



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 299 304**

② Número de solicitud: 200501956

⑤ Int. Cl.:  
**C07C 403/24** (2006.01)  
**C07C 45/30** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **29.07.2005**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2008**

Fecha de la concesión: **16.03.2009**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **01.04.2009**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2009**

⑰ Titular/es: **CAROTENOID TECHNOLOGIES, S.A.**  
**Polígono Industrial Francolí, 30**  
**Apartado de Correos 1105**  
**43080 Tarragona, ES**

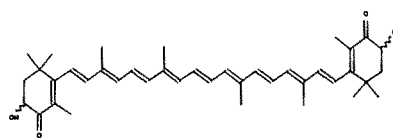
⑱ Inventor/es: **Ribera Ruiz, David;**  
**Viso Acosta, Antonio y**  
**Fernández Martín, Juan Antonio**

⑳ Agente: **No consta**

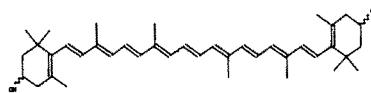
⑳ Título: **Procedimiento para la preparación de Astaxantina.**

㉑ Resumen:

Procedimiento para la preparación de Astaxantina, de fórmula I (Esquema 1). Se obtiene a partir de una xantofila, la zeaxantina, de fórmula II (Esquema 2), por reacción con un agente oxidante, constituido por derivados halogenados, preferentemente bromados y clorados o mezcla de ambos, de hidantoínas, en un medio acuoso-orgánico y, eventualmente, en presencia de un catalizador del tipo de los derivados del N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina. La Astaxantina tiene aplicación en la acuicultura para la pigmentación de especies acuáticas como algunos salmonidos y crustáceos, así como nutracéutico para el consumo humano.



(I)  
Esquema 1



(II)  
Esquema 2

ES 2 299 304 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

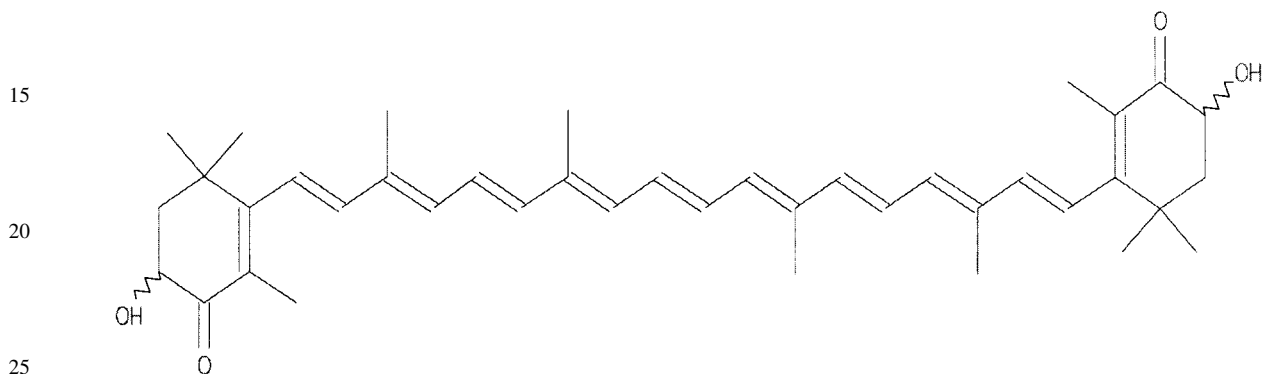
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de Astaxantina.

5 **Ámbito técnico de la invención**

En esta memoria se describe un procedimiento para la preparación de Astaxantina (3,3'-dihidroxi-β,β-caroteno-4,4'-diona), de fórmula I (Esquema 1),

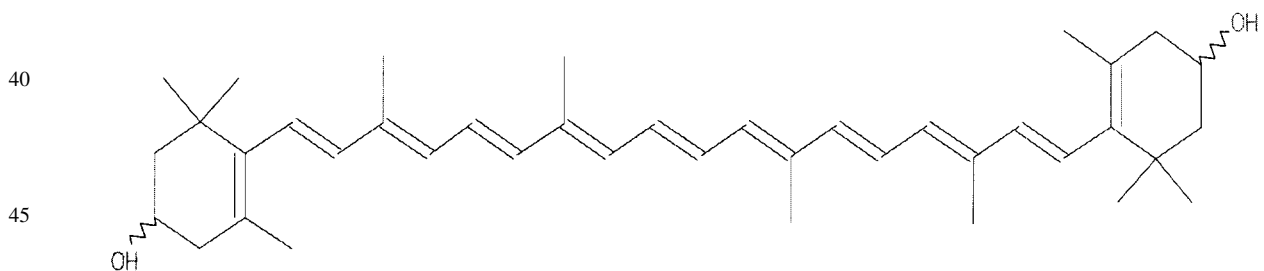
10 Esquema 1



(I)

que consiste en la transformación de otra xantofila, la Zeaxantina (3,3'-dihidroxi-β,β-caroteno) de fórmula II (Esquema 2),

35 Esquema 2



(II)

55 por reacción con un agente oxidante constituido por derivados halogenados, preferentemente bromados, clorados o mezclas de ambos, de hidantoínas, en un medio acuoso-orgánico y eventualmente, en presencia de un catalizador.

De los más de 700 carotenoides que existen en la naturaleza sólo 8 de ellos se producen industrialmente por vía sintética haciendo uso principalmente de diversos derivados petroquímicos y órgano sintéticos para lograrlo (Britton, 1996).

60 La Astaxantina es un carotenoide que ha sido tradicionalmente utilizado en la acuicultura para la pigmentación de especies acuáticas, como algunos salmónidos y crustáceos, principalmente.

65 Además de su uso como pigmentante e inmunoestimulante en la acuicultura (Pure Appl. Chem., 66, 1069; J Nutrition, 129, 391) y la avicultura, la Astaxantina ha venido siendo utilizada cada vez más frecuentemente en un mercado creciente como el nutraceutico para el consumo humano en virtud de que ha mostrado un importante efecto reductor de radicales libres (Pure Appl. Chem., 63, 141; 66, 1011; FASEB J., 10, 542) Estos efectos se consideran mecanismos de defensa de los animales frente al ataque de especies con oxígeno activo.

## ES 2 299 304 B1

A la Astaxantina se le han atribuido una serie de efectos beneficiosos para la salud humana como la protección frente a la radiación UV y en el campo de la visión, la mejora de la respuesta inmune, en el tratamiento de enfermedades infecciosas relacionadas con el *Helicobacter*, en la prevención de la arteriosclerosis y enfermedades relacionadas y, sobre todo, en la prevención de diversos tipos de cáncer.

5

Un aspecto importante es que recientemente se han impuesto restricciones para el uso de la Cantaxantina en la pigmentación de salmónidos, y como consecuencia se ha producido un incremento en el uso de Astaxantina para el mismo objetivo.

10

Por tanto, el mercado para este carotenoide viene reclamando precios más accesibles sin que por ello mermen en calidad las especificaciones del producto. Por lo tanto, es ahora imprescindible avanzar en la configuración de un proceso que ofrezca rendimientos atractivos en la preparación de Astaxantina, así como la pureza y distribución de isómeros más adecuada para la satisfacción de los consumidores.

### 15 Estado de la técnica

Los primeros procedimientos sintéticos de preparación de la Astaxantina de interés comercial descritos en la bibliografía implican su síntesis total mediante esquemas con un número elevado de fases (Pure Appl. Chem., 74, 1369).

20

Una alternativa en los esquemas sintéticos lo constituyen los procedimientos que permiten la preparación de la Astaxantina a partir de otras xantofilas preparadas por síntesis, tales como la Cantaxantina.

25

Simultáneamente se han ido perfeccionando las técnicas para la extracción y purificación de carotenoides de origen natural. Merecen especial mención la luteína del marigold (*Tagetes erecta sp.*), la Capsantina de la paprika, la Astaxantina como resultado de procesos biotecnológicos que involucran a la levadura *Phaffia rhodozyma* y el alga *Hematococcus pluviales*, el  $\beta$ -Caroteno y el Licopeno, entre otros.

30

En la medida en que se dispone de carotenoides naturales más puros se ha producido un incremento en el interés por obtener otros carotenoides a partir de ellos, obteniendo frecuentemente productos semisintéticos más atractivos económicamente.

35

Por ejemplo, la obtención comercial de Zeaxantina a partir de la luteína del marigold (US 5523494) abrió la puerta a este tipo de posibilidades. Después vino un gran desarrollo en este campo, procesos diversos para preparar Zeaxantina entre los cuales destaca aquel reportado por IQF (US 5998678). El método consiste en tratar la luteína con un medio fuertemente alcalino en la presencia de un poli-alcohol y el producto final rico en Zeaxantina, es sometido a una oxidación en una etapa intermedia del procesamiento. Este esquema nos sirve de referencia como uno de los primeros intentos para obtener 3,3'-dicetocarotenoides por esta ruta.

40

Se han descrito varios procedimientos basados en la transformación de la Zeaxantina obtenida a partir de la luteína del marigold en Astaxantina.

45

Merece especial interés el descrito en US 6376717, que implica la acción de un agente halogenante como la N-bromosuccinimida, el bromo, el tribromuro de piridinio o el yodo en presencia de sales del ácido clórico o brómico.

50

Dentro de esta misma línea destaca el procedimiento reivindicado en US 6372946, en el que se hace reaccionar una sal de bromato con una de sulfito, utilizándose la mezcla obtenida como el reactivo oxidante para obtener la Astaxantina.

55

El proceso descrito anteriormente se ha utilizado igualmente a partir de diacetato de Zeaxantina como materia prima (WO 2004/039991). Si bien, aparentemente, se obtienen mejores rendimientos, el esquema resulta algo más complicado y no se alcanzan las especificaciones requeridas.

60

Cabe destacar, no obstante que, de acuerdo con WO 03077950, la Astaxantina obtenida a partir de la Zeaxantina mediante procedimientos como los anteriormente descritos se comporta de una manera excelente en la pigmentación de salmónidos y crustáceos aún por encima de la obtenida por la vía de síntesis total.

65

Se ha descrito otro procedimiento para obtener Astaxantina a partir de Zeaxantina por acción del peróxido de hidrógeno en presencia de yodo (WO 02085831). En esta misma patente se reivindica la obtención de Cantaxantina a partir de  $\beta$ -caroteno. Si bien esta última transformación parece factible, no parece técnicamente consistente la preparación de Astaxantina a partir de luteína y/o Zeaxantina bajo las condiciones reclamadas. En cualquier caso no se aporta ninguna característica ni rendimiento en la Astaxantina que se cita, y ningún ejemplo de tal obtención.

70

Generalmente este tipo de oxidación para obtener Astaxantina se lleva a cabo en disolventes halogenados, principalmente, el diclorometano y el cloroformo. La naturaleza de estos disolventes combinada con el efecto de la temperatura ocasiona una mayor eficiencia en la isomerización de la trans-Astaxantina en cis-Astaxantina (J Agric. Food Chem. 47, 3656). Este hecho provoca una alteración en la proporción entre ellos y obliga a un paso posterior de isomerización y purificación, con las consecuentes pérdidas de rendimiento y por lo tanto, incrementos en el costo del producto final.

## ES 2 299 304 B1

Adicionalmente es importante mencionar que la pureza de la Astaxantina obtenida y la distribución de sus isómeros son altamente dependientes de las características de la Zeaxantina o concentrados de Zeaxantina utilizados como materia prima.

5 Normalmente la isomerización de la luteína de origen natural conduce a la obtención de meso-Zeaxantina (J. Nat. Prod., 66, 72). Sin embargo, el procedimiento patentado por IQF ofrece la posibilidad de obtener una mezcla racémica en la proporción de 1:2:1 (3R,3R') : (3R,3S') : (3S,3S') que ha resultado ser una materia prima más adecuada que la forma meso para la manufactura de Astaxantina.

### 10 **Resumen de la invención**

La invención que aquí se describe se refiere a un proceso para la preparación de Astaxantina (I, Esquema 1) a partir de otra xantofila, la Zeaxantina (II, Esquema 2), obtenida por isomerización de la Luteína contenida en la flor de marigold y purificada hasta obtener una pureza de 90% o superior en Zeaxantina.

15 La reacción se lleva a cabo por acción de derivados halogenados, preferentemente bromados y clorados o mezclas de ambos, de hidantoína. Ejemplos de este tipo de productos son la 1-bromo-3-cloro-5,5-dimetilhidantoína y la 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína, entre otros muchos.

20 Los reactivos oxidantes que se incluyen en la presente invención se utilizan frecuentemente en presencia de ácidos inorgánicos como el HCl ó el HBr, o bien, orgánicos, como el ácido acético. Además pueden también utilizarse en el medio alcalino bajo las condiciones apropiadas.

La utilización de catalizadores es fundamental para que se verifique la reacción de oxidación de forma más eficaz.  
25 La naturaleza y dosificación del catalizador se describe en detalle más adelante.

Aunque es recomendable utilizar disolventes halogenados como el diclorometano o el cloroformo, para llevar a cabo la oxidación también es posible utilizar otros similares como el tetracloruro de carbono y el 1,2-dicloroetano y aún otros no halogenados como el acetato de etilo, el ciclohexano y el acetonitrilo

30 La oxidación se puede llevar a cabo en medio ácido, principalmente a pH entre 1 y 5, y mejor aun entre 2 y 4, obtenido por adición de un ácido orgánico, tal como acético o fórmico, o bien, un ácido mineral, tal como, HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, similares o mezclas de ellos.

35 También se consiguen buenos rendimientos de oxidación en un medio alcalino a un pH entre 8 y 14, preferentemente entre 8 y 10.

La temperatura de la reacción se sitúa entre los -80°C y los 45°C, preferentemente entre los -20°C y los 20°C, con un tiempo de reacción que va de los 5 minutos hasta las 10 h, preferentemente entre 2 h y 8 h y mejor aun entre las 2 h y las 5 h, dependiendo de la combinación preferida de los parámetros del proceso.

40 El crudo de reacción es sometido opcionalmente a un proceso de isomerización térmica o de otro tipo y purificación final hasta obtener Astaxantina con más del 95% de pureza.

45 El procedimiento que aquí se describe supone importantes mejoras frente a todo lo descrito o reivindicado anteriormente.

Tal como se señala en la revisión del estado de la técnica, los procesos actuales de interés comercial de preparación de la Astaxantina implican esquemas de síntesis total. Frente a este tipo de procedimientos, el que aquí se describe supone una gran ventaja. Así la preparación de Astaxantina se lleva a cabo en un solo paso, por oxidación directa de una estructura carotenoidea ya preformada, la Zeaxantina.

55 La bibliografía recoge ejemplos de procedimientos de preparación de Astaxantina a partir de carotenoides de origen sintético, tales como la Cantaxantina. Como ya se ha señalado, actualmente se dispone de procedimientos eficaces y rentables de obtención de diferentes carotenoides de origen natural. Este hecho permite utilizar como producto de partida, tal como se recoge en la presente memoria, uno de estos carotenoides de origen natural, la Zeaxantina, con muchas ventajas frente a los sintéticos en cuanto a accesibilidad, bajo coste y pureza suficiente.

60 El estado de la técnica incluye una serie de antecedentes de preparación de Astaxantina a partir de Zeaxantina. Frente a todos ellos, la presente invención supone muchas ventajas.

En la mayoría de los casos descritos hay una degradación intensiva de la Zeaxantina y el rendimiento de Astaxantina es bastante pobre, sin mencionar la ausencia de procedimientos adecuados en el procesamiento que conduzcan a la obtención de un producto con la pureza requerida para ser comercializado.

65 Estos problemas se han solucionado en su mayor parte como consecuencia de la oxidación controlada que implica la invención que aquí se describe.

## ES 2 299 304 B1

En primer lugar, en cuanto a la naturaleza del reactivo oxidante, los derivados bromados y/o clorados de hidantoína han mostrado una extraordinaria eficacia y selectividad en la reacción de oxidación de las posiciones alílicas de los anillos ciclohexánicos de la Zeaxantina. El resultado es la obtención de un producto final más puro y con un rendimiento superior.

5

La utilización de un catalizador del tipo de los descritos más adelante es otra de las novedades incluidas en la presente invención. Si bien la reacción de oxidación se puede verificar sólo por acción del reactivo oxidante, la presencia de catalizador produce un incremento muy importante en cuanto al rendimiento y la selectividad de la oxidación.

10

A nivel práctico, tal como se describe en detalle más adelante, el proceso químico se consigue por la acción de un agente oxidante en presencia de un catalizador en unas condiciones extraordinariamente sencillas. La presencia simultánea en el medio de reacción del catalizador y del agente oxidante contribuye a que se verifique de forma eficaz el proceso.

15

Pero la ventaja más importante está en el elevado rendimiento con el que se consigue este proceso de oxidación. Esto supone una disminución importante de los subproductos de reacción y como consecuencia, una simplificación en la purificación del producto final.

20

Un aspecto adicional de gran importancia es que el procedimiento que aquí se describe, presenta una evidente e inmediata utilidad industrial. En particular, condiciones de reacción suaves, materias primas accesibles, elevados rendimientos y métodos sencillos de purificación hacen de este procedimiento una alternativa para la producción industrial de Astaxantina muy ventajosa frente a todo lo descrito con anterioridad.

### Descripción detallada de la invención

25

El procedimiento consiste, en esencia, en la disolución de la xantofila de partida en un disolvente orgánico adecuado, adición del catalizador y lenta dosificación del reactivo oxidante. Se mantiene la agitación hasta desaparición del producto de partida y se procesa el crudo de la forma habitual.

30

En cuanto a la naturaleza del reactivo oxidante, derivados halogenados de hidantoína, los mejores resultados se han obtenido con la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y con la 1-bromo-3-cloro-5,5-dimetilhidantoína o una mezcla de ellos.

35

El reactivo oxidante se utiliza en una proporción de 2 a 4 equivalentes molares respecto de la Zeaxantina contenida en el sustrato oxidable.

Se ha comprobado que la eficacia de la reacción se mejora sensiblemente con la adición de un catalizador, por lo que se incluye dentro del ámbito de la presente invención.

40

Entre todos los catalizadores empleados, merecen especial mención, la N-oxil-2,2,6,6-tetraclorometilpiperidina, la N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina y sus derivados seleccionados entre N-oxil 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-etoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-acetoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-acetamino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-benzoiloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-dimetilamino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-oxo-2,2,6,6-tetrametilpiperidina o una mezcla de dos o más de ellos.

45

El catalizador se mezcla inicialmente con el sustrato al dispersarlo en el disolvente y se utiliza en una proporción respecto del carotenoide que va desde el 0.001 al 10%, preferentemente del 0.01 al 5.0% y mejor aun del 0.05 al 2.0%.

50

La temperatura de reacción es un parámetro que afecta considerablemente al rendimiento y pureza del producto final. Se obtienen los mejores resultados con valores entre los -85°C y los 45°C, preferentemente entre -20°C y 20°C, y mejor aún, entre 0°C y los 15°C.

55

El proceso de oxidación de la Zeaxantina se lleva a cabo en un medio constituido por dos fases: la disolución acuosa del oxidante y el pigmento disperso en un disolvente orgánico. Aunque el disolvente puede ser clorado del tipo del diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano no se descarta y de hecho se prefiere hacerlo en disolventes no clorados como el acetato de etilo, el ciclohexano o el acetonitrilo con el primordial objetivo de minimizar la isomerización de la *trans*-Astaxantina a *cis*-Astaxantina. Generalmente se utilizan de 5 a 100 partes de disolvente por cada parte de sustrato y preferentemente de 20 a 50 partes del disolvente seleccionado.

60

Una vez que se han mezclado el pigmento, el catalizador y el disolvente, se procede a adicionar la disolución oxidante mientras la mezcla de reacción se agita vigorosamente.

65

El tiempo total de reacción está entre los 5 minutos y las 10 horas, preferentemente entre 2 h y 8 h y mejor aun entre 2 h y 5 h, dependiendo de la combinación seleccionada de los parámetros del proceso.

La isomerización y purificación del crudo de reacción permite la obtención de un producto que contiene más del 95% de Astaxantina.

## ES 2 299 304 B1

El material así obtenido es útil para ser utilizado como pigmentante en la acuicultura y avicultura además de diversas aplicaciones farmacológicas y nutraceuticas en el consumo humano.

5 A continuación se describen diversos ejemplos con la finalidad de ilustrar el proceso descrito sin que esto signifique limitar el alcance del mismo:

### Ejemplo 1

10 En un reactor de vidrio de 1 litro de capacidad, sellado y provisto de agitación mecánica se cargan:

500 ml de cloroformo,

15 10 g de una mezcla racémica de Zeaxantina con un 97% de pureza, y

50 mg de N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

la mezcla se agita hasta homogeneidad mientras que su temperatura se ajusta a 5°C.

20 Se adicionan 20 g de Dibromodimetilhidantoína en 100 ml de agua a lo largo de 1 hora manteniendo la agitación hasta total desaparición de la Zeaxantina verificada por HPLC, frecuentemente en 2 horas más de reacción.

25 Se agrega una disolución de tiosulfato de sodio y se continúa agitando 10 minutos, luego se pone la mezcla en reposo hasta completa separación de fases y se descarta la fase acuosa.

El disolvente orgánico que contiene el pigmento se lava con una disolución diluida de NaOH y después un par de veces con agua.

30 Se descartan los lavados y se recupera el disolvente por evaporación al vacío. El residuo obtenido se redisuelve en ciclohexano y se separa el precipitado formado.

35 El sólido se somete a un proceso de isomerización térmica en acetona para obtener 5.0 g de un sólido que contiene 96% de Astaxantina.

### Ejemplo 2

40 En un matraz de 250 ml de capacidad sellado y provisto de agitación mecánica se introducen:

1 g de Zeaxantina

5 mg de N-oxil-2,2,6,6-tetraclorometilpiperidina

45 50 ml de diclorometano,

y se agrega a lo largo de 50 minutos, una disolución de:

4 gramos de Cloro-Bromo-dimetilhidantoína

50 5 ml de agua

manteniendo la temperatura de la masa reactiva a 0°C.

55 Se adicionan 5 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio mientras se continúa agitando vigorosamente para después reposar y decantar la fase acuosa.

60 Posteriormente se añaden 10 ml de una solución de tiosulfato de sodio y lava con agua a la temperatura ambiente.

Los lavados se descartan y el disolvente se evapora al vacío. El residuo final se redisuelve en hexano, se separa el precipitado y se somete a un proceso de isomerización térmica con etanol.

65 Se filtra y seca el sólido resultante para obtener:

0.7 g de Astaxantina con una pureza del 97%.

## ES 2 299 304 B1

### Ejemplo 3

En un matraz de 2 litros de capacidad se introducen:

- 5            10 g de una mezcla racémica de Zeaxantina  
              1 litro de acetato de etilo  
              50 mg del N-oxil-4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina  
10            manteniendo una agitación vigorosa durante 30 minutos a la temperatura ambiente y sin luz.

Se prepara y enfría una disolución de:

- 15            50 g de dibromodimetilhidantoína  
              100 ml de agua  
20            y se ajusta el pH con un tampón acético-acetato al valor de 5.0

La disolución oxidante se adiciona en el transcurso de 2 h a la mezcla del pigmento y se mantiene la agitación durante 3 horas más a 0°, hasta desaparición total de la Zeaxantina.

- 25            Se adiciona 25 ml de una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y se continúa agitando durante 10 minutos más.

- 30            Se deja reposar la masa de reacción, se separa y descarta la fase acuosa. La fase orgánica se lava dos veces con agua y se descartan los lavados.

Finalmente el disolvente se evapora a vacío y el residuo sólido final que contiene alrededor de 6.5 g de Astaxantina, de la cual más del 70% es trans-Astaxantina

- 35            Ejemplo 4

En un matraz de 2 litros de capacidad se introducen en atmósfera de nitrógeno:

- 40            20 g de Zeaxantina  
              250 mg de N-oxil-4-etoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina  
              1 litro de una mezcla 1:1 de acetato de etilo: diclorometano  
45            agitando vigorosamente durante 30 minutos y en ausencia de luz.

- 50            La temperatura de la mezcla se ajusta a -10°C y se agregan, en el transcurso de 3 horas, alrededor de 250 ml de la solución oxidante preparada como en el Ejemplo 3.

La reacción se continúa hasta la completa desaparición de la Zeaxantina y después se procede como en el Ejemplo 3 para obtener 11.2 g de Astaxantina.

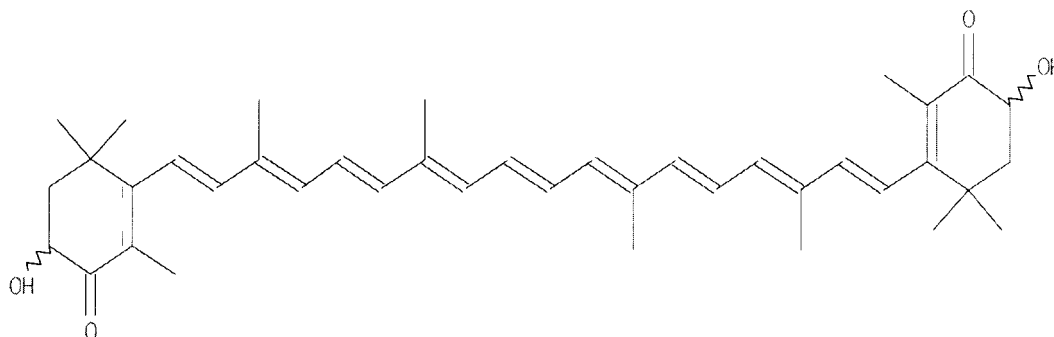
55

60

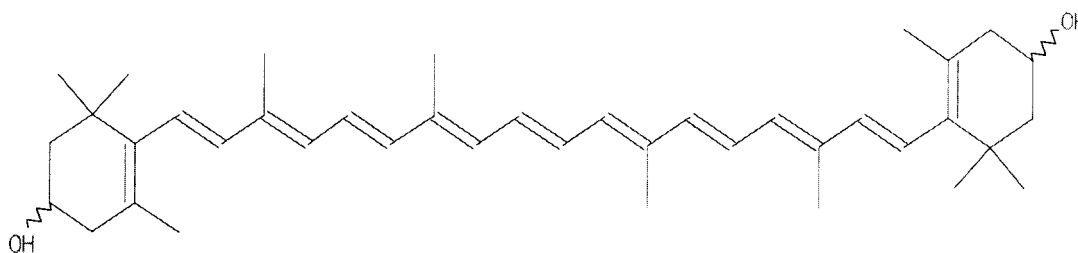
65

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de Astaxantina (3,3'-dihidroxi- $\beta,\beta$ -caroteno-4,4'-diona), de fórmula,



que consiste en la transformación de otra xantofila, la Zeaxantina (3,3'-dihidroxi- $\beta,\beta$ -caroteno) de fórmula,



por reacción con un agente oxidante constituido por derivados halogenados, preferentemente bromados y clorados o mezcla de ambos de hidantoínas, en un medio acuoso-orgánico y eventualmente, en presencia de un catalizador.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el cual el sustrato es una mezcla racémica de Zeaxantina que contiene una proporción 1:2:1 respectivamente de los isómeros (3R,3R'): (3R,3S): (3S,3S').

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el cual el agente oxidante es el 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el cual el reactivo oxidante es la 1-bromo-3-cloro-5,5-dimetilhidantoína.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el cual se utiliza como catalizador la N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, la N-oxil-2,2,6,6-tetraclorometilpiperidina o una mezcla de ellas.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el cual se utiliza como catalizador derivados del N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, seleccionado entre N-oxil 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-etoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-acetoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-acetamino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-benzoiloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-dimetilamino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N-oxil-4-oxo-2,2,6,6-tetrametilpiperidina o una mezcla de dos o más de ellos.

7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 5 y 6 en el cual el catalizador se mezcla con el carotenoide en una proporción del 0.001 al 10%, preferentemente del 0.01 al 5.0% y mejor aun del 0.05 al 2.0%.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el disolvente orgánico utilizado puede ser clorado, tal como, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano o una mezcla de ellos, o bien, no clorado, tal como, acetato de etilo, ciclohexano, acetonitrilo o una mezcla de ellos.

9. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 8 en el cual el disolvente orgánico se utiliza en una proporción entre 10 y 100 partes por cada parte de carotenoide, preferentemente, entre 20 y 50 partes de disolvente por cada parte del sustrato.



## ES 2 299 304 B1

10. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el pH de la disolución se ajusta entre 1 y 5, preferentemente entre 2 y 4, por adición de un ácido orgánico, tal como acético o fórmico, o bien, un ácido mineral, tal como, HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, similares o mezclas de ellos.

5 11. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el pH de la disolución se ajusta entre 8 y 14, preferentemente entre 8 y 10.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que la temperatura de la reacción se mantiene entre los -80°C y los 45°C, preferentemente entre los -20°C y los 20°C y mejor aún entre 0°C y 15°C.

10 13. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el tiempo de reacción puede estar entre los 5 minutos y las 10 h, preferentemente entre 2 h y 8 h y mejor aun entre las 2 h y las 5 h, dependiendo de las condiciones de reacción seleccionadas.

15 14. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el cual la Astaxantina obtenida es útil para el consumo humano.

15. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el cual la Astaxantina obtenida es útil para la nutrición animal, preferentemente como pigmentante e inmunoestimulante en la acuicultura y avicultura.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 299 304

② Nº de solicitud: 200501956

③ Fecha de presentación de la solicitud: 29.07.2005

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: C07C 403/24 (2006.01)  
C07C 45/30 (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 1293499 A1 (PRODEMEX, S.A. DE C.V.) 19.03.2003, todo el documento.	1-4,8-15
A	EP 1371642 A1 (DEGUSSA AG) 17.12.2003, reivindicaciones.	1-15
A	WO 2004039991 A2 (PRODEMEX, S.A. DE C.V.) 13.05.2004, ejemplos.	1-15
A	US 20040262239 A1 (HOWARTH, J.N. & HARVEY, M.S.) 30.12.2004, párrafo [0017].	1
A	LEANNA, M.R. et al. "Synthesis of $\alpha$ -Amino and $\alpha$ -Alkoxy Aldehydes via Oxoammonium Oxidation". Tetrahedron Letters, 1992, Volumen 33, Número 35, páginas 5029-5032. Ver esquema 1.	5-7
A	EP 0858835 A1 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 19.08.1998, reivindicación 1; página 10, línea 46 - página 11, línea 27.	1
A	US 20040249197 A1 (KUHNLE, A. et al.) 09.12.2004, reivindicaciones 1,4,7.	1

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
22.02.2008

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/1