

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 495**

51 Int. Cl.:

A23L 33/10 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

C07C 403/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2014 PCT/EP2014/073965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15067711**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2014 E 14798759 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3065565**

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

30 Prioridad:

07.11.2013 US 201361901136 P
12.11.2013 EP 13192491

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2020

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 2 773 495 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

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

La 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 aislarse de fuentes naturales tales como desechos de conchas (véase el documento JP-A 11-049 972) o algas *Haematococcus pluvialis* (véase el documento GB-A 2.301.587), en que los ésteres aislados tendrían que escindir a AXN propiamente dicha.
 10

La 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 rendimiento 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.
 15

La AXN sintético es de calidad estandarizada en comparación con AXN de fuentes naturales, ya que es mucho más fácil de utilizar un procedimiento estandarizado para su síntesis química y purificación 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".

Procedimientos químicos para la fabricación de AXN se llevan a cabo a menudo en hidrocarburos halogenados tales como diclorometano (véase, por ejemplo, el documento WO 2011/095571), ya que AXN y sus precursores tienen una alta solubilidad en estos disolventes, aunque hubo intenciones en el pasado de evitar el uso de disolventes de este tipo (véanse, por ejemplo, los documentos EP-A 908 449 y WO 2005/087720). También hay métodos de purificación que utilizan cloroformo (véase el documento JP-A 07118226). La AXN obtenida de este modo cristaliza a menudo a partir de alcanos inferiores, ya que apenas es soluble en este tipo de disolventes.
 20
 25

Ya existen procedimientos para la purificación de astaxantina: En el ejemplo 11 del documento WO 2007/072529 la síntesis de astaxantina se lleva a cabo en isopropanol. El producto obtenido se recrystaliza 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. De acuerdo con el documento EP-A 633 258 (véase el Ejemplo 2) los cristales de astaxantina han sido lavados con heptano.
 30

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

Por lo tanto, era un objeto de la presente invención proporcionar una AXN sintética de calidad alimentaria.

Este objeto se consigue por 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 esta AXN adecuada para el consumo humano.
 35

Por lo tanto, la presente invención está especialmente dirigida a la síntesis de una AXN sintética con un contenido de diclorometano ≤ 250 ppm, preferiblemente con un contenido de diclorometano ≤ 200 ppm, más preferiblemente con un contenido de diclorometano ≤ 100 ppm, incluso más preferiblemente con un contenido de diclorometano ≤ 50 ppm, ≤ 35 ppm, ≤ 30 ppm, ≤ 25 ppm, ≤ 20 ppm, lo más preferiblemente con un contenido de diclorometano ≤ 10 ppm.
 40

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención, 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.

Preferiblemente, la AXN sintética preparada de acuerdo con la presente invención tiene un contenido de metanol ≤ 500 ppm, preferiblemente tiene un contenido de metanol ≤ 350 ppm, más preferiblemente tiene un contenido de metanol ≤ 250 ppm, incluso más preferiblemente tiene un contenido de metanol ≤ 150 ppm, ≤ 100 ppm, lo más preferiblemente tiene un contenido de metanol ≤ 50 ppm, ≤ 20 ppm, ≤ 10 ppm, ≤ 5 ppm.
 45

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención, 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.

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

La AXN sintética preparada de acuerdo con la presente invención 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 calidad alimentaria frente a la degradación.

10 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 este tipo de disolventes.

Procedimientos

Una AXN de este tipo se puede obtener mediante uno de los siguientes procedimientos, que son objetos de la presente invención.

15 Procedimiento A

Un procedimiento para la fabricación de astaxantina sintética, adecuada para el consumo humano, que comprende las siguientes etapas:

- a) proporcionar cristales de astaxantina sintética que contienen diclorometano; y
- 20 b) añadir metanol a los cristales de astaxantina sintética en una cantidad para obtener una suspensión de astaxantina sintética en metanol, con lo cual 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
- 25 d) mantener la suspensión a una temperatura en el intervalo tal como se da para la etapa c) hasta que el contenido de diclorometano en la astaxantina sintética sea ≤ 250 ppm; y
- e) 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
- 30 f) 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

Un procedimiento para la fabricación de astaxantina sintética adecuada para el consumo humano (material de partida: solución de astaxantina sintética en diclorometano) que comprende las siguientes etapas:

- a1) proporcionar una solución de astaxantina sintética en diclorometano; y
- 35 a2) opcionalmente, añadir metanol a la solución de astaxantina sintética de la etapa a1); y
- a3) separar por destilación diclorometano y, opcionalmente, metanol; 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
- 40 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 tal como se da para la etapa c1) hasta que el contenido de diclorometano en la astaxantina sintética sea ≤ 250 ppm; y
- e1) enfriar la suspensión metanólica de astaxantina sintética, con lo cual su contenido de diclorometano sea ≤ 250 ppm, a una temperatura en el intervalo de 10 a 35°C; y
- 45 f1) separar por filtración los cristales de astaxantina sintética y, opcionalmente, secarlos; con lo cual se obtiene una astaxantina sintética adecuada para el consumo humano.

Estos procedimientos se describirán ahora con mayor detalle. Son económicos y se pueden realizar en una escala industrial. Durante los procedimientos de acuerdo con la presente invención, la cantidad total de astaxantina sintética no se disuelve por completo en el metanol. Esto contrasta con un proceso 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 Procedimiento 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)

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

10 Procedimiento A: Los cristales de AXN sintética son tal como se obtienen a partir de cualquiera de las síntesis químicas después de la separación del disolvente, en el que la síntesis se ha realizado tal como, p. ej., preferiblemente en diclorometano. El diclorometano puede haber sido 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, de modo que el volumen de la mezcla se mantenga constante. Luego, el disolvente (diclorometano + metanol) se separa por destilación hasta que la temperatura interna se haya elevado a 64°C (punto de ebullición del metanol), lo que significa que solo se separa por destilación el metanol, pero ya no diclorometano.

15 Estos cristales de AXN sintética contienen todavía diclorometano que no puede ser separado prolongando simplemente el tiempo para el secado de estos cristales de AXN sintética, incluso si se incrementa la temperatura y/o el vacío. Cantidades típicas de diclorometano remanente 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.

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

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

25 a2) añadir metanol a la solución de astaxantina sintética de la etapa a1);
a3) separar diclorometano y metanol por destilación.

Etapa b)/etapa b1)

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

30 Preferiblemente, el metanol se añade a los cristales de astaxantina sintética (etapa b) - Procedimiento A) o a 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 cual 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)

35 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. Con ello, la presión aumenta.

Etapa d)/etapa d1)

40 La temperatura se mantiene constante en el valor deseado - la misma temperatura que en la etapa c)/c1) - 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, ≤ 35 ppm, ≤ 30 ppm, ≤ 25 ppm, lo más preferiblemente ≤ 10 ppm.

Etapa e)/etapa e1)

45 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.

Etapa f)/etapa f1)

Los cristales de astaxantina sintética se separan por filtración y opcionalmente se secan.

5 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.

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.

10 Una forma de realización de la presente invención es un proceso en el que las etapas a) a f) y a1) a f1) respectivamente, se llevan a cabo dos veces, lo que significa que la astaxantina obtenida en la etapa f) o en la etapa f1) respectivamente, se utiliza como material de partida para la etapa a) y la etapa a1) respectivamente.

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

La invención se ilustra ahora adicionalmente en el siguiente ejemplo no limitativo.

Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimientos para obtener astaxantina sintética de calidad alimentaria

20 120 g de astaxantina (97%) que contenía 2000 mg/kg de diclorometano se introducen en un autoclave de acero de 1000 ml bajo 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 (temperatura interna). Una vez que se ha alcanzado la temperatura interna (105°C), la mezcla se mantiene constantemente a esta temperatura durante 7 horas con agitación. Después de 7 horas de este tratamiento, 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 un horno de secado durante 16 horas a 80°C
25 bajo 20 mbara. Se obtiene astaxantina seca que contiene 45 mg/kg de diclorometano.

En principio es posible realizar el ejemplo 1 como se ha descrito arriba también a cualquier otra temperatura en el intervalo de 80 a 140°C en lugar de 105°C. Estas otras temperaturas son, p. ej., 80°C, 85°C, 90°C, 95°C, 100°C, 110°C, 115°C, 120°C, 125°C, 130°C, 135°C, 140°C y cualquier otra temperatura entremedias. El Ejemplo 1 puede repetirse especialmente a una temperatura de 110°C y 115°C, respectivamente.

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de astaxantina sintética de calidad alimentaria, que comprende las siguientes etapas:
 - a) proporcionar cristales de astaxantina sintética que contienen diclorometano; y
 - 5 b) añadir metanol a los cristales de astaxantina sintética en una cantidad para obtener una suspensión de astaxantina sintética en metanol, con lo cual 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 tal como se da para la etapa c) hasta que el contenido de diclorometano en la astaxantina sintética sea ≤ 250 ppm; y
 - e) 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
 - 15 f) separar por filtración los cristales de astaxantina sintética y, opcionalmente, secarlos; con lo cual se obtiene una astaxantina sintética de calidad alimentaria.

2. Un procedimiento para la fabricación de astaxantina sintética de calidad alimentaria, que comprende las siguientes etapas:
 - 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
 - 20 a3) separar por destilación metanol, si está presente, y 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
 - 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
 - 25 d1) mantener la suspensión a una temperatura en el intervalo tal como se da para la etapa c1) hasta que el contenido de diclorometano en la astaxantina sintética sea ≤ 250 ppm; y
 - e1) enfriar la suspensión metanólica de astaxantina sintética, con lo cual su contenido de diclorometano sea ≤ 250 ppm, a una temperatura en el intervalo de 10 a 35°C; y
 - 30 f1) separar por filtración los cristales de astaxantina sintética y, opcionalmente, secarlos; con lo cual se obtiene una astaxantina sintética de calidad alimentaria.

3. 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.

4. 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.
- 35

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o 4, 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 a dicha temperatura.
- 40

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o 4 o 5, en el que en la etapa e) o en la etapa e1) 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.