

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 290**

51 Int. Cl.:

**C07C 305/04** (2006.01)

**C07C 215/90** (2006.01)

**C11D 1/29** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2010 E 10152626 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 2216326**

54 Título: **Compuestos de colina biológicamente compatibles y su uso como tensioactivos**

30 Prioridad:

**04.02.2009 DE 102009007443**

**29.05.2009 DE 102009026598**

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

**16.12.2013**

73 Titular/es:

**UNIVERSITÄT REGENSBURG (100.0%)**

**Universitätsstrasse 31**

**93053 Regensburg, DE**

72 Inventor/es:

**WERNER, PROF. DR. KUNZ;**

**KELLERMEIER, MATTHIAS;**

**KLEIN, REGINA;**

**MAURER, EVA y**

**DR. TOURAUD, DIDIER**

74 Agente/Representante:

**ES 2 434 290 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**

## COMPUESTOS DE COLINA BIOLÓGICAMENTE COMPATIBLES Y SU USO COMO TENSOACTIVOS

5

Los jabones o tensioactivos están muy extendidos en el día a día, por ejemplo como emulsionantes no sólo en productos de limpieza domésticos y productos para el cuidado corporal, sino también en productos alimenticios. Los jabones más comunes, conocidos desde hace más de 1000 años, son las sales de sodio y de potasio de los ácidos grasos. La ventaja de estos jabones de carboxilato clásicos son sus bajos costes de producción así como su compatibilidad biológica. Como desventaja puede mencionarse la solubilidad en agua limitada, que en el caso de un valor de pH inferior a aproximadamente 9 o también en presencia de sales tales como NaCl se reduce adicionalmente.

La sensibilidad a las sales puede cuantificarse mediante el aumento de la temperatura de solubilidad (temperatura de Krafft) en función de la concentración de sal. En particular, la solubilidad de los jabones de carboxilato se reduce en presencia de sales de cationes divalentes tales como calcio o magnesio (formadores de dureza). Para evitar que los jabones no funcionen, por regla general deben añadirse ablandadores de agua, que a su vez a menudo son perjudiciales para el medio ambiente.

Los alquilsulfatos y alquilsulfonatos de sodio representan una alternativa eficaz a los jabones de ácidos grasos. Son menos sensibles a las sales, son muy biodegradables y pueden obtenerse a partir de materiales renovables. El representante más conocido y más estudiado de esta clase de tensioactivos es el dodecilsulfato de sodio (SDS), que se utiliza con frecuencia en la formulación de, por ejemplo, productos para el cuidado corporal tales como champús o geles de ducha. El SDS puro se disuelve en agua normalmente a temperaturas superiores a desde 12°C hasta 25°C. Aunque es menos sensible a las sales que los jabones de ácidos grasos clásicos, no obstante en el caso de añadir sal la temperatura de solubilidad del SDS supera rápidamente los 25°C. Además, el uso de los homólogos de cadena más larga más tensioactivos del SDS, tal como por ejemplo tetradecilsulfato de sodio, está limitado debido a la solubilidad en agua reducida.

Por este motivo en la práctica a menudo se sustituyen los alquilsulfatos por alquiletersulfatos. La incorporación de grupos oxietileno en las cadenas de alquilo mejora la solubilidad en agua y reduce considerablemente la sensibilidad a las sales. Además, en el caso de los tensioactivos de alquiletersulfato la irritación de la piel es menor en comparación con los alquilsulfatos sencillos. Por consiguiente los alquiletersulfatos se encuentran con frecuencia en formulaciones líquidas, especialmente en productos cosméticos tales como lociones, cremas, champús y geles de ducha, pero también en lavavajillas y productos de limpieza domésticos líquidos. Representantes habituales en el comercio de los tensioactivos de alquiletersulfato son las sales de sodio de sulfatos de alcoholes de aceite de coco etoxilados (12-14 átomos de C) con un grado de etoxilación típico de 2-3. A este respecto, el más importante es el lauriletersulfato de sodio (LES), que se produce a escala industrial y tiene una amplia aplicación en diversas formulaciones.

Una desventaja principal de los alquiletersulfatos radica en los costes de producción claramente aumentados en comparación con los alquilsulfatos sencillos. Además, para la síntesis de alquiletersulfatos se utilizan etileno o polietilenglicoles, cuya producción se basa a su vez en el gas óxido de etileno tóxico y altamente inflamable, y que pueden contener trazas del 1,4-dioxano carcinógeno.

Además, se conoce que la solubilidad de tensioactivos aniónicos tales como carboxilatos o dado el caso tensioactivos de alquilsulfato o alquilsulfonato alcoxilados se ve influida por el contraión. Así, los puntos de Krafft de los tensioactivos de sulfato o de sulfonato aumentan a medida que aumenta el tamaño del contraión en la serie  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ , mientras que en los carboxilatos se observa la tendencia contraria (M. J. Rosen, *Surfactants and Interfacial Phenomena*, 2ª Ed., John Wiley & Sons Ltd., EE.UU., 1989, págs. 216 - 217). Por tanto, los cationes pequeños, muy solvatados, conducen a un aumento de la solubilidad de los tensioactivos de sulfato o de sulfonato. En el caso de iones más grandes puede esperarse una menor solubilidad en agua.

Sin embargo, sorprendentemente también se encontraron determinados cationes más grandes, tal como tetrametilamonio, que pueden aumentar la solubilidad de los tensioactivos de sulfato o de sulfonato. Así pudo mostrarse, por ejemplo, que el dodecilsulfato de tetrametilamonio es soluble en agua hasta por debajo de los 0°C, siendo al mismo tiempo la sensibilidad frente a la adición de, por ejemplo, cloruro de sodio menos marcada (Yu *et al.*, *J. Phys. Chem.* 1990, 94, 3675; Mukerjee *et al.*, *J. Phys. Chem.* 1958, 62(11), 1400; Berr *et al.* *J. Phys. Chem.* 1986 90(24), 6492; Berrau *et al.* *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 13432). Sin embargo, la utilización práctica de tetrametilamonio en lugar de iones alcalinos está muy limitada, dado que los iones de tetraalquilamonio individuales son tóxicos. Su toxicidad se basa entre otros en que pueden actuar como catalizadores de transferencia de fase o en la capacidad para bloquear canales iónicos celulares.

Como medida para aumentar la solubilidad en agua de los jabones de carboxilato clásicos en R. Klein, D. Touraud, W. Kunz, *Green Chemistry*, 2008, 10, 433 se propone utilizar como contraión colina ((2-hidroxietil)trimetilamonio) en lugar de sodio o potasio, que no es tóxica y que reduce la temperatura de Krafft,

es decir la temperatura a partir de la que el tensioactivo puede formar micelas en disolución acuosa, en comparación con el sodio en de 30 a 45°C. A diferencia de los sulfatos o sulfonatos, en el caso de los carboxilatos la solubilidad aumenta a medida que aumenta el tamaño del catión, de modo que este resultado no resulta sorprendente.

5 Sin embargo, los carboxilatos de colina tienen la desventaja de que la sensibilidad a las sales, y en particular la sensibilidad frente a una mayor dureza del agua, es mayor que, por ejemplo, en el caso del SDS. Una desventaja adicional es la alta sensibilidad con respecto al valor de pH. No es posible preparar tensioactivos de carboxilato, que aún sean solubles a un valor de pH neutro para la piel de 5, lo que se debe a que los ácidos grasos a diferencia de los ácidos alquilsulfónicos o alquilsulfúricos son sólo ácidos muy débiles. Por consiguiente, las disoluciones de jabones de carboxilato puros tienen un valor de pH de 10 - 12. Por tanto, a menudo los ácidos grasos sólo se neutralizan parcialmente, para alcanzar un valor de pH de 8 - 9 y con ello garantizar la compatibilidad con la piel. Sin embargo, con la reducción del valor de pH aumentan mucho las temperaturas de Krafft, dado que los ácidos grasos neutralizados puros son completamente insolubles en agua. No obstante, incluso un valor de pH de 8 - 9 todavía irrita y reseca la piel.

15 Finalmente, los carboxilatos de colina son también muy higroscópicos, lo que hace necesario una conservación y un procesamiento en una atmósfera libre de agua. En el caso de almacenarse al aire absorben la humedad del aire y pasan a este respecto a fases liótropas, líquidas cristalinas, que desde el punto de vista de la consistencia son de tipo gel y pegajosas.

20 El dodecilsulfato de  $\beta$ -hidroxietiltrimetilamonio se conocía para su uso como regulador del crecimiento para aumentar el rendimiento del trigo en el sector de la agricultura (base de datos CA, Chemical Abstract Service, Columbus, Ohio, EE.UU.; Li, Duxin *et al.*: "Study on Synthesis and application of beta-hydroxyethyltrimethylammoniumdodecyl sulfate", Stn, XP02675706, n.º de registro en la base de datos 1997:234979).

25 El documento WO 99/43775 A1 da a conocer sales cuaternarias de ésteres de trietanolamina de ácidos grasos para su uso como tensioactivos.

Por tanto, la presente invención se basa en el planteamiento de proporcionar un tensioactivo que evite las desventajas de los tensioactivos conocidos del estado de la técnica y que presente una alta solubilidad y resistencia a las sales y sea muy compatible con la piel.

Según la invención, este objetivo se soluciona mediante compuestos de colina de la siguiente fórmula:

30  $R-A-SO_3^- [(H_3C)_3N-CH_2-CH_2-OH]^+$ ,

en la que A significa un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula  $-[O-B]_n-O-$ , representando B un grupo alquilo con de 2 a 4 átomos de carbono y significando n un número de 1-20; y R significa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, con de 8 a 30 átomos de carbono, excluyéndose dodecilsulfato de  $\beta$ -hidroxietiltrimetilamonio.

35 Preferiblemente R tiene de 8 a 24, en particular de 8 a 20 átomos de carbono. Además se prefieren grupos alquilo lineales, saturados o de mono a triinsaturados. En particular se prefieren grupos alquilo lineales, saturados o monoinsaturados, con de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo n-dodecilo o n-tetradecilo.

B es preferiblemente un grupo etileno  $-CH_2-CH_2-$ , un grupo 2-propileno  $-CH(CH_3)-CH_2-$  o una mezcla de los mismos.

40 Por tanto, como ejemplos de compuestos según la invención preferidos pueden mencionarse sulfatos de alcoholes grasos de colina. Se prefieren especialmente dodecilsulfato de colina (ChDS) o tetradecilsulfato de colina (ChTS).

45 Debido a su actividad superficial aumentada se prefieren igualmente los compuestos, en los que R tiene 14 o más, por ejemplo de 14 a 24 átomos de carbono. Como ejemplos pueden mencionarse cetilsulfato de colina, estearilsulfato de colina, oleilsulfato de colina, eicilsulfato de colina o behenilsulfato de colina.

La colina, conocida anteriormente como vitamina B4, tiene diversas funciones clave en el cuerpo humano (por ejemplo como precursor para fosfolípidos o para el neurotransmisor acetilcolina) y está contenida en muchos productos alimenticios. En comparación con los iones amonio cuaternarios convencionales, la colina es muy biodegradable, lo que probablemente puede atribuirse al grupo hidroxilo. Tal como se muestra en G. J. J. Kortstee, Arch. Microbiol., 1970, 71, 235, la colina puede degradarse, por ejemplo, por microorganismos.

Mientras los iones amonio cuaternarios convencionales son altamente tóxicos, la colina es un metabolito que produce el propio cuerpo. En células de glioma de rata, la colina presenta en comparación con el tetrametilamonio (TMA) una toxicidad menor en un factor de 5,5. En comparación con el tetrabutilamonio la toxicidad es más de 500 veces menor (L. C. Mokrasch, Mol. Cell. Biochem., 1990, 92, 86).

- 5 Además, se considera en general que la colina es muy hidratante en el tratamiento de la piel o el cabello y se ha utilizado satisfactoriamente en formulaciones para la reducción de picores o irritaciones de la piel (documento US 2002-010113). Por consiguiente, los compuestos de colina según la invención también tienen un efecto menos irritante que, por ejemplo, el SDS, que en particular tiene un efecto irritante en forma pura o en disolución concentrada así como potencialmente también un efecto alergénico sobre la piel y los ojos.
- 10 Los compuestos de la presente invención, incluyendo el dodecilsulfato de  $\beta$ -hidroxietiltrimetilamonio, pueden utilizarse según la invención como tensioactivos, por ejemplo en productos para el cuidado corporal tales como geles de ducha, en productos para el cuidado del cabello tales como champús o acondicionadores, o en productos para el cuidado de la piel. Debido al efecto hidratante de la colina, los compuestos son adecuados en particular para su uso en productos para el cuidado de la piel.
- 15 Igualmente pueden usarse como componente de elevada actividad de lavado en detergentes y productos de limpieza o como emulsionante para la estabilización de emulsiones. Además se tiene en cuenta la utilización en aplicaciones técnicas, especialmente en el campo de la bioquímica o la farmacia, por ejemplo para sustituir el SDS en la electroforesis en gel o en pruebas de citotoxicidad farmacológicas.
- 20 Los compuestos de colina según la invención o utilizados según la invención se diferencian de los tensioactivos de sulfato de metal alcalino convencionales porque se utiliza un contraión de amonio cuaternario de origen biológico, concretamente colina. Pueden producirse a base de materias primas regenerables tales como ácidos grasos, presentan una buena biodegradabilidad y compatibilidad con la piel y tienen además en comparación con los alquilsulfatos de metal alcalino una solubilidad aumentada y una sensibilidad a las sales reducida.
- 25 Una forma de realización preferida son los compuestos de colina según la invención con R de cadena larga (14 o más átomos de carbono, por ejemplo de 14 a 24 átomos de carbono). A este respecto, R es preferiblemente lineal y saturado o monoinsaturado, y tiene de 14 a 24 átomos de carbono, en particular de 16 a 18 átomos de carbono.
- 30 Estos compuestos pueden producirse, por ejemplo, también a partir de ácidos grasos de C14 a C24 (por ejemplo ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico o ácido behénico) o los correspondientes alcoholes grasos, que existen en materias primas naturales tales como aceite de palma, aceite de palma de coco, aceite de germen de cereales o aceite de semillas de algodón. A diferencia de sus análogos de metal alcalino presentan a temperatura ambiente una alta solubilidad y por tanto pueden utilizarse ventajosamente como tensioactivo. Éste es el caso en los análogos de metal alcalino con R de cadena larga, sólo de manera muy limitada, debido a la reducida solubilidad.
- 35 Una ventaja de los tensioactivos de cadena larga según la invención radica en su elevada actividad superficial. Así, con un tensioactivo de cadena más corta tal como SDS o el ChDS según la invención, puede reducirse la tensión superficial a temperatura ambiente hasta aproximadamente 36-37 mN/m, tal como se muestra en el ejemplo de realización. Sin embargo, con los compuestos de cadena larga son posibles valores claramente menores, por ejemplo de hasta 20 mN/m. En consecuencia, la presente invención proporciona también compuestos, con los que a temperatura ambiente puede conseguirse una tensión superficial especialmente reducida de por ejemplo hasta 20 mN/m.
- 40 Las ventajas expuestas anteriormente con respecto al aumento de la solubilidad así como la mejora de la sensibilidad a las sales y la compatibilidad con la piel con respecto a los análogos de metal alcalino son válidas no sólo para los compuestos de sulfato de colina según la invención sencillos, en los que A significa oxígeno, sino en particular también para los compuestos alcoxilados con un grupo de fórmula  $-\text{[O-B]}_n\text{-O-}$  como A. Debido al efecto adicional de aumento de la solubilidad de los grupos oxialquileno, en el caso de los compuestos alcoxilados pueden conseguirse solubilidades especialmente altas.
- 45 Como ventajas de los compuestos según la invención con respecto a los jabones de carboxilato de colina pueden mencionarse igualmente la solubilidad aumentada y la sensibilidad a las sales reducida. Una ventaja adicional radica en la manejabilidad mejorada: a diferencia de los jabones de carboxilato de colina el ChDS es un polvo blanco no higroscópico, con el que puede trabajarse fácilmente al aire.
- 50 En el ejemplo de realización se muestra a modo de ejemplo que el dodecilsulfato de colina como alquilsulfato de colina usado según la invención es menos tóxico e irritante que el correspondiente análogo de metal alcalino SDS.
- 55

La solubilidad claramente aumentada de los compuestos de colina según la invención o usados según la invención en comparación con los correspondientes sulfatos de metal alcalino se demuestra igualmente en el ejemplo de realización. Se ha encontrado que, por ejemplo, el dodecilsulfato de colina (ChDS) es soluble en agua hasta por debajo de los 0°C. En comparación con esto, el dodecilsulfato de sodio (SDS) normalmente no se disuelve hasta los 12-25°C (J. K. Weil, F. D. Smith, A. J. Stirton, R. G. Bistline Jr., J. Am. Oil Chem. Soc., 1963, 40 (10), 538-541). Tal como se ha descrito anteriormente, esta solubilidad en agua mejorada de los compuestos de colina según la invención o usados según la invención en comparación con las correspondientes sales de sodio posibilita también el uso de homólogos de cadena más larga tal como, por ejemplo, sulfato de miristilo o sulfato de estearilo, que presentan una actividad superficial aumentada.

10 A diferencia de las correspondientes sales de sodio, los compuestos de colina según la invención o usados según la invención tales como, por ejemplo, ChDS también son muy solubles en disolventes orgánicos tales como cloroformo, acetona, acetonitrilo o dimetilsulfóxido, en los que el SDS sólo muestra una solubilidad reducida.

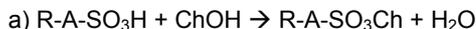
15 Además, la colina se une más fuertemente a los sulfatos que los iones de metal alcalino o  $\text{NH}_4^+$ . Debido a esto, los compuestos de colina según la invención o usados según la invención son menos sensibles a las sales, tal como se muestra en el ejemplo.

Los compuestos de colina según la invención o usados según la invención pueden producirse, por ejemplo, de las tres maneras siguientes a partir de los correspondientes compuestos de azufre o sus sales que pueden obtenerse comercialmente y sales de colina que pueden obtenerse comercialmente:

#### 20 1. Neutralización directa del ácido alquilsulfúrico

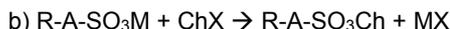
La síntesis de los correspondientes compuestos de ácidos sulfúricos R-A-SO<sub>3</sub>H está documentada en numerosas patentes y otras publicaciones, por ejemplo en los documentos DE 3503986, US 3069242 o DE 4212086, y se realiza también en gran medida a escala industrial. Los ácidos se neutralizan entonces normalmente con hidróxido de sodio, para obtener tensioactivos de sulfato de sodio (R-A-SO<sub>3</sub>Na).

25 De manera análoga a esto, los ácidos pueden neutralizarse con hidróxido de colina (ChOH), para obtener compuestos de sulfato de colina según la invención según la ecuación (a):



#### 2. Metátesis salina

30 Alternativamente a esto, los compuestos de colina según la invención o usados según la invención también pueden producirse según la ecuación b) mediante la reacción de los correspondientes compuestos de metal alcalino o de amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) (R-A-SO<sub>3</sub>M) con halogenuros de colina (ChX) en disolución acuosa. A este respecto, M es un catión de metal alcalino o  $\text{NH}_4^+$  y X es ión halogenuro:



35 Los compuestos de colina así obtenidos pueden extraerse a continuación de la disolución acuosa por ejemplo con cloroformo.

#### 3. Intercambio iónico

Finalmente, los compuestos de colina según la invención o usados según la invención también pueden sintetizarse mediante intercambio iónico. Para ello puede usarse, por ejemplo, un intercambiador catiónico fuerte, que en primer lugar se trata con una disolución de sal de colina o de hidróxido de colina. El intercambiador iónico cargado con colina se hace reaccionar a continuación con una disolución del correspondiente sulfato de metal alcalino o de amonio (R-A-SO<sub>3</sub>M).

#### Ejemplo de realización

##### Producción de ChDS

45 Se produjo dodecilsulfato de colina (ChDS) a partir de una disolución acuosa de SDS (Merck, mín. al 99%) mediante intercambio iónico usando un intercambiador iónico muy ácido (Merck tipo I). Para ello se lavó el intercambiador iónico en primer lugar con agua Millipore y después, para pasarlo a la forma ácida, con HCl 1 N. A continuación se neutralizó con disolución de hidróxido de colina 0,1 N (Taminco) y se lavó a su vez varias veces con agua. Para garantizar un intercambio iónico completo, se seleccionó la concentración de la disolución de SDS de tal manera que la cantidad de los iones  $\text{Na}^+$  que debían intercambiarse se encontraba

cuatro veces por debajo de la capacidad de intercambio máxima. A continuación pudo obtenerse el tensioactivo ChDS puro como polvo blanco mediante la evaporación del agua.

Determinación de la citotoxicidad

5 Se sometieron a prueba la citotoxicidad y la compatibilidad con la piel del ChDS en comparación con otros tensioactivos aniónicos usuales por medio de pruebas *in vitro* en células HeLa (células madre de cáncer de cuello uterino humano) y células SK-MEL 28 (células de melanoma humano). Este procedimiento *in vitro* establecido se describe en N. Vlachy, D. Touraud, J. Heilmann, W. Kunz, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2009, 70, 278 - 280 y ofrece una buena alternativa a las pruebas de irritación ocular de Draize *in vivo*.

10 La Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) puso a disposición las células. El cultivo de las células HeLa tuvo lugar en medio esencial mínimo (MEM) de Earle con hidrogenocarbonato de sodio 0,85 g/l, mezclado adicionalmente con suero bovino fetal (al 10%), L-glutamina (2 mM), aminoácidos no esenciales (al 1%), anfotericina B (0,4 g/ml) y sulfato de penicilina G/estreptomicina (100 u/ml). Se cultivaron las células SK-MEL 28 en una mezcla 1:1 de MEM de Dulbecco con hidrogenocarbonato de sodio 4,5 g/l así como L-glutamina y piruvato y medio F-12 de Ham con hidrogenocarbonato de sodio 1,176 g/l y glutamina estable, mezclada con suero bovino fetal al 10%.

15 Se determinó la concentración de inhibición de sustancia de prueba, que conduce a una reducción de células vivas del 50% en comparación con un control sin tratar (CI50), por medio de un ensayo de MTT según Mosmann.

20 Para ello se mezclaron en la primera columna de una placa de 96 pocillos en cada caso 15 µl de disolución acuosa de sustancia de prueba con 135 µl de medio. En cada caso se tomaron 75 µl de esta mezcla y se diluyeron en la segunda columna con 75 µl de medio. Se repitió este procedimiento de columna en columna hasta llenar completamente la placa. A continuación se sembraron en cada pocillo 11250 células en 75 µl de medio. Se conservaron las placas así preparadas durante 72 horas a 37°C en una incubadora.

25 Después se añadieron 15 µl de disolución de MTT a cada pocillo y se incubó durante 4 horas más. A continuación se separó la disolución restante y se mezcló el sedimento de MTT reducido en cada caso con 150 µl de disolución de dodecilsulfato de sodio al 10%. Tras dejar las placas durante la noche sin luz, se determinó la absorción de las disoluciones a 560 nm por medio de un lector de microplacas Spectra Fluor Plus de TECAN. Tras calcular la media de dos mediciones individuales, a partir de las curvas de dosis-efecto resultantes pudo calcularse el correspondiente valor de CI50. Los valores indicados de la concentración de inhibición se calculan a partir de al menos 5 mediciones independientes.

30 Se estudiaron las siguientes sustancias de prueba: dodecilsulfato de colina (ChDS) como ejemplo de un tensioactivo usado según la invención, la correspondiente sal de sodio, dodecilsulfato de sodio (SDS), así como laurato de potasio (KC12), laurato de sodio (NaC12) y laurato de colina (ChC12) como tensioactivos de carboxilato como comparación. Los valores de CI50 medidos se indican en la tabla 1 siguiente. Valores elevados significan una toxicidad reducida.

Tabla 1

Tensioactivo	CI50 [mmol/l]	
	HeLa	SK-MEL 28
ChDS	0,404 ± 0,004	0,43 ± 0,02
SDS	0,27 ± 0,01	0,32 ± 0,03
KC12	0,234 ± 0,005	0,40 ± 0,01
NaC12	0,23 ± 0,01	0,42 ± 0,01
ChC12	0,305 ± 0,006	0,36 ± 0,01

40 Tal como muestran los resultados, las toxicidades del tensioactivo usado según la invención ChDS, del laurato de colina y de los tensioactivos aniónicos convencionales, que generalmente se clasifican como no tóxicos, se encuentran en el mismo orden de magnitud. Sin embargo, de los tensioactivos estudiados, el ChDS presenta tanto en el caso de las células HeLa como en el caso de las células SK-MEL 28 el mayor valor de CI50 y supera tanto al SDS como al ChC12. Por tanto, ChDS muestra la menor toxicidad.

Solubilidad y sensibilidad a las sales

Como medida para la solubilidad y la sensibilidad a las sales se recurrió a los puntos de Krafft en ausencia de sales así como a diferentes concentraciones de sales.

45 En general, la temperatura de Krafft de un tensioactivo puede definirse como la temperatura de solubilidad de una disolución al 1% en peso, dado que la CMC se encuentra generalmente muy por debajo de esta concen-

- 5 tración (R., G. Laughlin, *The Aqueous Phase Behavior of Surfactants*, Academic Press, San Diego, 1994, pág. 108). Por consiguiente, para la determinación de la temperatura de Krafft del ChDS se pesó una disolución al 1% en peso. Para estudiar la influencia de las sales sobre el punto de Krafft se añadieron a disoluciones al 1% en peso de ChDS diferentes cantidades de cloruro de sodio (Merck, p.a.) o cloruro de colina (Sigma Aldrich, mín. al 98%) y se midió la temperatura de solubilidad asociada.

Se obtuvieron temperaturas de solubilidad precisa a partir de mediciones de la turbidez según el procedimiento descrito en S. Schrödle, R. Buchner, W. Kunz, *Fluid Phase Equilib.*, 2004, 216, 175 - 182. Para ello se enfriaron todas las muestras estudiadas hasta la aparición de un precipitado y a continuación se calentaron de nuevo con una velocidad de 5°C por hora.

- 10 La tabla 2 muestra la temperatura de Krafft medida del ChDS así como los correspondientes valores de la bibliografía de las sustancias comparativas:

Tabla 2:

	$T_{Kr}$
ChDS	0°C
SDS	16°C <sup>(1)</sup>
KDS	40°C <sup>(1)</sup>
NaC12	25°C <sup>(2)</sup>
KC12	10°C <sup>(3)</sup>
ChC12	<0°C <sup>(3)</sup>
ChC14	0°C <sup>(3)</sup>
Referencias:	
(1): Helmut W. Stache, <i>Anionic Surfactants</i> , Surfactants Science Series Vol. 56, CRC, 1995	
(2) J. W. McBain, W. W. Lee, <i>Oil Soap</i> , 1943, 20, 17 - 25	
(3) R. Klein, D. Touraud, W. Kunz, <i>Green Chemistry</i> , 2008, 10, 433 - 435	

- 15 Tal como puede deducirse de la tabla, el ChDS presenta una temperatura de Krafft claramente menor y con ello una solubilidad aumentada en comparación con el SDS y el KDS (dodecilsulfato de potasio). El SDS tiene a su vez una temperatura de Krafft claramente menor que el KDS, lo que demuestra la reducción según lo esperado de la solubilidad a medida que aumenta el tamaño del catión.

Se estudió la sensibilidad a las sales mediante la medición de la temperatura de Krafft a diferentes concentraciones de sal. En la figura 1 se ilustra la temperatura de Krafft del ChDS frente a la concentración de NaCl y ChCl. Una razón de NaCl:ChDS de 1:1 provoca un aumento de aproximadamente 7°C.

- 20 En comparación, la figura 2 muestra la temperatura de Krafft del estearato de colina (ChC18) en función de la concentración de sal. En este caso una razón de NaCl:ChC18 de 1:1 provoca un aumento de aproximadamente 23°C.

#### Efecto tensioactivo

- 25 La disminución de la tensión interfacial del agua mediante la adición de tensioactivo es una medida importante para la eficacia de un tensioactivo. Se midió la tensión superficial de disoluciones acuosas de ChDS y SDS mediante el método de Ring con un tensiómetro K100 de Krüss. La figura 3 muestra la tensión interfacial medida a una temperatura de 25°C en función de la concentración.

- 30 Tal como se muestra en la figura 3, el tensioactivo usado según la invención reduce la tensión interfacial del agua desde aproximadamente 70 mN/m hasta aproximadamente 37 mN/m, lo que se encuentra en el orden de magnitud del SDS (aproximadamente 36 mN/m).

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de colina de fórmula  

$$R-A-SO_3^- [(H_3C)_3N-CH_2-CH_2-OH]^+$$
  - 5 en la que A significa un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula  $-[O-B]_n-O-$ , representando B un grupo alquileo con de 2 a 4 átomos de carbono y significando n un número de 1-20;
  - y R significa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, con de 8 a 30 átomos de carbono,
  - 10 exceptuando dodecilsulfato de  $\beta$ -hidroxietiltrimetilamonio.
2. Compuesto de colina según la reivindicación 1, en el que R significa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, con de 8 a 24 átomos de carbono.
- 15 3. Compuesto de colina según la reivindicación 2, en el que R significa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, con de 8 a 20 átomos de carbono.
4. Compuesto de colina según la reivindicación 3, en el que R significa un grupo alquilo lineal, saturado o monoinsaturado, con de 12 a 18 átomos de carbono.
5. Compuesto de colina según la reivindicación 4, en el que R se selecciona de n-dodecilo o n-tetradecilo.
- 20 6. Compuesto de colina según la reivindicación 2, en el que R significa un grupo alquilo lineal, saturado o monoinsaturado, con de 14 a 24 átomos de carbono.
7. Compuesto de colina según una de las reivindicaciones 1-6, en el que A es un átomo de oxígeno.
8. Compuesto de colina según una de las reivindicaciones 1-6, en el que A significa el grupo de fórmula  $-[O-B]_n-O-$  y B es un grupo etileno  $-CH_2-CH_2-$ , un grupo 2-propileno  $-CH(CH_3)-CH_2-$  o una mezcla de los mismos.
- 25 9. Uso del compuesto de colina de fórmula  

$$R-A-SO_3^- [(H_3C)_3N-CH_2-CH_2-OH]^+$$
  - 30 en la que A significa un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula  $-[O-B]_n-O-$ , representando B un grupo alquileo con de 2 a 4 átomos de carbono y significando n un número de 1-20,
  - y R significa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, con de 8 a 30 átomos de carbono, como tensioactivo.
10. Uso según la reivindicación 9, en el que R, A y B están definidos como en una de las reivindicaciones 2 a 8.
- 35 11. Uso según la reivindicación 9 ó 10 en productos para el cuidado del cabello, productos para el cuidado corporal o productos para el cuidado de la piel.
12. Uso según la reivindicación 9 ó 10 en detergentes y productos de limpieza.
13. Uso según la reivindicación 9 ó 10 para la estabilización de emulsiones.

Figura 1:

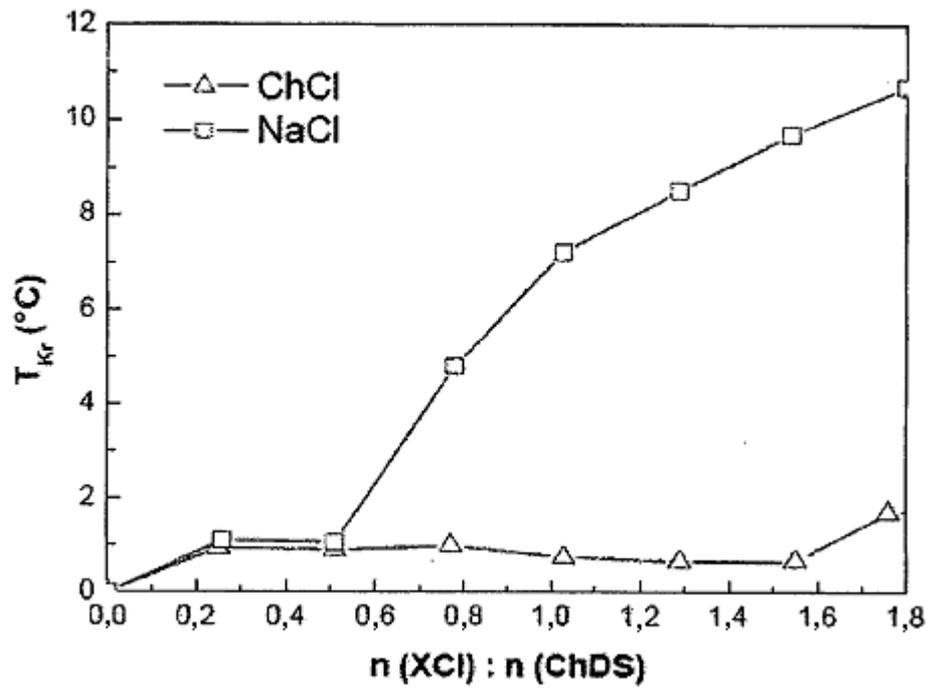


Figura 2:

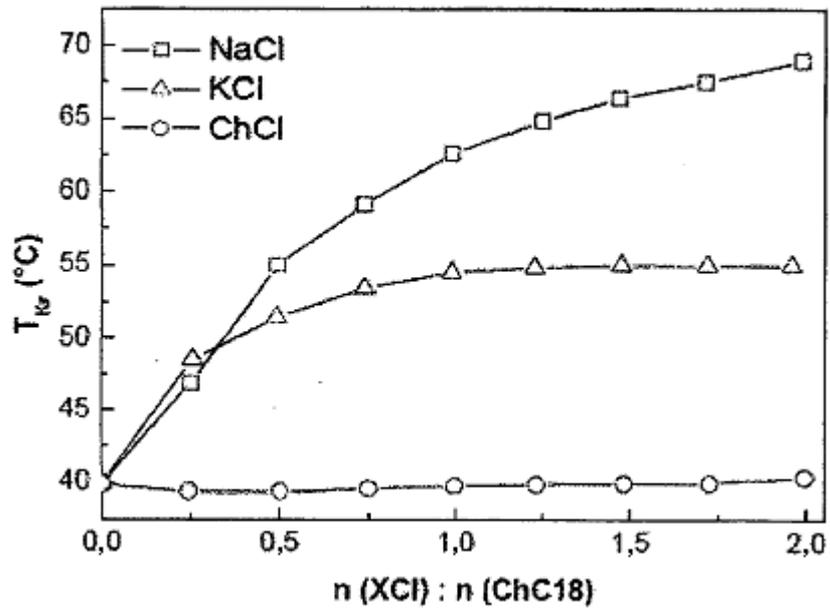


Figura 3:

