

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/083196 A1

(43) Fecha de publicación internacional
14 de julio de 2011 (14.07.2011)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A23L 1/30 (2006.01) A61K 8/37 (2006.01)
A23L 1/035 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01) C07C 69/025 (2006.01)

Avanzada de Cataluña (IQAC), C/ Jorge Girona Salgado,
18-26, E-08034 Barcelona (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2010/070857

(74) Mandatario: PONS ARIÑO, Ángel; Glorieta de Rubén
Dario, 4, E-28010 Madrid (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:

21 de diciembre de 2010 (21.12.2010)

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 200931214
21 de diciembre de 2009 (21.12.2009) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo
US): CONSEJO SUPERIOR DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES];
C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
MORALES SÁNCHEZ, Juan Carlos [ES/ES]; Instituto
de Investigaciones Químicas (IIQ), Avda. Américo
Vespucio, s/n, Isla de La Cartuja, E-41092 Sevilla (ES).
COMELLES FOLCH, Francesc [ES/ES]; Instituto de
Química Avanzada de Cataluña (IQAC), C/ Jorge Girona
Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). PARRA
JUEZ, José Luis [ES/ES]; Instituto de Química

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: LIPOPHILIC PHENOLIC DERIVATIVES AS SURFACTANTS

(54) Título : DERIVADOS FENÓLICOS LIPÓFILOS COMO SURFACTANTES

(57) Abstract: The present invention reveals a group of compounds derived from phenols such as tyrosol or hydroxytyrosol having a polar part and an apolar part being an alkylic chain of variable length. As a consequence of the physicochemical properties thereof these compounds may be used as surfactants, for example in food, agrochemical, cosmetic or personal hygiene products or in pharmaceutical products.

(57) Resumen: La presente invención proporciona un grupo de compuestos derivados de fenoles como el tirosol o hidroxitirosol que tienen una parte polar y una parte apolar que es una cadena alquílica de longitud variable. Debido a sus propiedades físico-químicas, estos compuestos pueden ser usados como surfactantes, ya sea en productos alimentarios, agroquímicos, cosméticos, de higiene personal o en productos farmacéuticos.



WO 2011/083196 A1

DERIVADOS FENÓLICOS LIPÓFILOS COMO SURFACTANTES

La presente invención se refiere al uso de un grupo de compuestos derivados de fenoles lipófilos como surfactantes, especialmente en composiciones alimentarias, cosméticas y farmacéuticas.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Los surfactantes basados en fuentes renovables están experimentando una creciente demanda, teniendo en cuenta aspectos medioambientales, de salud para el consumidor y de rendimientos similares o mejores que los basados en derivados petroquímicos. (Hill-Rhode, Fett/Lipid 1999, vol. 101, 25). Al mismo tiempo, son muy deseables en los nuevos surfactantes ecológicos, nuevas funcionalidades en las moléculas con actividad superficial, tales como que posean capacidad antioxidante. En este caso, el tirosol y el hidroxitirosol, derivados fenólicos naturales que son antioxidantes muy potentes, muestran su capacidad para poder ser el grupo polar en un nuevo tipo de surfactantes antioxidantes.

Para la obtención de surfactantes ecológicos habitualmente se usan como cadena hidrófoba compuestos obtenidos de fuentes renovables tales como aceite de palma o aceite de coco. La elección de grupos polares procedentes de fuentes renovables se ha centrado en carbohidratos y aminoácidos. De este modo se pueden preparar n-alkilpoliglucósidos, ésteres de sorbitán, ésteres de ácidos grasos y azúcares y surfactantes basados en aminoácidos.

Los polifenoles son muy abundantes en la naturaleza, especialmente en el reino vegetal, y son compuestos muy polares. Tienen propiedades biológicas interesantes, como por ejemplo el ácido caféico, conocido por sus propiedades antivíricas, antiinflamatorias y antiarterioescleróticas; el resveratrol, con efectos cardioprotectores y anticancerígenos; y los fenoles del aceite de oliva, concretamente el hidroxitirosol, que inhibe la oxidación de las lipoproteínas de

baja densidad (LDL) humanas (una etapa crítica en la arterioesclerosis) y la agregación de plaquetas y además exhibe propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas. Al mismo tiempo, algunos de estos derivados fenólicos naturales se están usando como antioxidantes para la conservación de alimentos, tales como las catequinas de extractos de té verde y el ácido rosmarínico y sus derivados que se encuentran en los extractos de romero. De hecho, el tirosol y, especialmente, el hidroxitirosol han mostrado mayor capacidad antioxidante en aceites que diversos antioxidantes alimentarios habitualmente usados, tales como α -tocoferol (E- 307), o butil hidroxitolueno (BHT, E-321). (Mateos, Dominguez, Espartero, Cert, J. Agric. Food Chem. 2003, vol. 51, 7170; Ranalli, Lucera, Contento, J. Agric. Food Chem. 2003, vol. 51, 7636; Artajo, Romero, Morello, Motilva, J. Agric. Food Chem. 2006, vol. 54, 6079).

En los últimos años, se han preparado derivados lipófilos de algunos antioxidantes fenólicos muy polares para facilitar su incorporación en grasas y aceites. Por ejemplo, se han sintetizado ésteres de ácidos grasos de isoflavonas, derivados lipófilos de la clovamida o poli(lauroil-(+)-catequina). Puesto que el hidroxitirosol es uno de los antioxidantes más potentes y prometedores descritos hasta la fecha, se han preparado derivados lipófilos de hidroxitirosol también para facilitar su incorporación a grasas y aceites. Los compuestos preparados son derivados de tipo éster o de tipo éter con cadenas de tipo alquilo o alquenilo., En primer lugar, se prepararon derivados de tipo éster con ácidos grasos sobre el hidroxilo primario o sobre los hidroxilos fenólicos tanto por vía química clásica como por vía enzimática con el uso de enzimas (Torres de Pinedo, Peñalver, Rondon, & Morales, Tetrahedron 2005 vol. 61, 7654; Trujillo y col., J Agric Food Chem 2006, vol. 54, 3779; Grasso y col. Bioorg Chem 2007, vol. 35, 137 Torres de Pinedo, Peñalver, Pérez-Victoria, Rondón, & Morales, Food Chem 2007, vol. 105, 657; y las patentes ES2233208; ES2246603). También se han preparado derivados de tipo éter con alcoholes alifáticos sustituidos en la posición del alcohol primario (Pereira-Caro, Madrona, Bravo, Espartero, Alcudia, Cert & Mateos, Food Chem. 2009,

vol. 115, 86). Todos estos compuestos lipófilos de hidroxitirosol son muy buenos antioxidantes en distintas matrices alimentarias. Su capacidad antioxidante es tan alta como la del propio hidroxitirosol y mejor que otros antioxidantes lipófilos utilizados actualmente como el α -tocoferol (E- 307), el
5 butil hidroxitolueno (BHT, E-321) o el palmitato de ascorbilo (E-304) (Trujillo y col., J Agric Food Chem 2006; Torres de Pinedo, Peñalver, Pérez-Victoria, Rondón, & Morales, Food Chem 2007; Pereira-Caro, Madrona, Bravo, Espartero, Alcludia, Cert & Mateos, Food Chem 2009; Medina, Lois, Alcántara, Lucas & Morales, J Agric Food Chem 2009, vol. 57, 9773).

10

En el caso del antioxidante tirosol, también se han preparado derivados lipófilos. En concreto se han sintetizado los ésteres de tirosol con ácidos grasos sustituidos en la posición del alcohol primario. Además, se ha descrito que su capacidad antioxidante en aceites es ligeramente inferior a la de tirosol.
15 (Mateos, Trujillo, Pereira-Caro, Madrona & Espartero, J Agric Food Chem 2008, vol. 56, 10960).

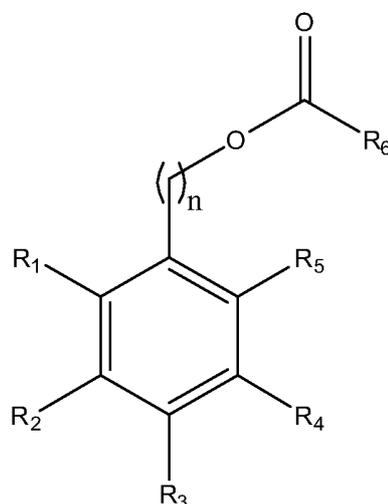
Estos derivados lipófilos de tirosol e hidroxitirosol también se han preparado con objeto de proteger el tirosol e hidroxitirosol de la degradación en medios
20 biológicos para que puedan ejercer su poder antioxidante durante más tiempo *in vivo*. Así se ha demostrado la protección del antioxidante en ésteres de tirosol e hidroxitirosol con ácidos grasos en las posiciones primaria o/y fenólicas del fenol y se ha protegido su uso en enfermedades cardiovasculares, hepáticas y renales (ES2193874) y en enfermedades neurodegenerativas
25 (ES2256472).

Hasta la fecha se han descrito muy pocos ejemplos de antioxidantes con actividad superficial, tales como los ésteres alcanoil-6-O-ácido ascórbico, sales de ascorbato de alquilamonio, succinato de tocoferil polietilenglicol y sales BHT
30 de alquilamonio.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un grupo de compuestos derivados de fenoles como el tirosol o hidroxitirosol que debido a sus propiedades físico-químicas pueden ser usados como surfactantes, ya sea en productos alimentarios, agroquímicos, cosméticos, de higiene personal o en productos farmacéuticos.

En un aspecto principal, la presente invención se refiere al uso de un



10 compuesto de fórmula (I):

Fórmula (I)

donde

R_1 a R_5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1 - C_4 o un grupo OH, donde al menos uno de R_1 a R_5 es un grupo OH,

R_6 es un grupo alquilo C_1 - C_{20} ;

n es un valor entre 1 y 6;

como surfactante.

20 El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-

hexilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 6 y 12 átomos de carbono. Más preferiblemente es n-octilo, n-decilo o n-dodecilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida, ácido carboxílico o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre amino, amido, éster carboxílico, éter, tiol, acilamino o carboxamido. Cuando el grupo alquilo está sustituido, lo está preferentemente por uno o varios grupos amina, amida o éter, que a su vez pueden estar o no sustituidos por grupos alquilo, amida, cicloalquilo o éteres y estos a su vez, pueden estar igualmente sustituidos o no.

10

En la presente invención, el término surfactante se refiere a sustancias que reducen la tensión superficial en la superficie de contacto entre dos fases (por ejemplo, dos líquidos insolubles uno en otro) mediante la adsorción de estas moléculas en la interfase. El término surfactante es equivalente a tensioactivo. Estas propiedades son debidas a su estructura: los tensioactivos se componen de una parte hidrófoba y un resto hidrófilo, lo que los convierte en moléculas anfífilas. Al contacto con el agua las moléculas individuales se orientan de tal modo que la parte hidrófoba sobresale de la fase acuosa o bien interacciona con las cadenas hidrófobas de otras moléculas formando agregados en que las partes hidrófobas quedan en el centro y los restos solubles en agua se orientan hacia la periferia interaccionando con el agua. Estas estructuras se denominan micelas. Según las propiedades de disociación del tensoactivo en presencia de agua se clasifican en iónicos o no-iónicos; y dentro de los iónicos según la carga que posea la parte que presenta la actividad de superficie serán aniónicos, catiónicos o anfóteros.

25

En una realización preferida, n es un valor entre 2 y 4, más preferiblemente 2.

En una realización preferida, al menos uno de R₁ a R₅ es un grupo OH. En otra realización más preferida, R₃ es un grupo OH. En otra realización más preferida, R₂ y R₃ son un grupo OH.

30

En otra realización preferida, R₆ es un grupo alquilo C₁-C₁₈. En una realización más preferida, R₆ es un alquilo C₆-C₁₂.

5 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso como surfactante de un compuesto seleccionado de la lista que comprende hexanoato de hidroxitirosol, octanoato de hidroxitirosol decanoato de hidroxitirosol y dodecanoato de hidroxitirosol

10 En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso como surfactante de un compuesto seleccionado de la lista que comprende hexanoato de tirosol, octanoato de tirosol y decanoato de tirosol.

15 En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) como descritos anteriormente como surfactantes en productos alimentarios, agroquímicos, cosméticos-dermatológicos, de higiene personal o farmacéuticos.

20 Debido al carácter anfifílico de estos ésteres fenólicos de ácidos grasos, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente invención poseen propiedades surfactantes, además de antioxidantes, lo que los convierte en aditivos muy útiles para ser usados en productos de las industrias agroquímica, alimentaria, cosmética-dermatológica y farmacéutica.

25 Los compuestos de la presente invención son adecuados, debido a su baja o nula toxicidad, para usarse como surfactantes en preparaciones alimenticias tales como, pero sin limitarse a, alimentos en general, complementos alimenticios, alimentos funcionales o nutracéuticos. Asimismo se pueden usar en productos cosméticos o dermatológicos tales como, pero sin limitarse a, productos de higiene personal (jabón, champú gel, desodorante, cremas, lociones etc.) o productos para el bronceado y para la protección solar que
30 pueden presentarse en forma de aceite, loción, gel, spray o crema.

Los compuestos de la presente invención son adecuados también como surfactantes en productos agroquímicos tales como, pero sin limitarse a, herbicidas, pesticidas o insecticidas.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y gráficas se
10 proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15

Fig. 1. Diagrama de tensión superficial frente a concentración para la serie de ésteres de ácidos grasos y tirosol.

20 **Fig. 2.** Relación entre la CMC y la longitud de la cadena alquílica del acilo en la serie de ésteres de tirosol e hidroxitirosol.

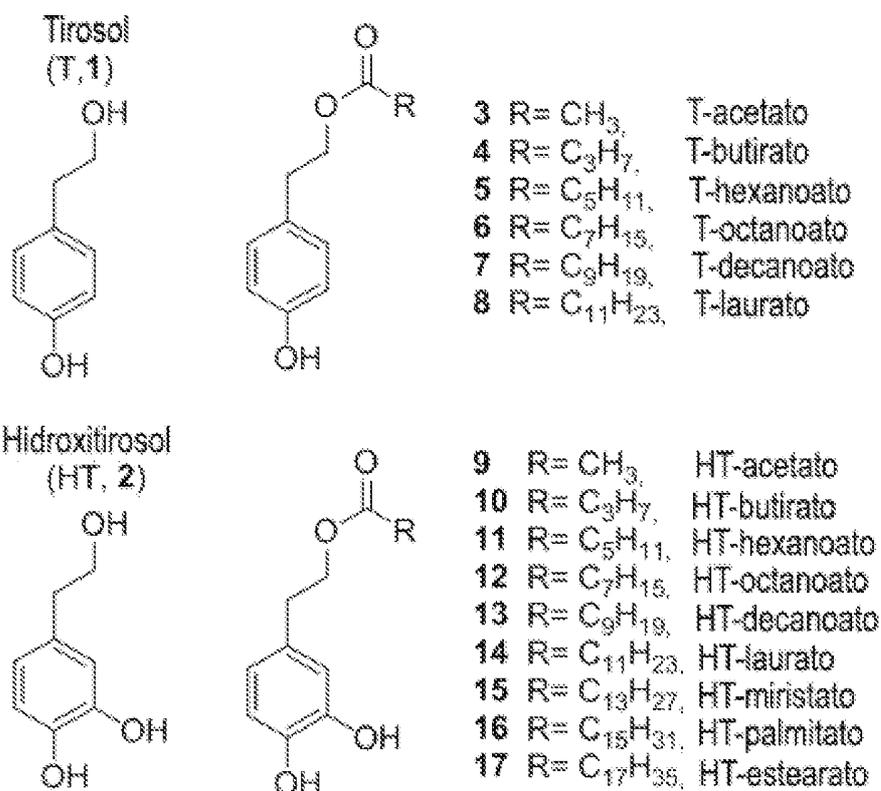
Fig. 3. Diagrama de tensión superficial frente a concentración para la serie de ésteres de ácidos grasos e hidroxitirosol.

25

EJEMPLO

Los compuestos de la presente invención en los que se ha centrado la parte experimental son los siguientes:

30



Los ésteres de ácidos grasos y tirosol e hidroxitirosol se han preparado mediante acilación enzimática del tirosol e hidroxitirosol usando lipasa B inmovilizada procedente de *Candida antarctica* (Novozym 435®). Las reacciones se llevaron a cabo en *tert*-butilmetiléter y los agentes acilantes fueron los correspondientes ésteres vinílicos de las diferentes cadenas alquílicas. Los rendimientos fueron muy elevados en todos los casos después de la filtración de las enzimas y cromatografía en columna corta de la mezcla de reacción.

10

A continuación, se determinó la tensión superficial para la serie de ésteres de ácidos grasos y tirosol. Los gráficos de tensión superficial / log de la concentración de compuesto para esta serie se representan en la Figura 1. Se puede observar que para el tirosol (1), acetato de tirosol (3) y butirato de tirosol (4) no se produce estabilización de la tensión superficial (a mayores concentraciones las muestras no son solubles). Aunque estos compuestos muestran una actividad que disminuye la tensión superficial, no se comportan

15

como surfactantes, puesto que no se produce la característica auto-agregación de un sistema micelar. Por el contrario, cuando se aumenta la longitud de cadena alquílica del grupo acilo, se logra un equilibrio hidrófilo/lipófilo adecuado y, por consiguiente, se puede observar la forma típica de la curva de un surfactante para el hexanoato (5), octanoato (6) y decanoato (7) de tirosol. El laurato de tirosol (8) mostró muy poca solubilidad en agua, no siendo posible realizar las medidas de tensión superficial correspondientes.

Los parámetros físico-químicos obtenidos para estos compuestos se exponen en la Tabla 1. Además de los valores de CMC, se calcularon también los siguientes datos: la tensión superficial para la CMC (γ_{CMC}) relacionada con la eficacia del surfactante, pC_{20} (correspondiente a $-\log C_{20}$, siendo C_{20} la concentración necesaria para disminuir en 20 unidades la tensión superficial del agua pura, es decir, 52 mN/m) relacionado con el rendimiento del surfactante, la adsorción máxima de surfactante Γ_{max} y el área ocupada por molécula en la interfase saturada (A). Cuando se representa el log de la CMC frente al número de carbonos de la cadena alquílica del acilo (Figura 2), se observa una disminución lineal de la CMC, como sucede en los surfactantes convencionales. La formación de micelas debe tener lugar a concentraciones menores con las cadenas lipófilas más largas para evitar la mayor repulsión hidrófoba de estas cadenas con las moléculas de agua. Además, se puede observar que la eficacia de estos compuestos (en términos de tensión superficial mínima disponible para el surfactante) es muy similar, siendo la mejor la del octanoato de tirosol y el decanoato de tirosol (41,1 y 41,5 mN/m, respectivamente). Respecto al rendimiento (en términos del parámetro pC_{20}), cuanto más larga sea la cadena alquílica, mayor serán los valores de pC_{20} , indicando que se necesita una menor concentración de decanoato de tirosol para disminuir la tensión superficial de la fase acuosa en 20 unidades (52 mN/m).

Compuesto	PM	HLB	CMC (mM)	γ_{cmc} (mN/m)	C_{20} (mM)	pC_{20}	Γ (mol/cm ²)	A (Å ²)
Hexanoato de tir. (5)	236,3	10,2	0,9	44,0	0,32	3,49	$3,240 \times 10^{-10}$	51,3
Octanoato de tir. (6)	264,4	9,2	0,073	41,1	0,029	4,54	$4,712 \times 10^{-10}$	35,3
Decanoato de tir. (7)	292,4	8,3	0,013	41,5	0,0055	5,26	$5,175 \times 10^{-10}$	32,0
Acetato de HT (9)	196,2	14,0	3,0	57,7	-	-	$2,187 \times 10^{-10}$	76,0
Butirato de HT (10)	224,3	12,2	1,5	45,8	0,75	3,12	$3,50 \times 10^{-10}$	47,5
Hexanoato de HT (11)	252,3	10,9	1,2	39,6	0,34	3,47	$3,91 \times 10^{-10}$	42,5
Octanoato de HT (12)	280,4	9,8	0,38	30,5	0,03	4,52	$3,43 \times 10^{-10}$	48,4
Decanoato de HT (13)	308,4	8,9	0,09	28,0	0,007	5,15	$4,21 \times 10^{-10}$	39,4
Laurato de HT (14)	336,5	8,1	0,0055	39,0	0,0015	5,58	$3,97 \times 10^{-10}$	41,9
Miristato de HT (15)	364,5	7,5	0,0035	59,5	-	-	$4,034 \times 10^{-10}$	41,2
Palmitato de HT (16)	392,6	7,0	0,002	62,0	-	-	$4,286 \times 10^{-10}$	38,8
Brij 30 ® (éster alquiletoxilado)	362,5	9,4	0,0035	30,0	0,0024	5,62	$3,80 \times 10^{-10}$	44,0
Tween 20 ® (monolaurato de sorbitán-polioxietileno)	1227,5	16,6	0,0169	35,0	0,0025	5,61	$3,560 \times 10^{-10}$	46,6
n-octil glucósido	292,4	11,1	25	~30,0	-	-	$4,0 \times 10^{-10}$	41,0

Tabla 1: Parámetros de peso molecular, HLB, CMC, tensión superficial, área por molécula, C_{20} , pC_{20} , Γ y A de los ésteres de ácidos grasos y tirosol (tir.) e hidroxitirosol (HT) preparados y de diversos surfactantes no iónicos convencionales.

La representación de tensión superficial / log de la concentración de producto para la serie de ésteres de ácidos grasos e hidroxitirosol se puede observar en la Figura 3. Para esta serie, incluso los ésteres de hidroxitirosol con cadenas

alquílicas cortas (C2 y C4) muestran una relativamente buena actividad superficial aunque la disminución en la tensión superficial es solo moderada. Las propiedades surfactantes más destacadas las muestran los derivados del hidroxitirosol con una longitud de cadena del acilo de entre C6 y C12 (hexanoato de hidroxitirosol **11** y laurato de hidroxitirosol **14**). De hecho, los mejores valores de eficacia (γ_{CMC}), observados para el octanoato de hidroxitirosol **12** y decanoato de hidroxitirosol **13** (30,5 y 28,0 mN/m, respectivamente, Tabla 1) están en el mismo intervalo que los observados para los surfactantes no iónicos habitualmente usados, tales como Brij 30®, Tween 20® o n-octil glucósido. Cuando se unen al hidroxitirosol ácidos grasos de cadena más larga, tales como el ácido mirístico (C14) y el ácido palmítico (C16), se observa una disminución drástica de la eficacia del surfactante (59,5 y 62,0 mN/m, respectivamente, Tabla 1). Finalmente, el estearato de hidroxitirosol, que contiene la cadena alquílica más larga de esta serie, exhibió muy poca solubilidad en agua y no disminuyó la tensión superficial a ninguna concentración. Parece que los valores de HLB óptimos para obtener propiedades surfactantes adecuadas son de entre 8 y 11, para la serie tanto del tirosol como del hidroxitirosol. Cuando se analiza toda la serie de ésteres de ácidos grasos e hidroxitirosol, se puede observar que, al igual que con otros surfactantes, cuanto mayor es la longitud de la cadena alquílica, menores son los valores de CMC observados (Figura 2). Respecto a la eficacia teórica, la tendencia lógica es la siguiente: mayor valor de pC_{20} cuando la longitud de cadena alquílica aumenta. Esto es correcto hasta un punto en el que el equilibrio hidrófilo-lipófilo no es óptimo, en este caso, el miristato de hidroxitirosol con un HLB de 7,5. Es importante comentar que el octanoato de hidroxitirosol, con las mejores propiedades de actividad superficial de la serie de HT, mostró ser el mejor antioxidante en un sistema de emulsión aceite de pescado en agua en comparación con hidroxitirosol, acetato de hidroxitirosol, butirato de hidroxitirosol, laurato de hidroxitirosol y el comúnmente usado galato de octilo. Una posible explicación podría ser que el octanoato de hidroxitirosol se sitúa preferentemente en la superficie de las micelas para evitar la oxidación debido a sus excelentes propiedades surfactantes.

Cuando se comparan los valores de CMC de ésteres de ácidos grasos y tirosol e hidroxitirosol con la misma longitud de cadena alquílica (Figura 2), los derivados del tirosol muestran valores menores que los del hidroxitirosol. Este hecho puede deberse al menor carácter hidrófilo de los compuestos de tirosol, puesto que sólo tienen un grupo hidroxilo en el ciclo aromático frente a los dos de los derivados del hidroxitirosol. Cuando aumenta la longitud de cadena del acilo, la diferencia entre derivados equivalentes se hace aún mayor. En referencia a otros parámetros de actividad superficial, tal como la eficacia, los derivados del hidroxitirosol muestran valores de γ_{cmc} menores que los de los ésteres de tirosol y similares a los de surfactantes habitualmente usados en la industria (véase Tabla 1). Por tanto, los ésteres de ácidos grasos e hidroxitirosol, que son mejores antioxidantes que sus homólogos con tirosol, también muestran mejores propiedades surfactantes.

En conclusión, estos datos revelan que potentes antioxidantes, tales como los ésteres de ácidos grasos y tirosol e hidroxitirosol, son excelentes surfactantes cuando se logra el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) adecuado. Estos resultados abren las puertas a potenciales nuevas aplicaciones de estos antioxidantes surfactantes, por ejemplo, en las industrias alimentaria, agroquímica, farmacéutica, de detergentes o de higiene personal.

Descripción de los procedimientos experimentales:

1. Síntesis del compuesto 12 (octanoato de hidroxitirosol):

Se añadieron lipasa B de *Candida antarctica* (Novozym 435®, 180 mg) y el dador de acilo, octanoato de vinilo (4,41 g, 25,97 mmol, 5 mL, 20 eq), a una disolución de hidroxitirosol (200 mg, 1,298 mmol) en t-butilmetiléter (45 mL). La mezcla de reacción se agitó (400 rpm) a 40°C durante 1h. La reacción se enfrió se filtró la enzima y el filtrado se evaporó hasta secado. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:acetato de etilo, 4:1) para

obtener octanoato de hidroxitirosol (**12**) como un aceite amarillento (360 mg, rendimiento 98%).

2. Medida de las propiedades de tensión superficial y agregación

5 Las medidas de tensión superficial se realizaron a 23°C según el método de la placa de Wilhelmy en un tensiómetro Krüss K12. Las muestras se prepararon mediante diluciones sucesivas de una disolución inicial concentrada. Antes de cada medida de tensión superficial las muestras se mantuvieron 30 minutos en reposo para que alcanzasen el equilibrio.

10

Las posibles propiedades de agregación de los derivados de tirosol e hidroxitirosol se demuestran a partir de las isothermas de adsorción obtenidas cuando se representa gráficamente la tensión superficial frente al logaritmo de la concentración. El perfil típico de un surfactante consiste en una disminución

15 lineal de la tensión superficial cuando aumenta la concentración de compuesto, seguida de una estabilización de la tensión superficial cuando se alcanza la concentración correspondiente a la saturación de la interfase. La intersección de las dos porciones lineales del gráfico determina la concentración micelar crítica (CMC).

20

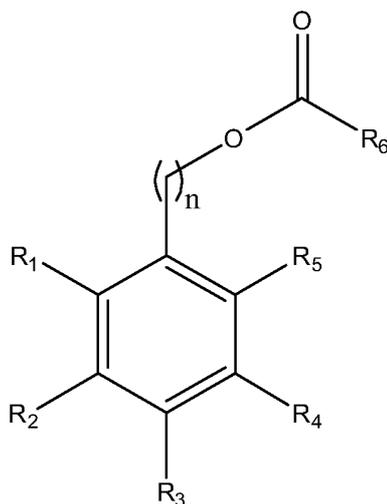
El área ocupada por molécula adsorbida en la interfase agua/aire (en Å²) se puede obtener a partir de la ecuación: $A = 10^{16} / N_A \cdot \Gamma$, donde N_A es el número de Avogadro y Γ es la adsorción en la interfase saturada expresada en mol/cm², calculada según la ecuación de Gibbs: $\Gamma = -(d\gamma/\log C)/2.303 n RT$,

25 donde n es el número de especies moleculares en disolución ($n = 1$ para compuestos no iónicos, como en nuestro caso) y $(d\gamma/\log C)$ es la pendiente de la porción lineal del gráfico antes de alcanzarse la CMC.

30

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I)



5

Fórmula (I)

donde

R₁ a R₅ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₄ o un grupo OH, donde al menos uno de R₁ a R₅ es un grupo OH;

R₆ es un grupo alquilo C₁-C₂₀;

10

n es un valor entre 1 y 6;

como surfactante.

2. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 donde n es un valor entre 2 y 4.

15

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 2 donde n es 2.

4. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R₃ es un grupo OH.

20

5. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R₂ y R₃ son un grupo OH.

6. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R_6 es un grupo alquilo C_1-C_{18} .
- 5 7. Uso de un compuesto según la reivindicación 6 donde R_6 es un alquilo C_6-C_{12} .
8. Uso del compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de la lista que comprende hexanoato de hidroxitirosol, octanoato de hidroxitirosol decanoato de hidroxitirosol y dodecanoato de hidroxitirosol.
- 10 9. Uso del compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de la lista que comprende hexanoato de tirosol, octanoato de tirosol y decanoato de tirosol.
- 15 10. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como surfactante para la elaboración de una composición alimenticia.
11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como surfactante en productos cosméticos y de higiene personal.
- 20 12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como surfactante en productos para la protección solar.
- 25 13. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como surfactante en productos agroquímicos.
14. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como surfactante en una composición farmacéutica.

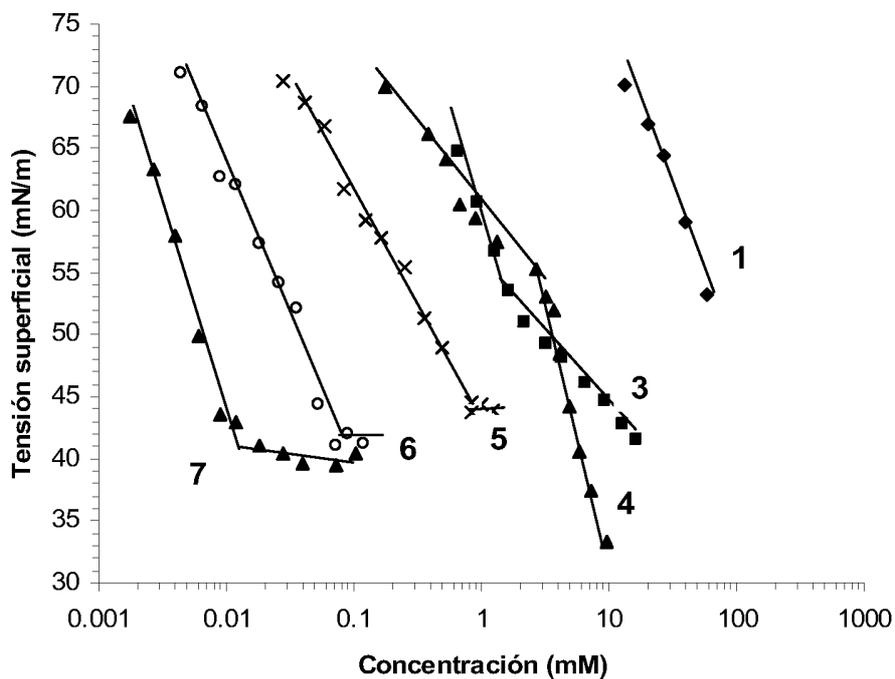


Fig. 1

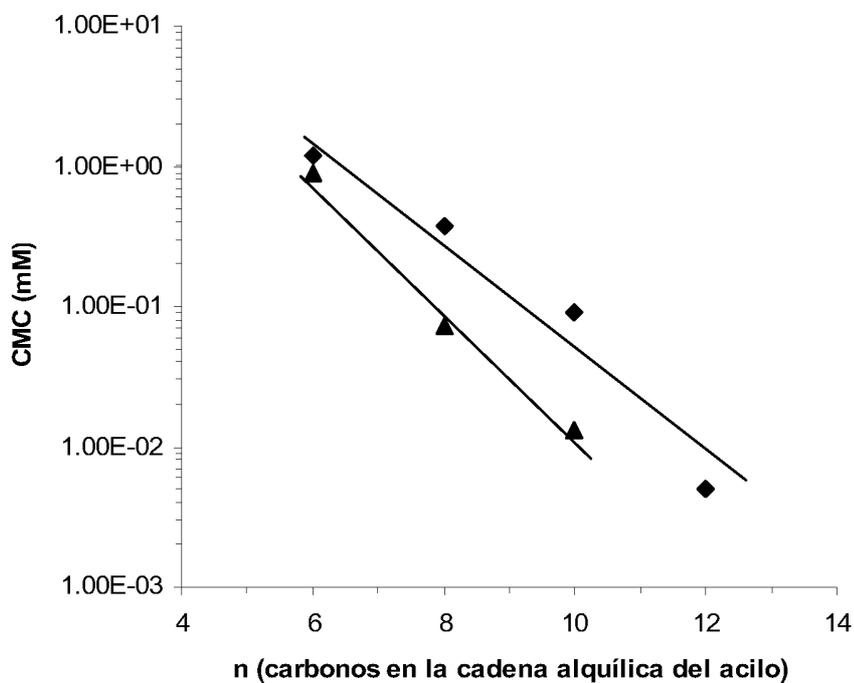


Fig. 2

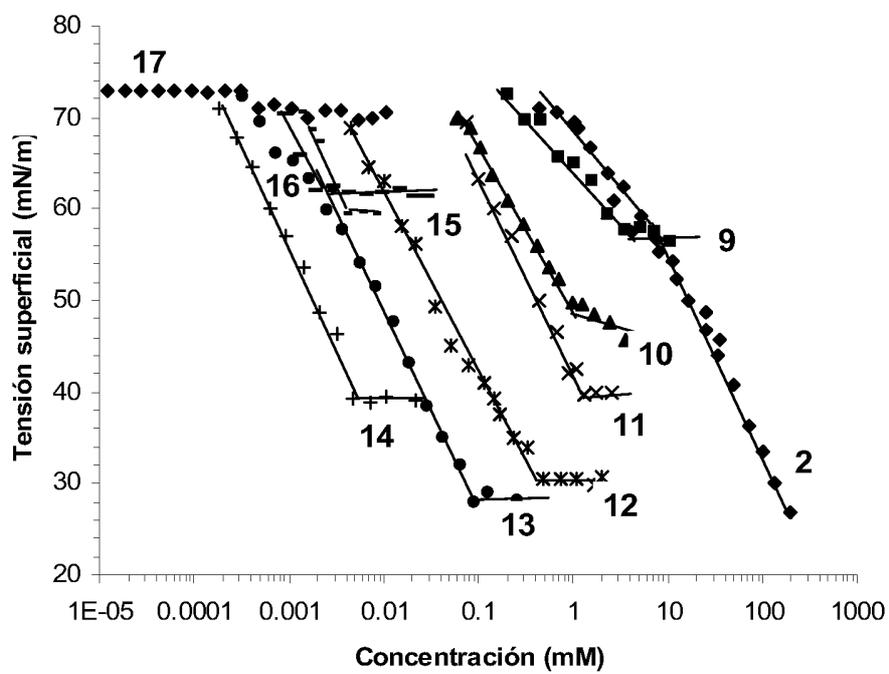


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2010/070857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A23L, A61K, A61Q, C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN, PUDMED, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004005237 A1 (CSIC & UNIVERSIDAD DE SEVILLA) 15.01. 2004 . Page 10, line 13- page 11, line 7; claims 18, 22, 25.	1-14
A	MEDINA, I. and col. Effect of lipophilization of hydroxytyrosol on its antioxidant activity in fish oils and fish oil-in-water emulsions. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 28 Oct 2009, Vol. 57, N° 20, pages 9773-9. the whole document.	1-14
A	MATEOS, R. and col. New lipophilic tyrosyl esters. Comparative antioxidant evaluation with hydroxytyrosyl esters. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008, Vol. 56, N° 22, pages 10960-10966. the whole document.	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search
16/03/2011

Date of mailing of the international search report
(28/03/2011)

Name and mailing address of the ISA/
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
E. Albarrán Gómez

Telephone No. 91 3493038

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2010/070857

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HIROMI YUJI, and col. Ability of Surface-Active Antioxidants To Inhibit Lipid Oxidation in Oil-in-Water Emulsion. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2007, Vol. 55, N° 26, pages 11052-11056. the whole document.	1-14
P,X	LUCAS, R. and col. Surface-active properties of lipophilic antioxidants tyrosol and hydroxytyrosol fatty acid esters: a potential explanation for the nonlinear hypothesis of the antioxidant activity in oil-in-water emulsions. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 17 July 2010, Vol. 58, N° 13, pages 8021-8026. The whole the document.	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2010/070857

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2004005237 AB	15.01.2004	AU2003244661 A MA27315 A EP1541544 A EP20030738140 US2005154058 A JP2005531641 T ES2246603 AB	23.01.2004 02.05.2005 15.06.2005 02.07.2003 14.07.2005 20.10.2005 16.02.2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2010/070857

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A23L1/30 (2006.01)
A23L1/035 (2006.01)
A61K31/222 (2006.01)
A61K8/37 (2006.01)
A61Q19/00 (2006.01)
C07C69/025 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2010/070857

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A23L, A61K, A61Q, C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, REGISTRY, HCAPLUS, BEILSTEIN, PUDMED, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 2004005237 A1 (CSIC & UNIVERSIDAD DE SEVILLA) 15.01. 2004 . Página 10, línea 13- página 11, línea 7; reivindicaciones 18, 22, 25.	1-14
A	MEDINA, I. y col. Effect of lipophilization of hydroxytyrosol on its antioxidant activity in fish oils and fish oil-in-water emulsions. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 28 Oct 2009, Vol. 57, Nº 20, páginas 9773-9. Todo el documento.	1-14
A	MATEOS, R. y col. New lipophilic tyrosyl esters. Comparative antioxidant evaluation with hydroxytyrosyl esters. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008, Vol. 56, Nº 22, páginas 10960-10966. Todo el documento.	1-14

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
16/03/2011

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
28 de marzo de 2011 (28/03/2011)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
E. Albarrán Gómez
Nº de teléfono 91 3493038

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2010/070857

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	HIROMI YUJI, y col. Ability of Surface-Active Antioxidants To Inhibit Lipid Oxidation in Oil-in-Water Emulsion. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2007, Vol. 55, Nº 26, páginas 11052-11056. Todo el documento.	1-14
P,X	LUCAS, R. y col. Surface-active properties of lipophilic antioxidants tyrosol and hydroxytyrosol fatty acid esters: a potential explanation for the nonlinear hypothesis of the antioxidant activity in oil-in-water emulsions. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 17 Julio 2010, Vol. 58, Nº 13, páginas 8021-8026. Todo el documento.	1-14

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2010/070857

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2004005237 AB	15.01.2004	AU2003244661 A	23.01.2004
		MA27315 A	02.05.2005
		EP1541544 A	15.06.2005
		EP20030738140	02.07.2003
		US2005154058 A	14.07.2005
		JP2005531641 T	20.10.2005
		ES2246603 AB	16.02.2006
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A23L1/30 (2006.01)
A23L1/035 (2006.01)
A61K31/222 (2006.01)
A61K8/37 (2006.01)
A61Q19/00 (2006.01)
C07C69/025 (2006.01)