



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 169**

51 Int. Cl.:

**C07F 7/08** (2006.01)

**C08K 5/541** (2006.01)

**A61K 8/58** (2006.01)

**A61Q 17/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04292616 .2**

96 Fecha de presentación : **04.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1535925**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54

Título: **Metiltrialquilsilanos con la función 4,4-diarilbutadieno y las composiciones cosméticas o dermatológicas fotoprotectoras que los contienen.**

30

Prioridad: **25.11.2003 FR 03 50899**

73

Titular/es: **L'ORÉAL**  
**14, rue Royale**  
**75008 Paris, FR**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.10.2009**

72

Inventor/es: **Richard, Hervé**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.10.2009**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 326 169 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

Metiltrialquilsilanos con la función 4,4-diarilbutadieno y las composiciones cosméticas o dermatológicas fotoprotectoras que los contienen.

La invención se refiere a nuevos metiltrialquilsilanos con una función 4,4-diarilbutadieno.

La invención se refiere a la utilización de estos metiltrialquilsilanos con la función 4,4-diarilbutadieno en la preparación de composiciones cosméticas o dermatológicas como agentes de filtración de los rayos UV de longitudes de onda comprendidas entre 320 y 400 nm.

La invención se refiere a composiciones cosméticas o dermatológicas fotoprotectoras, caracterizadas porque contienen, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos uno de esos metiltrialquilsilanos con la función 4,4-diarilbutadieno.

Se sabe que las radiaciones de longitudes de onda comprendidas entre 280 nm y 400 nm permiten el oscurecimiento de la epidermis humana, y que las radiaciones de longitudes de onda comprendidas entre 280 y 320 nm, conocidas bajo la denominación de radiaciones UV-B, provocan eritemas y quemaduras cutáneas que pueden perjudicar el desarrollo de un bronceado natural. Por estos motivos, así como por motivos estéticos, existe una demanda creciente de medios de control de este bronceado natural. Conviene, por tanto, filtrar esta radiación UV-B.

Se sabe, igualmente, que los rayos UV-A, de longitudes de onda comprendidas entre 320 y 420 nm, que provocan el oscurecimiento de la piel, son susceptibles de inducir una alteración de ésta, particularmente en el caso de una piel sensible y/o continuamente expuesta a la radiación solar. Los rayos UV-A producen, en particular, una pérdida de elasticidad de la piel y la aparición de arrugas que conducen a un envejecimiento cutáneo prematuro. Favorecen el desencadenamiento de la reacción eritematosa o aumentan esta reacción en ciertas personas y pueden ser, incluso, el origen de reacciones fototóxicas o fotoalérgicas. Así, por motivos estéticos y cosméticos tales como la conservación de la elasticidad natural de la piel, cada vez más personas desean controlar el efecto de los rayos UV-A sobre su piel. Resulta, por tanto, deseable filtrar también la radiación UV-A.

En la actualidad existe una necesidad cada vez más importante de buscar compuestos aromáticos eficaces para la filtración de las radiaciones UV-A y, preferiblemente, en el intervalo de 340 a 400 nm (denominado intervalo de las UV-A largas o UVA-I). Además de su buena eficacia de fotoprotección en este intervalo, los filtros UV-A buscados deben presentar buenas propiedades cosméticas, una buena solubilidad en los disolventes habituales y, en particular, en los compuestos grasos tales como los aceites y las grasas, una buena resistencia al agua y a la transpiración (remanencia) así como una fotoestabilidad satisfactoria.

En el mercado de los filtros UV, existe actualmente un número limitado de compuestos orgánicos eficaces frente a los rayos UV-A y, particularmente, a los UV-A largos.

A este respecto, una familia de filtros UV-A particularmente eficaz en el intervalo de las UV-A está constituida actualmente por los derivados de dibenzoilmetano, y principalmente 4-ter-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, que presentan, en efecto, un fuerte poder de absorción intrínseco. Estos derivados de dibenzoilmetano, que son ahora productos bien conocidos de por sí como filtros activos en los UV-A, se describen principalmente en las solicitudes de patentes francesas FR-A-2326405 y FR-A-2440933, así como en la solicitud de patente europea EP-A-0114607; el 4-ter-butil-4'-metoxidibenzoilmetano es, por otro lado, actualmente propuesto para la venta bajo la denominación comercial de "PARSOL 1789" por la compañía HOFFMANN LAROCHE.

Desgraciadamente, se encuentra que los derivados de dibenzoilmetano son productos relativamente fotosensibles a la radiación UV-A, es decir, más exactamente, que presentan desgraciadamente tendencia a degradarse más o menos rápidamente bajo la acción de esta última. Así, esta ausencia sustancial de estabilidad fotoquímica de los derivados de dibenzoilmetano frente a la radiación ultravioleta a la que, por naturaleza, están destinados a someterse, no permite garantizar una protección constante durante una exposición solar prolongada, de manera que para obtener una protección eficaz de la piel contra los rayos UV el usuario debe realizar aplicaciones repetidas a intervalos de tiempo regulares y seguidos.

Otra dificultad, independientemente de la mencionada antes, que existe con los derivados de dibenzoilmetano, es que se trata de filtros lipófilos que presentan la particularidad pero también la desventaja de ser sólidos a temperatura ambiente. Por esto, su utilización en una composición cosmética antisolar implica ciertos inconvenientes a nivel de su formulación y de su aplicación, en particular cuando se trata de encontrar disolventes que permitan solubilizarlos correctamente, solos o junto con otros filtros.

Como filtros UV lipófilos, en la solicitud EP842938, se conocen los compuestos siloxánicos o silánicos en agrupamientos de flavonas. Igualmente, como filtros lipófilos UVA y UVB, en la demanda US200110053856 se conocen compuestos siloxánicos o silánicos de agrupamientos benz-x-azol.

Existe, por tanto, una necesidad de buscar nuevas familias de compuestos aromáticos que sean eficaces en materia de filtración en el intervalo de los UV-A y, principalmente, en el de las UVA largas pero que sean fotoestables,



## ES 2 326 169 T3

- los radicales  $R_7, R_8$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno; un alquilo  $C_1-C_{20}$ , lineal o ramificado,
- X representa -O- o -NR<sub>7</sub>-,
- 5 - el radical  $R_9$  representa un radical alquilo  $C_1C_{20}$ , lineal o ramificado; un arilo  $C_6-C_{12}$ .

Aunque en la fórmula (1) anterior, sólo se representen los isómeros en los que el sustituyente Z está en posición cis con relación al sustituyente diarilo, debe entenderse que esta fórmula engloba, igualmente, el isómero trans correspondiente.

En la fórmula (1) anterior, los radicales alquilos pueden ser lineales o ramificados, saturados o insaturados y escogidos, principalmente, de entre los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-amilo, isoamilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, etil-2-hexilo y ter-octilo. El radical alquilo particularmente preferido es el radical metilo.

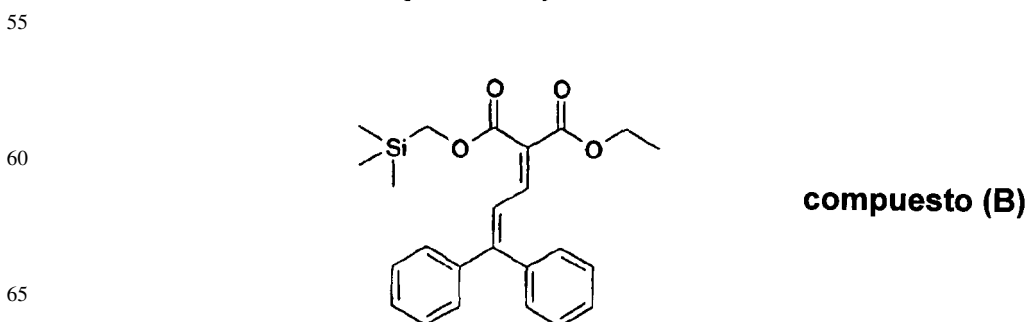
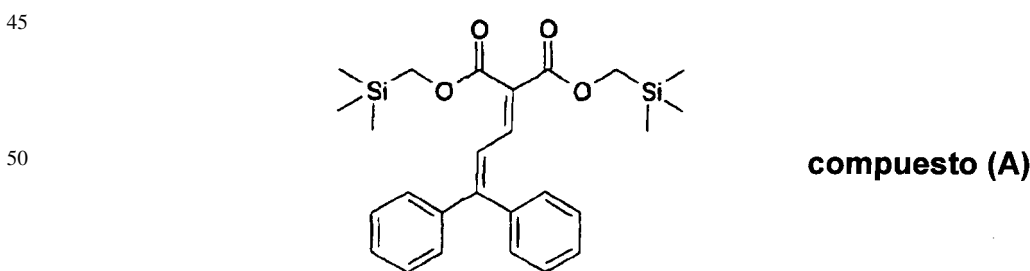
En la fórmula (1) anterior, los radicales alcoxi pueden ser lineales o ramificados y escogidos, principalmente, de entre los radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi e isobutoxi. El radical alcoxi particularmente preferido es el radical metoxi.

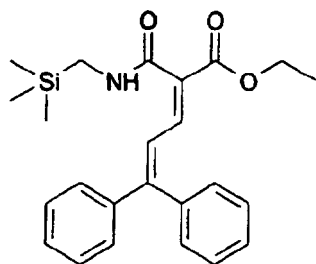
En la fórmula (1) anterior, los radicales arilo son, preferiblemente, fenilo.

Los metiltrialquilsilanos con la función 4,4-diarilbutadieno de fórmula (1) presentan, preferiblemente al menos una y aún más preferiblemente el total de las características siguientes:

- Z = -(C=O)OR<sub>5</sub>, -CN o (C=O)XCHA(W)<sub>p</sub>SiR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,
- R<sub>5</sub> es metilo o etilo,
- 30 - A es H,
- R<sub>2</sub> a R<sub>4</sub> representan alquilo  $C_1-C_4$  y más preferiblemente metilo,
- n es 0,
- 35 - p es 0 ó 1,
- W es un radical alquilenos  $C_1-C_2$

Entre los metiltrialquilsilanos con la función 4,4-diarilbutadieno de fórmula (1) preferidos, se pueden citar los compuestos (A), (B), (C) de las fórmulas siguientes:



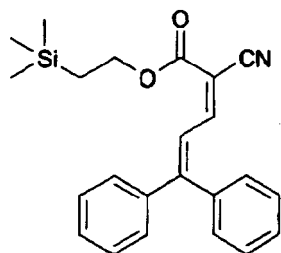
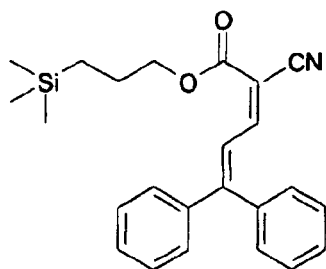
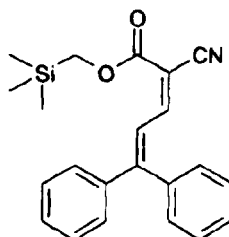
**compuesto (C)**

Una familia de metiltrialquililanos con la función 4,4-diarilbutadieno de fórmula (1), particularmente preferidos, está constituida por aquellos para los que Z representa -CN. Estos compuestos particulares son eficaces en el intervalo de los rayos UVA largos (340-400 nm).

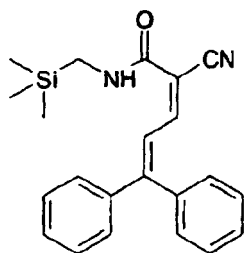
Entre estos compuestos, se utilizarán preferiblemente los que presentan al menos una de las características siguientes y aún más preferiblemente el total de las características siguientes:

- A es H,
- R<sub>2</sub> a R<sub>4</sub> representan alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferiblemente, metilo,
- n es 0,
- p es 0 ó 1,
- W es un radical alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>

Entre estos compuestos, se utilizarán, aún más particularmente, los compuestos (D), (E), (F) y (G) siguientes:

**compuesto (D)****compuesto (E)****compuesto (F)**

5



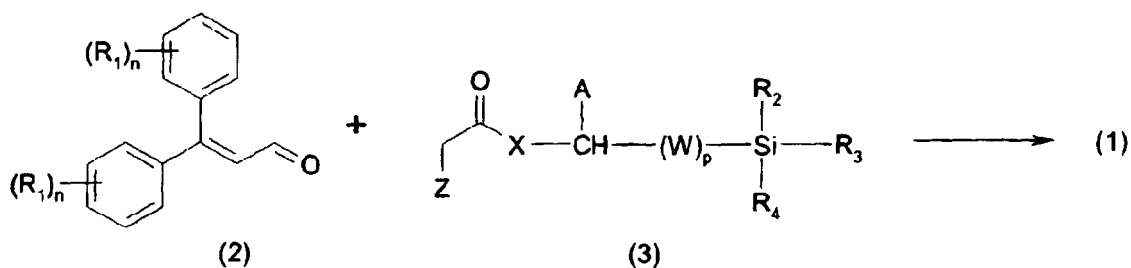
compuesto (G)

10

15 Los derivados silánicos de fórmula (1) se obtienen por la condensación de Knoevenagel de un derivado de  $\beta$ -fenil-cinnamaldehído de fórmula (2) sobre un derivado de metileno activado de fórmula (3) como se describe en la patente EP 0916335 según el Esquema (1) siguiente:

Esquema (1)

20



30

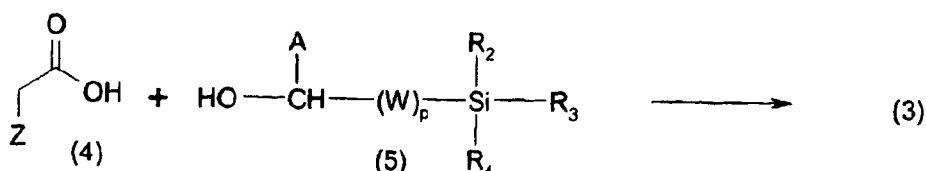
en las que los radicales  $R_1$  a  $R_4$ , Z, X, A, W, n y p tienen el mismo significado que en la fórmula (1).

35

Los derivados de fórmula (3) pueden obtenerse por una de las tres vías descritas en el esquema (2) siguiente:

Esquema (2)

40



45

50

55

60

65

en el que Z, A, W,  $R_2$  a  $R_4$ ,  $R_7$  y p tienen el mismo significado que los indicados anteriormente para la fórmula (1), Hal representa un halógeno y, más particularmente, cloro, y  $M^+$  representa un metal alcalino y, más particularmente, sodio o potasio.

## ES 2 326 169 T3

Como derivados de fórmula (4), pueden citarse ácido cianoacético, malonato de monoetilo (RN 1071-46-1) o malonato de mono-ter-butilo que son productos comerciales.

5 Como derivados de fórmula (5), pueden citarse hidroximetiltrimetilsilano (RN 3219-63-4) o el 2-(trimetil-silil) etanol (RN 2916-68-9) que son productos comerciales.

Como derivados de fórmula (6), puede citarse malonato de monoetil-potasio (RN 6148-64-7) que es un producto comercial.

10 Como derivados de halogenuro silánico de fórmula (7), pueden citarse cloropropiltrimetilsilano (RN 2344-83-4) o clorometiltrimetilsilano (RN 2344-80-1) comercializados por la compañía WACKER.

15 Igualmente, pueden citarse los productos comerciales siguientes: yodometiltrimetilsilano (RN 4206-67-1), (clorometil)dimetiletilsilano (RN 3121-77-5), (clorometil)dimetil-n-butilsilano (RN 3121-75-3), (clorometil)-dimetilpentilsilano (RN 73013-39-5), (clorometil)dodecildimetilsilano (RN 70851-47-7), (clorometil)trietilsilano (RN 757-34-6), 2-cloroetiltrimetilsilano (RN 7787-87-3), cloruro de bis(trimetilsilil)metilo (RN 5926-35-2), (clorometil)dimetilfenilsilano (RN 1833-51-8), (clorometil)difenilmetilsilano (RN 18407-40-4) y (trimetilsililmetil)dimetilclorometilsilano (RN 18306-73-5).

20 Como derivado de fórmula (8), pueden citarse el cloruro de ácido del malonato de monoetilo o dicloruro de malonilo que son productos comerciales.

25 Como derivados de fórmula (9), pueden citarse aminometiltrimetilsilano (RN 18166-02-4) comercializado por la compañía Gelest así como (fenil)(trimetilsilil)metilamina o bis(trimetilsilil)metilamina (RN 134340-00-4).

Los compuestos de fórmula (1) están presentes, generalmente, en la composición de la invención en proporciones comprendidas entre 0,01% y 20% en peso, preferiblemente entre 0,1% y 10% en peso, con relación al peso total de la composición.

30 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir, además, otros filtros UV orgánicos o inorgánicos adicionales activos en el UVA y/o UVB, hidrosolubles, liposolubles o bien insolubles en los disolventes cosméticos corrientemente utilizados.

35 Los filtros orgánicos adicionales se escogen, principalmente, entre los antranilatos; los derivados cinnámicos; los derivados de dibenzoilmetano; los derivados salicílicos, los derivados de alcanfor; los derivados de triazina tales como los descritos en las solicitudes de patente US 4367390, EP863145, EP517104, EP570838, EP796851, EP775698, EP878469, EP933376, EP507691, EP507692, EP790243, EP944624; los derivados de benzofenona; los derivados de acrilato de  $\beta,\beta$ -difenilo; los derivados de benzotriazol; los derivados de benzalmalonato; los derivados de benzimidazol; las imidazolinas; los derivados de bis-benzoazolilo tales como los descritos en las patentes EP669323 y US 2.463.264; los derivados del ácido p-aminobenzoico (PABA); los derivados de metilen-bis-(hidroxifenil-benzotriazol) tales como los descritos en las solicitudes US 5.237.071, US 5.166.355, GB2303549, DE 197 26 184 y EP893119; los derivados de benzoxazol tales como los descritos en las solicitudes de patente EP0832642, EP1027883, EP1300137 y DE10162844; los polímeros filtros y siliconas filtros tales como los descritos principalmente en la solicitud WO-93/04665; los dímeros derivados de  $\alpha$ -alquilestireno tales como los descritos en la solicitud de patente DE19855649; 45 los 4,4-diarilbutadieno no silíceos tales como los descritos en las solicitudes EP0967200, DE19746654, DE19755649, EP-A-1008586, EP113980 y EP133981 y sus mezclas.

50 Como ejemplos de filtros orgánicos adicionales pueden citarse los designados a continuación bajo su nombre INCI:

Derivados de ácido para-aminobenzoico:

PABA,

55 Etil-PABA,

Etil-dihidroxiopropil-PABA,

Etilhexil-dimetil-PABA, comercializado principalmente bajo el nombre "ESCALOL 507" por ISP,

60 Gliceril-PABA,

PEG-25 PABA, comercializado bajo el nombre "UVINUL P25" por ASF,

65

## ES 2 326 169 T3

### Derivados salicílicos:

Homosalato, comercializado bajo el nombre "EUSOLEX HMS" por Rona/EM Industries,

Salicilato de etil-hexilo comercializado bajo el nombre "NEO HELIOPAN OS" por Haarmann y REIMER,

Salicilato de dipropilenglicol, comercializado bajo el nombre "DIPSAL" por SCHER,

Salicilato de TEA, comercializado bajo el nombre "NEO HELIOPAN TS" por Haarmann y REIMER,

### Derivados de dibenzoilmetano:

Butilmetoxidibenzoilmetano, comercializado principalmente bajo el nombre comercial "PARSOL 1789" por HOFFMANN LA ROCHE,

Isopropil-dibenzoilmetano,

### Derivados cinnámicos:

Metoxicinnamato de etilhexilo, comercializado principalmente bajo el nombre comercial "PARSOL MCX" por HOFFMANN LA ROCHE,

Metoxicinnamato de isopropilo,

Metoxicinnamato de isoamilo, comercializado bajo el nombre comercial "NEO HELIOPAN E 1000" por HAARMANN Y REIMER,

Cinoxato,

Metoxicinnamato de DEA,

Metilcinnamato de diisopropilo,

Dimetoxi-cinnamato de etilhexanoato de glicerilo

### Derivados de acrilato de $\beta,\beta'$ -difenilo:

Octocrileno, comercializado principalmente bajo el nombre comercial "UVINUL N539" por BASF,

Etocrileno, comercializado principalmente bajo el nombre comercial "UVINUL N35" por BASF,

### Derivados de benzofenona:

Benzofenona-1, comercializada bajo el nombre comercial "UVINUL 400" por BASF,

Benzofenona-2, comercializada bajo el nombre comercial "UVINUL D50" por BASF,

Benzofenona-3, u oxi-benzona, comercializada bajo el nombre comercial "UVINUL M40" por BASF,

Benzofenona-4, comercializada bajo el nombre comercial "UVINUL MS40" por BASF,

Benzofenona-5,

Benzofenona-6, comercializada bajo el nombre comercial "Helisorb 11" por Norquay,

Benzofenona-8, comercializada bajo el nombre comercial "Spectra-Sorb UV-24" por American Cyanamid,

Benzofenona-9, comercializada bajo el nombre comercial "UVINUL DS-49" por BASF,

Benzofenona-12

2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)-benzoato de n-hexilo.

## ES 2 326 169 T3

### Derivados de bencilideno de alcanfor:

3-benciliden-alcanfor, fabricado bajo el nombre "MEXORYL SD" por CHIMEX,

4-metilbenciliden-alcanfor, comercializado bajo el nombre "EUSOLEX 6300" por MERCK,

Ácido benciliden-alcanfor sulfónico, fabricado bajo el nombre "MEXORYL SL" por CHIMEX,

Metosulfato de alcanfor-benzalconio, fabricado bajo el nombre "MEXORYL SO" por CHIMEX,

Ácido tereftaliliden-dialcanfor sulfónico, fabricado bajo el nombre "MEXORYL SX" por CHIMEX,

Poliacrilamidometil-benciliden-alcanfor, fabricado bajo el nombre "MEXORYL SW" por CHIMEX,

### Derivados del fenilbencimidazol:

Ácido fenilbencimidazol-sulfónico, comercializado principalmente bajo el nombre comercial "EUSOLEX 232" por MERCK,

Tetrasulfonato disódico de fenil-dibenzimidazol, comercializado bajo el nombre comercial "NEO HELIOPAN AP" por Haarmann y REIMER,

### Derivados de triazina:

Anisotriazina, comercializado bajo el nombre comercial "TINOSORB S" por CIBA GEIGY,

Etilhexiltriazona, comercializado bajo el nombre comercial "UVINUL T150" por BASF,

2,4,6-tris-(4'-amino-benzalmalonato de diisobutilo)-s-triazina,

Dietilhexilbutamidotriazona, comercializado bajo el nombre comercial "UVASORB HEB" por SIGMA 3V,

### Derivados de fenil-benzotriazol:

Drometrisol trisiloxano, comercializado bajo el nombre "Silatrisol" por RHODIA CHIMIE, tetrametilbutilfenol de metilen-bis-benzotriazolilo, comercializado en forma sólida bajo el nombre comercial "MIXXIM BB/100" por FAIRMOUNT CHEMICAL o en forma micronizada en dispersión acuosa bajo el nombre comercial "TINOSORB M" por CIBA SPECIALTY CHEMICALS,

### Derivados antranfílicos:

Antranilato de mentilo, comercializado bajo el nombre comercial "NEO HELIOPAN MA" por Haarmann y REIMER,

### Derivados de imidazolinas:

Propionato de etilhexil-dimetoxibenciliden-dioxoimidazolina,

### Derivados de benzalmalonato:

Poliorganosiloxano con función benzalmalonato como el producto Polisilicona-15, comercializado bajo el nombre comercial "PARSOL SLX" por HOFFMANN LA ROCHE,

### Derivados de 4,4-diarilbutadieno no silíceos:

1,1-dicarboxi-(2,2'-dimetil-propil)-4,4-difenilbutadieno

### Derivados de benzoxazol:

2,4-bis-[5-1-(dimetilpropil)benzoxazol-2-il-(4-fenil)-imino]-6-(2-etilhexil)-imino-1,3,5-triazina, comercializado bajo el nombre Uvasorb K2A por Sigma 3V;

y sus mezclas.

## ES 2 326 169 T3

Los filtros UV orgánicos adicionales preferentes se escogen entre

- Salicilato de etilhexilo,
- 5 Metoxicinnamato de etilhexilo,
- Butil-metoxidibenzoilmetano,
- Octocrileno,
- 10 Ácido fenilbenzimidazol-sulfónico,
- Benzofenona-3,
- 15 Benzofenona-4,
- Benzofenona-5,
- 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)-benzoato de n-hexilo,
- 20 4-metilbenciliden-alcanfor,
- Ácido de tereftaliliden-dialcanfor sulfónico,
- 25 Tetrasulfonato disódico de fenil-dibenzimidazol,
- 2,4,6-tris-(4'-amino-benzalmalonato de diisobutilo)-s-triazina,
- Anisotriazina,
- 30 Etilhexil-triazona,
- Dietilhexil-butamido-triazona,
- 35 Metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol,
- Drometrisol trisiloxano,
- Polisilicona-15,
- 40 1,1-dicarboxi-(2,2'-dimetil-propil)-4,4-difenilbutadieno,
- 2,4-bis-[5-1-(dimetilpropil)benzoxazol-2-il-(4-fenil)-imino]-6-(2-etilhexil)-imino-1,3,5-triazina
- 45 y sus mezclas.

Los filtros adicionales inorgánicos se escogen entre los pigmentos o mejor aún los nanopigmentos (tamaño medio de las partículas primarias: generalmente entre 5 nm y 100 nm, preferiblemente entre 10 nm y 50 nm) de óxidos metálicos, revestidos o no, como por ejemplo los nanopigmentos de óxido de titanio (amorfo o cristalizado en forma rutilo y/o anatasa), de hierro, de cinc, de circonio o de cerio o sus mezclas que son todos agentes fotoprotectores UV bien conocidos de por sí. Agentes de revestimiento clásicos son, entre otros, la alúmina y/o el estearato de aluminio. Nanopigmentos semejantes de óxidos metálicos, revestidos o no revestidos, se describen en particular en las solicitudes de patentes EP518772 y EP518773.

Los filtros UV adicionales de acuerdo con la invención están presentes, generalmente, en las composiciones según la invención en proporciones de 0,01 a 20% en peso, con relación al peso total de la composición, y, preferiblemente, de 0,1 a 10% en peso con relación al peso total de la composición.

Las composiciones cosméticas según la invención pueden contener además agentes de bronceado y/o de tuesta artificial de la piel (agentes autobronceantes) tales como dihidroxiacetona (DHA). Están presentes, preferiblemente, en cantidades de 0,1 a 10% y, más preferiblemente, de 0,2 a 8% en peso con relación al peso total de la composición.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden comprender, además, coadyuvantes cosméticos clásicos principalmente escogidos de entre compuestos grasos, disolventes orgánicos, espesantes iónicos o no iónicos, endulzantes, humectantes, antioxidantes, hidratantes, descamantes, agentes antirradicales libres, agentes anticontaminación, antibacterianos, agentes antiinflamatorios, despigmentantes, pro-pigmentantes, opacificantes, estabilizantes,

## ES 2 326 169 T3

emolientes, siliconas, agentes antiespumantes, agentes repelentes de insectos, perfumes, conservantes, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no-iónicos, zwitteriónicos o anfóteros, antagonistas de sustancia P, antagonistas de sustancia CGRP, cargas, pigmentos, polímeros, propelentes, agentes alcalinizantes o acidificantes o cualquier otro ingrediente habitualmente utilizado en el campo cosmético y/o dermatológico.

5

Los compuestos grasos pueden estar constituidos por un aceite o una cera o sus mezclas. Por aceite, se entiende un compuesto líquido a temperatura ambiente. Por cera, se entiende un compuesto sólido, o sustancialmente sólido, a temperatura ambiente y cuyo punto de fusión es generalmente superior a 35°C.

10

Como aceites, se pueden citar aceites minerales (parafina); vegetales (aceite de almendra dulce, de macadamia, de pepita de grosella, de yoyoba); sintéticos como perhidroescualeno, alcoholes, ácidos o ésteres grasos (como benzoato de alcoholes C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub> comercializados bajo la denominación comercial "Finsolv TN" por la compañía WITCO, palmitato de octilo, lanolato de isopropilo, triglicéridos de los cuales los ácidos cáprico/caprílico), ésteres y éteres grasos oxietilenados u oxipropilénados; aceites siliconados (ciclometicona, polidimetilsiloxanos o PDMS) o fluorados y polialquilenos.

15

Como compuestos céreos, se pueden citar parafina, cera de carnauba, cera de abeja y aceite de ricino hidrogenado.

20

Entre los disolventes orgánicos, pueden citarse alcoholes y polioles inferiores. Estos últimos pueden escogerse entre glicoles y éteres de glicol como etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, dipropilenglicol o dietilenglicol.

25

Los espesantes pueden escogerse, principalmente, entre polímeros acrílicos reticulados como los carbómeros, los polímeros reticulados acrilatos/alquilacrilatos C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub> de tipo Pemulen o el poliacrilato-3 comercializado bajo el nombre VISCOPHOBE DB 1000 por Amerchol; las poliacrilamidas tales como la emulsión de poliacrilamida, isoparafina C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> y laureth-7 comercializada bajo el nombre SEPIGEL 305 por SEPPIC, los homopolímeros o copolímeros de AMPS tal como HOSTACERIN AMPS comercializado por CLARIANT, las gomas de guar y celulosa, modificadas o no, tales como la goma de guar hidroxipropilada, la metilhidroxietilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa, la goma de xantano, las sílices nanométricas de tipo Aerosil.

30

Por supuesto, el especialista tendrá mucho cuidado en escoger el o los compuestos opcionales adicionales citados anteriormente y/o sus cantidades de manera tal que las propiedades ventajosas vinculadas intrínsecamente a los compuestos de acuerdo con la invención no sean, o no lo sean sustancialmente, alteradas por la o las consideraciones adjuntas.

35

Las composiciones según la invención pueden prepararse según técnicas bien conocidas por el especialista, en particular las destinadas a la preparación de emulsiones de tipo aceite en agua o agua en aceite.

40

Esta composición puede presentarse en particular en forma de emulsión, simple o compleja (H/E, E/H, H/E/H o E/H/E) tal como una crema, una leche, o en forma de gel, o de gel crema, en forma de loción, de aceite, de polvos, de barrita sólida y, opcionalmente, envasarse en aerosol y presentarse en forma de espuma o de pulverización.

Preferiblemente, las composiciones según la invención se presentan en forma de emulsión aceite en agua o agua en aceite.

45

Cuando se trata de una emulsión, la fase acuosa de ésta puede comprender una dispersión vesicular no iónica preparada según procedimientos conocidos (Bangham, Standish y Watkins. J. Mol. Biol. 13, 238 (1965), FR 2 315 991 y FR 2 416 008).

50

Cuando la composición cosmética según la invención se utiliza para el cuidado de la epidermis humana, puede presentarse en forma de suspensión o de dispersión en disolventes o compuestos grasos, en forma de dispersión vesicular no iónica o aún en forma de emulsión, preferiblemente de tipo aceite en agua, tal como una crema o leche, en forma de pomada, de gel, de gel crema, de aceite solar, de barrita sólida, de polvos, de aerosol de espuma o de pulverización.

55

Cuando la composición cosmética según la invención se utiliza para el cuidado de los cabellos, puede presentarse en forma de champú, de loción, de gel, de emulsión, de dispersión vesicular no iónica y constituir, por ejemplo, una composición para enjuagar, para aplicar antes o después del champú, antes o después de dar color o de eliminar color, antes, durante o después de una permanente o desrizado, una loción o un gel fijador o de tratamiento, una loción o un gel para el cepillado o el marcado, una composición para permanente o desrizado, para dar color o para eliminar un determinado color de los cabellos.

60

Cuando la composición se utiliza como producto de maquillaje de las uñas, de los labios, de las pestañas, de las cejas o de la piel, tal como crema de tratamiento de la epidermis, maquillaje de fondo, barra de labios, sombra de ojos, colorete, máscara de ojos o alineador todavía llamado "delineador", puede presentarse en forma sólida o pastosa, anhidra o acuosa, como las emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, las dispersiones vesiculares no iónicas o aún de las suspensiones.

65

## ES 2 326 169 T3

Otro objeto de la invención es la utilización de al menos un compuesto de fórmula (1) tal como el definido anteriormente en una composición cosmética como agente de control de la variación del color de la piel debido a las radiaciones UV-A.

5 Otro objeto de la invención es la utilización de al menos un compuesto de fórmula (1) tal como el definido previamente como agente fotoestabilizante de polímeros sintéticos tales como los materiales plásticos o de cristal, en particular los cristales de las gafas o las lentillas de contacto.

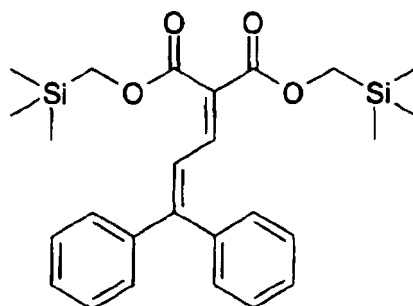
A continuación se darán los ejemplos concretos, pero no limitantes, que ilustran la invención.

10

### Ejemplo 1

*Preparación de éster di-(trimetilsilanilmetilo) del ácido 3,3-difenil-2-propiliden)propanodioico*

15



20

25

#### a) Primera etapa: *preparación de malonato de trimetilsilanilmetilo*

30 En un reactor equipado con un Dean Stark, se lleva a refluxo durante 4 horas ácido malónico (20,7 g, 0,199 mol) e hidroximetiltrimetilsilano (41,4 g, 0,398 mol) en 150 ml de tolueno en presencia de 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. El agua formada se elimina por azeotropía. La fase orgánica se lava 2 veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Después de destilación bajo vacío (P.e. 90°C bajo 0,02 hPa), se obtienen 46,7 g (rendimiento 85%) de malonato de trimetilsilanilmetilo en forma de un aceite incoloro.

35

#### b) Segunda etapa: *preparación de malonato de trimetilsilanilmetilo*

40 En un reactor se solubiliza el  $\beta$ -fenil-cinnamaldehido (5 g, 0,024 mol) en 100 ml de isopropanol. A ello se añaden 0,6 ml de piperidina y malonato de trimetilsilanilmetilo (7,1 g, 0,0258 mol). La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 2 horas. La solución se concentra a presión reducida. El exceso de malonato se elimina por destilación en vacío de 0,02 hPa. Después de la purificación por cromatografía en columna de sílice (eluyente: heptano, después Heptano/AcOEt 9:1), se obtienen las fracciones propias del derivado del ejemplo 1 (8,9 g, rendimiento del 80%) en forma de un líquido espeso que cristaliza con el tiempo:

45

- sólido de color amarillo pálido

- P.f. 50°C

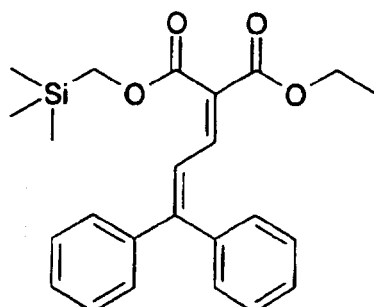
- UV (Etanol)  $\lambda_{\text{máx}} = 333 \text{ nm}$ ,  $\epsilon_{\text{máx}} = 28 \text{ 610}$ ,  $E_{1\%} = 614$

50

### Ejemplo 2

55 *Preparación de diéster monotrimetilsilanilmetilo, monoetilo del ácido 3,3-difenil-2-propiliden)propanodioico (compuesto B)*

60



65

## ES 2 326 169 T3

### a) Primera etapa: *preparación de malonato de monotrimetilsilanilmetilo monoetilo*

En un reactor, se lleva a 70°C durante 24 horas una mezcla de sal potásica del ácido monoetilmalónico (17 g, 0,1 mol) y del clorometiltrimetilsilano (12,2 g, 0,1 mol) en 50 ml de DMF. Se vierten en 100 ml de agua y se extrae en diclorometano. La fase orgánica se lava 2 veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se obtienen 12 g de un aceite amarillo pálido constituido por una mezcla de malonato de monotrimetilsilanilmetilo monoetilo y de malonato de 2-(trimetilsililmetil)-monotrimetilsilanilmetilo monoetilo en la relación 4:1. Esta mezcla se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

### b) Segunda etapa: *preparación del compuesto del ejemplo 2*

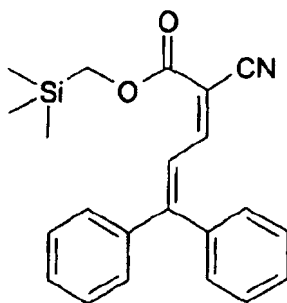
En un reactor se solubiliza el  $\beta$ -fenil-cinnamaldehido (5 g, 0,024 mol) en 200 ml de isopropanol. A ello se añaden 0,6 ml de piperidina y la mezcla de malonatos de la etapa precedente (8,5 g, 0,0255 mol de 2/a). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas. El disolvente se evapora a presión reducida. El aceite obtenido en diclorometano se recupera y se lava con agua acidulada. La fase orgánica se lava 2 veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El malonato en exceso y sus impurezas se eliminan por destilación bajo vacío. El residuo de destilación se cromatografía en columna de sílice (eluyente: heptano, después Heptano/AcOEt 9:1) para dar el compuesto del ejemplo 2 en forma de un aceite incoloro:

- CPG: presencia de 2 isómeros en la relación 50:50.

- UV (Etanol)  $\lambda_{\text{máx}} = 334 \text{ nm}$ ,  $\epsilon_{\text{máx}} = 28\,270$ ,  $E_{1\%} = 692$

### Ejemplo 3

*Preparación de éster monotrimetilsilanilmetilo del ácido 2-ciano-5,5-difenil-2,4-dien-pentanoico (compuesto F)*



### a) Primera etapa: *preparación de cianoacetato de trimetilsilanilmetilo*

En un reactor equipado con un Dean Stark, se lleva a reflujo durante 4 horas hidroximetiltrimetilsilano (3,8 g, 0,036 mol) y ácido cianoacético (3,1 g, 0,036 mol) en 50 ml de tolueno en presencia de una gota de ácido sulfúrico concentrado. La fase orgánica se lava 2 veces con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se concentra a presión reducida. Después de destilación bajo vacío (P.e. 80°C bajo 0,4 hPa), se obtienen 4,3 g (rendimiento del 69%) de cianoacetato de trimetilsilanilmetilo en forma de un líquido incoloro utilizado tal como en la etapa siguiente.

### b) Segunda etapa: *preparación del compuesto del ejemplo 3*

En un reactor se solubiliza el  $\beta$ -fenil-cinnamaldehido (4,8 g, 0,023 mol) en 400 ml de isopropanol. A ello se añaden 0,6 ml de piperidina y cianoacetato de trimetilsilanilmetilo (4 g, 0,023 mol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Se añade agua y se extrae en diclorometano. La fase orgánica se lava con agua acidulada, después se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora a presión reducida. Se obtiene un aceite que cristaliza. Después de la recristalización en heptano, se obtienen 6,5 g (rendimiento del 78%) del derivado del ejemplo 3 bajo la forma de cristales de color amarillo pálido:

- P.f. 84°C

- UV (Etanol)  $\lambda_{\text{máx}} = 360 \text{ nm}$ ,  $\epsilon_{\text{máx}} = 28\,880$ ,  $E_{1\%} = 800$ .

## ES 2 326 169 T3

Ejemplo de la composición A

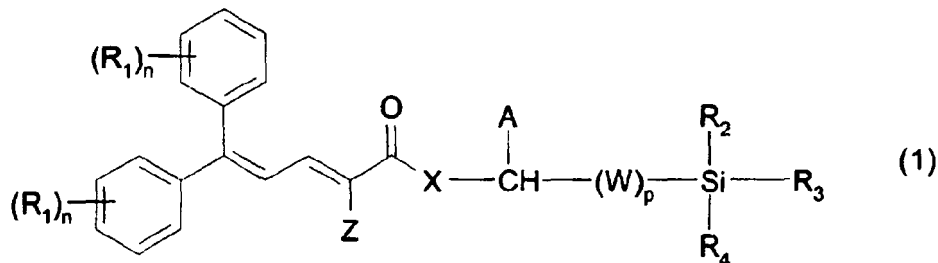
Fase	Constituyentes	Concentración (g)
A	Mezcla de monoestearato de glicerilo/Estearato de polietilenglicol (100 OE) (ARLACEL 165 - Uniquema)	1
	Ácidos grasos de origen vegetal (STEARINE TP 1200 -Stearinerie Dubois)	1,5
	Dimeticona (DOW CORNING 200 FLUID 350 CS - Dow Corning)	0,5
	Alcohol cetílico (LANETTE 16 - Cognis)	0,5
	Mezcla de cetilestearylglucósido/Alcohol cetilesteárico (MONTANOV 68 - Seppic)	2
	Benzoato de alcoholes C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> FINSOLV TN - Witco	10
	Compuesto del ejemplo 1	5
B	Glicerina (PRICERINE 9091 - Uniquema)	5
	Fosfato de alcohol hexadécilico, sal potásica (AMPHISOL K - Roche Vitamins)	1
	AEDT	0,1
C	Goma de xantano (KELTROL T - CP KELCO)	0,2
	Copolímero reticulado Acrilatos/alquilacrilato C <sub>10</sub> -C <sub>30</sub> (PEMULEN TR-1- Novéon)	0,2
	Isohexadecano (ISOHEXADECANE - BP)	1
	Trietanolamina	c.s. pH
	Conservantes	c.s.
	Agua desmineralizada	c.s.p. 100 g

### *Protocolo de fabricación*

Se pesa la fase grasa (A) y se calienta al baño maría a 70°C. Se pesa la fase acuosa (B) en el vaso de precipitados final y se calienta al baño María a 70°C. Mediante agitación rotor/estator de tipo MORITZ, se dispersa la fase grasa en la fase acuosa (aproximadamente de 1000 rpm). Se incorpora la mezcla de espesantes (C) y se deja volver a temperatura ambiente con agitación. Hacia 30°C, se neutraliza la fórmula y se envasa.

## REIVINDICACIONES

1. Metiltrialquilsilano con la función 4,4-diarilbutadieno en forma aislada o mezcla correspondiente a la fórmula general (1) siguiente:



en la que:

- los radicales  $R_1$ , iguales o diferentes, representan un radical hidroxilo; un radical alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado; un radical alcoxi  $C_1$ - $C_{10}$ , lineal o ramificado; o bien 2 grupos  $R_1$  adyacentes que pueden formar juntos un ciclo dioxi-alquileo  $C_1$ - $C_3$ ;
- los radicales  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, pudiendo contener uno o varios átomos de halógeno; un radical fenilo,
- $p$  es igual a 0 ó 1,
- $A$  representa hidrógeno; un radical alquilo  $C_1$ - $C_8$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado; un radical fenilo; el grupo  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ , con la condición de que si  $A$  es  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ , entonces  $p = 0$  y  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son metilo,
- $n$  es un número entero de 0 a 2,
- $W$  es un radical alquileo  $C_1$ - $C_8$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por un radical hidroxilo,
- $Z$  representa hidrógeno;  $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_5$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{R}_6$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_9$ ,  $-\text{CN}$  o  $-(\text{C}=\text{O})\text{XCHA}(\text{W})_p\text{SiR}_2\text{R}_3\text{R}_4$ ,
- el radical  $R_5$  representa hidrógeno; un radical alquilo  $C_1$ - $C_{20}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- el radical  $R_6$  representa un radical alquilo  $C_1$ - $C_{20}$ , lineal o ramificado, opcionalmente cíclico; un arilo  $C_6$ - $C_{12}$ ,
- los radicales  $R_7$  y  $R_8$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno; un alquilo  $C_1$ - $C_{20}$ , lineal o ramificado,
- $X$  representa  $-\text{O}-$  o  $-\text{NR}_7-$ , y
- el radical  $R_9$  representa un radical alquilo  $C_1$ - $C_{20}$ , lineal o ramificado; un arilo  $C_6$ - $C_{12}$ .

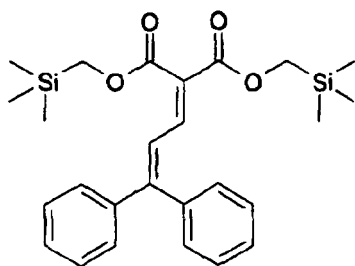
2. Metiltrialquilsilano con la función 4,4-diarilbutadieno según la reivindicación 1, que satisface al menos una y aún más preferiblemente el total de las características siguientes:

- $Z = -(\text{C}=\text{O})\text{OR}_5$ ,  $-\text{CN}$  o  $(\text{C}=\text{O})\text{XCHA}(\text{W})_p\text{SiR}_2\text{R}_3\text{R}_4$ ,
- $R_5$  es metilo o etilo,
- $A$  es H,
- $R_2$  a  $R_4$  representan alquilo  $C_1$ - $C_4$  y, más preferiblemente, metilo,
- $n$  es 0, y
- $W$  es un radical alquileo  $C_1$ - $C_2$ .

## ES 2 326 169 T3

3. Metiltrialquilsilano con la función 4,4-diarilbutadieno según la reivindicación 1 ó 2, escogido en el grupo constituido por los compuestos (A), (B) y (C) siguientes:

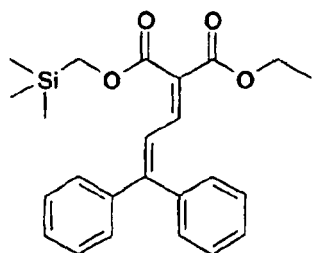
5



**compuesto (A)**

10

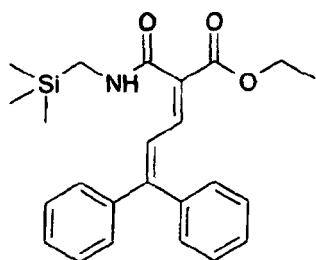
15



**compuesto (B)**

20

25



**compuesto (C)**

30

35

40

4. Metiltrialquilsilano con la función 4,4-diarilbutadieno de fórmula (1) según la reivindicación 1 ó 2, en la que Z representa -CN.

5. Metiltrialquilsilano con la función 4,4-diarilbutadieno de fórmula (1) según la reivindicación 4, que satisface al menos una y aún más preferiblemente el total de las características siguientes:

45

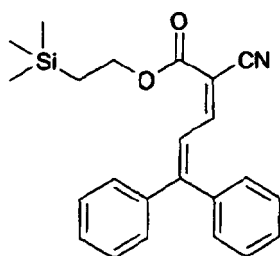
- A es H,
- R<sub>2</sub> a R<sub>4</sub> representan alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, más preferiblemente, metilo,
- n es 0,
- p es 0 ó 1, y
- W es un radical alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

50

55

6. Metiltrialquilsilano con la función 4,4-diarilbutadieno según la reivindicación 4 ó 5, escogido del grupo constituido por los compuestos (D), (E), (F) y (G) siguientes:

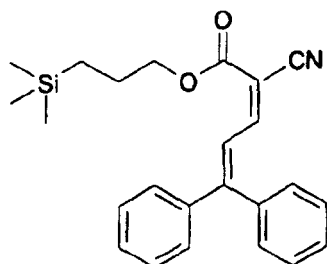
60



**compuesto (D)**

65

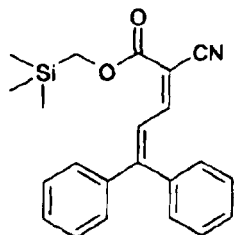
5



compuesto (E)

10

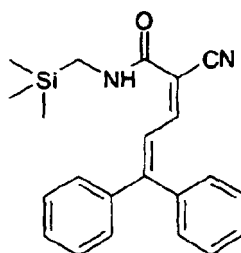
15



compuesto (F)

20

25



compuesto (G)

30

35

7. Uso de un metiltrialquilsilano con la función 4,4-diarilbutadieno de fórmula (1) tal como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la preparación de una composición cosmética o dermatológica como agente que filtra las radiaciones UV de longitudes de onda de 320 a 400 nm.

40

8. La composición cosmética o dermatológica, destinada a la fotoprotección de materiales queratínicos, **caracterizada** por que contiene, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos un compuesto metiltrialquilsilano con la función 4,4-diarilbutadieno que corresponde a la fórmula (1) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

45

9. La composición según la reivindicación 8, **caracterizada** por que el compuesto de fórmula (1) está presente en la composición en un contenido de 0,01 a 20% en peso, con relación al peso total de la composición, preferiblemente de 0,1% a 10% en peso, con relación al peso total de la composición.

50

10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** por que comprende además uno o varios filtros orgánicos o inorgánicos adicionales activos en la UV-A y/o la UV-B.

55

11. La composición según la reivindicación 10, **caracterizada** por que dichos filtros orgánicos adicionales se escogen de los antranilatos; los derivados cinnámicos; los derivados de dibenzoilmetano; los derivados salicílicos; los derivados de alcanfor; los derivados de triazina; los derivados de benzofenona; los derivados de acrilato de  $\beta,\beta$ -difenilo; los derivados de benzotriazol; los derivados de benzalmalonato; los derivados de benzimidazol; las imidazolininas; los derivados de bis-benzoazolilo; los derivados del ácido p-aminobenzoico (PABA); los derivados de metilen-bis-(hidroxifenil-benzotriazol); los derivados de benzoxazol; los polímeros filtros y siliconas filtros; los dímeros derivados de  $\alpha$ -alquilestireno; los 4,4-diarilbutadienos no silíceos y sus mezclas.

60

12. La composición según la reivindicación 11, **caracterizada** por que dichos filtros orgánicos adicionales se escogen de entre

Salicilato de etilhexilo,

65

Metoxicinnamato de etilhexilo,

Butil-metoxidibenzoilmetano,

## ES 2 326 169 T3

Octocrileno,

Ácido fenilbenzimidazol-sulfónico,

5 Benzofenona-3,

Benzofenona-4,

Benzofenona-5,

10

2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)-benzoato de n-hexilo,

4-metilbenciliden-alcanfor,

15

Ácido tereftaliliden-dialcanfor sulfónico,

Tetrasulfonato disódico de fenil-dibenzimidazol,

2,4,6-tris-(4'-amino-benzalmalonato de diisobutilo)-s-triazina,

20

Anisotriazina,

Etilhexiltriazona,

25

Dietilhexilbutamidotriazona,

Metilen-bis-(benzotriazolil)-tetrametilbutilfenol,

Drometrizol trisiloxano,

30

Polisilicona-15,

1,1-dicarboxi-(2,2'-dimetilpropil)-4,4-difenilbutadieno,

35

2,4-bis-[5-1-(dimetilpropil)benzoxazol-2-il-(4-fenil)-imino]-6-(2-etilhexil)-imino-1,3,5-triazina y sus mezclas.

40 13. La composición según la reivindicación 10, **caracterizada** por que los filtros adicionales inorgánicos son pigmentos o nanopigmentos de óxidos metálicos, revestidos o no.

14. La composición según la reivindicación 13, **caracterizada** por que dichos pigmentos o nanopigmentos se escogen entre los óxidos de titanio, cinc, hierro, circonio, cerio y sus mezclas, revestidos o no.

45 15. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, **caracterizada** por que comprende además al menos un agente del bronceado y/o del tostado artificial de la piel.

50 16. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, **caracterizada** por que comprende además al menos un coadyuvante escogido entre los compuestos grasos, disolventes orgánicos, espesantes iónicos o no iónicos, endulzantes, humectantes, antioxidantes, hidratantes, descamantes, agentes antirradicales libres, agentes anticontaminación, antibacterianos, agentes antiinflamatorios, despigmentantes, propigmentantes, opacificantes, estabilizantes, emolientes, siliconas, agentes antiespumantes, agentes repelentes de insectos, perfumes, conservantes, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no-iónicos, zwitteriónicos o anfóteros, antagonistas de sustancia P, antagonistas de sustancia CGRP, cargas, pigmentos, polímeros, propelentes, agentes alcalinizantes o acidificantes.

55

17. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, **caracterizada** por que se trata de una composición protectora de la epidermis humana o de una composición antisolar, y por que se presenta en forma de una dispersión vesicular no iónica, de emulsión, de crema, de leche, de gel, de gel crema, de suspensión, de dispersión, de aceite, de sustancia en polvo, de barrita sólida, de espuma o de pulverización.

60

18. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, **caracterizada** por que se trata de una composición de maquillaje de las pestañas, de las cejas, de las uñas o de la piel y por que se presenta en forma sólida o pastosa, anhidra o acuosa, de emulsión, de suspensión o de una dispersión.

65

19. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, **caracterizada** por que se trata de una composición destinada a la protección de los cabellos contra los rayos ultravioletas y por que se presenta en forma de champú, de loción, de gel, de emulsión y de dispersión vesicular no iónica.

## ES 2 326 169 T3

20. Uso de al menos un compuesto silánico de fórmula (1) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en una composición cosmética como agente de control de la variación del color de la piel debido a las radiaciones UV con longitud de onda de 320 a 400 nm.

5 21. Uso de al menos un compuesto silánico de fórmula (1) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como agente fotoestabilizante de polímeros sintéticos o de cristales.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65