

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 403**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/60** (2006.01) **A61Q 19/08** (2006.01)  
**A61K 8/49** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/52** (2006.01)  
**A61K 31/7076** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61P 17/16** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 8/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2008 PCT/JP2008/063982**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2009 WO09020104**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2008 E 08792179 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2174647**

54 Título: **Composición de gel para aplicación externa que contiene un compuesto de adenina**

30 Prioridad:

**06.08.2007 JP 2007204556**

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

**05.03.2018**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
 9, KANDA-TSUKASA-MACHI 2-CHOME CHIYODA-KU  
 TOKYO 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAJO, MISATO;  
 HARANO, FUMIKI;  
 WAKAMATSU, KOSABURO y  
 YAGYU, KAZUHIRO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 657 403 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**

Composición de gel para aplicación externa que contiene un compuesto de adenina

**CAMPO TÉCNICO**

5 La presente invención se refiere a una composición de gel (una composición similar a un gel) para aplicación externa que contiene un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición de gel para aplicación externa que provoca eficazmente efectos útiles a partir de un compuesto de adenina, y que exhibe efectos duraderos y efectos hidratantes de la piel mejorados.

**TÉCNICA ANTECEDENTE**

10 Se sabe que los compuestos de adenina, tales como adenina, adenosina, y ésteres fosfóricos de adenosina, tienen diversos efectos útiles, tales como la reducción de la pigmentación de la piel y la prevención del envejecimiento de la piel, y se usan como ingrediente activo en composiciones para aplicación externa. Los ejemplos de composiciones conocidas que contienen un compuesto de adenina incluyen una composición de emulsión O/W (véase el Documento 1 de Patente) y una composición sólida que comprende una emulsión de agua en aceite (véase el Documento 2 de Patente).

15 Se requiere que la composición para aplicación externa a la piel en forma de un parche adhesivo tenga una buena adhesión a la piel y proporcione una sensación agradable cuando se use, además de provocar un efecto deseado del ingrediente activo. Sin embargo, no ha habido ningún informe de una composición que contenga un compuesto de adenina para aplicación externa a la piel en forma de un parche adhesivo que sea satisfactoria en términos de los siguientes: provocación de efectos útiles de un compuesto de adenina; adhesión a la piel; y sensación agradable cuando se usa.

20 Además, no hay ningún producto conocido para aplicación externa que contenga una composición de gel para aplicación externa sumergida en una disolución acuosa que contiene un ingrediente activo. También se desconocen qué propiedades son impartidas a la composición de gel para aplicación externa proporcionada en tal estado sumergido.

Con la reciente tendencia hacia efectos fisiológicos más diversos y avanzados requeridos de composiciones para aplicación externa bajo los antecedentes mencionados anteriormente de la técnica anterior, ha habido una demanda del desarrollo de una composición para aplicación externa en una forma capaz de provocar efectos útiles a partir de un compuesto de adenina de forma más eficaz y sostenible.

30 El documento WO 00/24365 A1 se refiere a métodos para mejorar la condición de la piel no enferma mediante aplicación de composiciones que contienen adenosina o un análogo de adenosina, así como métodos para incrementar la síntesis del ADN y la síntesis de proteínas en células dérmicas, y a métodos para incrementar el tamaño de las células dérmicas, mediante aplicación de composiciones que contienen adenosina.

35 El documento WO 01/02478 A1 se refiere a un dispositivo de lámina, preformado, que comprende; (a) menos de 10% de una mezcla de polisacáridos que consiste en; (i) un polisacárido de alga marina roja; (ii) un polisacárido que contiene manosa, seleccionado de galactomanano, glucomanano, y sus derivados o mezclas, y; (iii) un polisacárido de fermentación, o sus derivados; y (b) de alrededor de 30% a alrededor de 99,5% de agua; en el que el dispositivo comprende menos de 10% en peso de polisacárido total. Se afirma que el dispositivo de lámina preformado es adecuado para aplicación tópica y para presentar cantidades deseables de sinéresis y/o propiedades mecánicas mejoradas tales como resistencia o flexibilidad, así como beneficios excelentes de humectación, hidratación y frescor.

40 El documento EP 1 512 405 A1 se refiere a una composición para mejorar el melasma, que comprende una sustancia relacionada con el ácido nucleico de purina y un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable, y que se afirma que exhibe un excelente efecto mejorador del melasma debido a la acción de la sustancia contenida relacionada con el ácido nucleico de purina. También se refiere a una composición para reducir la falta de brillo de la piel, que comprende una sustancia relacionada con el ácido nucleico de purina y un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable, y que se afirma que exhibe un excelente efecto reductor de la falta de brillo de la piel debido a la acción de la sustancia contenida relacionada con el ácido nucleico de purina.

45 El documento EP 1 671 618 A1 se refiere a una composición para promover la producción de colágeno que contiene como ingrediente activo una sustancia relacionada con el ácido nucleico de purina, así como a una composición para promover la producción de colágeno que contiene una sustancia relacionada con el ácido nucleico de purina y una sustancia relacionada con el ácido nucleico de pirimidina. También se refiere a un método para promover la producción de colágeno, que comprende aplicar una sustancia relacionada con el ácido nucleico de purina, sola o en combinación con una sustancia relacionada con el ácido nucleico de pirimidina, a la piel.

55 El documento JP 2003-063924 A se refiere a una preparación filmógena para el cuidado de la piel, que incluye un

ácido desoxirribonucleico, y se afirma que es fácilmente utilizable para salir, fácil de portar, y previene el envejecimiento, y que tiene una amplia selección de sensaciones cuando se aplica.

Documento 1 de Patente: Publicación de Patente Japonesa sin Examinar nº 2002-234830

Documento 2 de Patente: Publicación de Patente Japonesa sin Examinar nº 2006-182746

## 5 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

### PROBLEMA A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para aplicación externa que tiene una excelente adhesión a la piel cuando se aplica a la piel como un parche adhesivo, que puede provocar más eficazmente efectos útiles a partir de un éster fosfórico de adenosina, y que exhibe efectos duraderos y efectos mejorados de hidratación de la piel. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un producto para aplicación externa, que se puede usar como un cosmético, una sustancia farmacéutica, o similar, capaz de provocar de forma más eficaz los efectos mencionados anteriormente de la composición para aplicación externa.

### MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

Los presentes inventores llevaron a cabo una intensa investigación para resolver los problemas anteriores. Como resultado, los inventores encontraron que cuando se produce una composición de gel para aplicación externa que contiene un éster fosfórico de adenosina usando agar como agente gelificante, las funciones del compuesto de adenina se pueden obtener de forma eficaz y sostenible. En particular, cuando se usa un éster fosfórico de adenosina como el compuesto de adenina, los efectos inhibidores de la pigmentación de la piel y los efectos de prevención del envejecimiento de la piel (retención de agua, flexibilidad, incremento en el brillo de la piel (prevención de la falta de brillo), promoción del recambio), que son funciones de un éster fosfórico de adenosina, se pueden obtener de forma más eficaz y sostenible. Los inventores encontraron además que cuando la composición de gel para aplicación externa se prepara en forma de un parche adhesivo similar a una lámina, el producto resultante tiene una visibilidad mejorada, y efectos hidratantes de la piel mejorados y adhesión a la piel. Los inventores encontraron además que cuando la composición de gel para aplicación externa en forma de un parche adhesivo similar a una lámina se mantiene sumergida en una disolución acuosa que contiene un compuesto de adenina, las funciones del compuesto de adenina se pueden obtener más eficazmente, y los efectos hidratantes de la piel y la adhesión a la piel se pueden mejorar de forma eficaz. La presente invención se ha logrado mediante las mejoras adicionales en base a estos hallazgos.

Más específicamente, la presente invención proporciona los siguientes modos de la invención.

30 Apartado 1. Una composición de gel (una composición similar a un gel) para aplicación externa, que comprende agar y al menos un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina.

Apartado 2. La composición de gel para aplicación externa según el apartado 1, en la que al menos un éster fosfórico de adenosina se selecciona del grupo que consiste en ácido adenosin-3',5'-fosfórico cíclico, monofosfato de adenosina, difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, y sus sales.

35 Apartado 3. La composición de gel para aplicación externa según el apartado 1, en la que el compuesto de adenina es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en monofosfato de adenosina, y sus sales.

Apartado 4. La composición de gel para aplicación externa según el apartado 1, que comprende además un alcohol polihidroxilado.

40 Apartado 5. La composición de gel para aplicación externa según el apartado 1, que contiene el compuesto de adenina en una cantidad de 0,1% en peso o más.

Apartado 6. La composición de gel para aplicación externa según el apartado 1, que contiene el agar en una cantidad de 0,5 a 5% en peso.

45 Apartado 7. La composición de gel para aplicación externa según el apartado 1, que está en forma de un parche adhesivo similar a una lámina.

Apartado 8. La composición de gel para aplicación externa según el apartado 7, que tiene un grosor de 0,5 a 1 mm.

50 Apartado 9. Una preparación para aplicación externa que comprende la composición de gel para aplicación externa del apartado 1, y una disolución acuosa que contiene al menos un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina, manteniéndose la composición de gel sumergida en la disolución acuosa.

Apartado 10. Un producto para aplicación externa que comprende un recipiente en el que la composición de gel para aplicación externa del apartado 1 se mantiene sumergida en una disolución acuosa que contiene al menos un compuesto de adenina seleccionado del grupo que consiste en adenina, adenosina, y ésteres fosfóricos de adenosina.

5 Apartado 11. El producto para aplicación externa según el apartado 10, en el que el recipiente tiene un rebaje en el que la composición de gel para aplicación externa según el apartado 1 se mantiene sumergida en una disolución acuosa que contiene al menos un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina, estando el rebaje del recipiente herméticamente cerrado con una cubierta de una manera que se puede abrir.

10 Apartado 12. El producto para aplicación externa según el apartado 10, en el que la composición de gel está en forma de un parche adhesivo similar a una lámina.

Apartado 13. Uso de una composición de gel que comprende agar y al menos un compuesto de adenina seleccionado del grupo que consiste en adenina, adenosina, y ésteres fosfóricos de adenosina, para producir una composición antienviejimiento para aplicación externa.

### 15 EFECTO DE LA INVENCION

La composición de gel (la composición similar a un gel) para aplicación externa de la presente invención mejora la permeabilidad de un compuesto de adenina en la piel, y de este modo puede obtener de forma eficaz las funciones del compuesto de adenina. La composición de gel para aplicación externa de la presente invención es particularmente útil para obtener las funciones de ésteres fosfóricos de adenosina, de manera que se puedan  
20 obtener de forma eficaz y sostenible la retención de agua, un incremento en la suavidad, una reducción de la pigmentación (reducción en la cantidad de melanina), un incremento en el brillo de la piel (prevención de la falta de brillo), una promoción del recambio, etc., que son efectos antienviejimiento de los ésteres fosfóricos de adenosina.

La composición de gel para aplicación externa de la presente invención formada en un parche adhesivo similar a una lámina tiene una visibilidad mejorada (se reconoce visualmente), y efectos hidratantes de la piel y adhesión a la  
25 piel mejorados, y por lo tanto es particularmente útil.

Además, el producto para aplicación externa que contiene la composición de gel para aplicación externa de la presente invención en un estado sumergido en una disolución acuosa que contiene un compuesto de adenina puede obtener de forma particularmente eficaz las funciones del compuesto de adenina, y también proporciona de forma más eficaz efectos hidratantes de la piel mejorados y una adhesión mejorada a la piel. En consecuencia, el producto  
30 es particularmente adecuado para uso en el mantenimiento de la salud y belleza de la piel. La composición de gel extraída de la disolución acuosa que contiene un compuesto de adenina tiene característicamente una superficie apropiadamente útil; en base a esta característica, la composición tiene una excelente adhesión a la piel. Por lo tanto, incluso cuando se aplica directamente a la piel, la composición es retenida de forma estable en el sitio de aplicación a la piel sin ser eliminada de la piel.

### 35 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[Fig. 1] La Fig. 1 muestra los resultados de evaluación del contenido de humedad (conductancia eléctrica) obtenidos en el Ejemplo 1 de Ensayo.

[Fig. 2] La Fig. 2 muestra los resultados de evaluación de la flexibilidad (cambio de frecuencia, Hz) obtenidos en el Ejemplo 1 de Ensayo.

40 [Fig. 3] La Fig. 3 muestra los resultados de evaluación del índice de melanina obtenidos en el Ejemplo 1 de Ensayo.

[Fig. 4] La Fig. 4 muestra los resultados de evaluación del brillo de la piel obtenidos en el Ejemplo 1 de Ensayo.

45 [Fig. 5] La Fig. 5 muestra los resultados de evaluación del área celular del estrato córneo obtenidos en el Ejemplo 1 de Ensayo.

### MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

#### I. Composición de gel (composición similar a un gel) para aplicación externa

La composición de gel para aplicación externa según la presente invención comprende agar y al menos un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina. La composición de gel para aplicación  
50 externa de la presente invención se describe con detalle más abajo.

La composición de gel para aplicación externa de la presente invención contiene al menos un éster fosfórico de adenosina.

Entre los compuestos de adenina mencionados anteriormente, los ésteres fosfóricos de adenosina no están particularmente limitados en tanto que se puedan incorporar en cosméticos, fármacos o cuasi fármacos para aplicación externa. Los ejemplos específicos de ésteres fosfóricos de adenosina incluyen ácido adenosin 3',5'-fosfórico cíclico, monofosfato de adenosina [ácido adenosin 2'-fosfórico, ácido adenosin 3'-fosfórico, ácido adenosin 5'-fosfórico (AMP)], difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, y sus sales. Tales ésteres fosfóricos de adenosina se pueden usar de forma individual, o en combinación de dos o más.

Las sales de ésteres fosfóricos de adenosina no están particularmente limitadas en tanto que se pueden incorporar en cosméticos, fármacos o cuasi fármacos para aplicación externa. Los ejemplos específicos de sales de ésteres fosfóricos de adenosina incluyen sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio, sales de magnesio, y sales de bario; sales de aminoácidos básicos tales como arginina y lisina; sales de amonio tales como sales de amonio y sales de triciclohexilamonio; diversas sales de alcanolaminas tales como sales de monoetanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de monoisopropanolamina, sales de diisopropanolamina, y sales de triisopropanolamina. Las sales preferibles son sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio. Los ejemplos de sales de metales alcalinos preferidos incluyen monofosfato de adenosina monosódico y monofosfato de adenosina disódico. Tales sales de ésteres fosfóricos de adenosina se pueden usar de forma individual, o en combinación de dos o más.

La composición de gel para aplicación externa de la presente invención puede contener uno, o dos o más tipos de compuestos de adenosina.

Entre los compuestos de adenosina mencionados anteriormente, los ésteres fosfóricos de adenosina, especialmente AMP y sus sales, pueden impartir efectos antienvjecimiento particularmente excelentes a la composición de gel para aplicación externa de la presente invención, y por lo tanto son preferibles.

La cantidad de compuesto de adenosina en la composición de gel para aplicación externa de la presente invención se puede seleccionar de forma apropiada según la estabilidad de la composición de gel para aplicación externa, la influencia sobre la concentración del gel, los efectos esperados, etc. Por ejemplo, el compuesto de adenina se puede usar en una cantidad de al menos 0,1% en peso, preferiblemente 0,5 a 20% en peso, y más preferiblemente 1 a 10% en peso, basado en la cantidad total de la composición de gel para aplicación externa.

La composición de gel para aplicación externa de la presente invención contiene además un agar como agente gelificante. Cuando la composición de gel para aplicación externa producida usando un agar como agente gelificante se usa en forma de un parche adhesivo que tiene una excelente utilidad, las funciones de un compuesto de adenina, particularmente las funciones de un éster fosfórico de adenosina, se pueden obtener de forma eficaz durante un período prolongado de tiempo. La cantidad de agar en la composición de gel para aplicación externa de la presente invención puede variar según factores tales como la concentración de gel requerida de la composición de gel para aplicación externa, y no se puede especificar de manera uniforme. La composición de agar es 0,5 a 5% en peso, preferiblemente 1 a 4% en peso, y más preferiblemente 1,5 a 3,0% en peso, basado en la cantidad total de la composición de gel para aplicación externa.

La composición de gel para aplicación externa de la presente invención puede contener un alcohol polihidroxiado, además del compuesto de adenina y agar mencionados anteriormente. El alcohol polihidroxiado puede impartir efectos hidratantes de la piel y efectos mejoradores de la piel seca a la composición de gel para aplicación externa, y también puede potenciar la adhesión a la piel. Además, el alcohol polihidroxiado desempeña un papel como plastificante para mejorar la flexibilidad del gel. La ventaja particular más grande de usar un alcohol polihidroxiado es la simplificación del procedimiento de producción de la composición de gel de la presente invención. Más específicamente, si el agar se añade directamente al agua durante el procedimiento de producción, el agar, que tiene una elevada propiedad de hinchamiento debido a la absorción de agua, se hace "grumoso", es decir, entra en un estado en el que el agua es solamente absorbida en la superficie de grumos de polvo de agar pero no en su interior, dando así como resultado agar no disuelto. Cuando el agar dispersado en un alcohol polihidroxiado se añade a agua, no se forman grumos de agar, reduciendo así el agar no disuelto. El alcohol polihidroxiado que se puede usar en la presente invención no está particularmente limitado. Los ejemplos específicos de alcoholes polihidroxiados incluyen glicerol, poligliceroles que tienen un grado de polimerización de 2 a 10 (por ejemplo, diglicerina, triglicerina, tetraglicerina, etc.), etilenglicol, dietilenglicol, polietilenglicol, 1,3-butilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, isoprenoglicol, pentadiol, sorbitol, maltitol, fructosa, y similares. Entre estos alcoholes, es preferible el glicerol, debido a que tiene efectos particularmente excelentes como alcohol polihidroxiado, y particularmente potencia la adhesión a la piel y los efectos hidratantes de la piel. Tales alcoholes polihidroxiados se pueden usar de forma individual, o en combinación de dos o más.

Cuando se incorpora un alcohol polihidroxiado en la composición de gel para aplicación externa de la presente invención, la cantidad de alcohol polihidroxiado no está particularmente limitada. La cantidad de alcohol polihidroxiado es típicamente 1 a 30% en peso, y preferiblemente 5 a 20% en peso, basado en la cantidad total de la composición de gel para aplicación externa. Es particularmente preferible que la cantidad de alcohol polihidroxiado sea 10 a 15% en peso. Cuando se usa un alcohol polihidroxiado en una cantidad dentro de este intervalo, la composición de gel resultante tiene una flexibilidad particularmente excelente y una resistencia apropiada, y proporciona una sensación agradable sin pegajosidad cuando se aplica a la piel, debido a que se inhibe

notablemente la formación de agar no disuelto durante el procedimiento de producción.

La composición de gel para aplicación externa de la presente invención puede contener, además de los componentes mencionados anteriormente, cantidades apropiadas de diversos componentes conocidos usados en composiciones aplicadas a la piel o membranas mucosas, tales como cosméticos, fármacos o cuasi fármacos para aplicación externa. Los ejemplos de tales componentes incluyen tensioactivos, colorantes (tintes, pigmentos), sabores, conservantes, bactericidas (agentes antimicrobianos), espesantes, antioxidantes, quelantes metálicos, refrigerantes, desodorantes, agentes formadores de película, agentes hidratantes, humectantes, absorbentes de la radiación UV, dispersantes de la radiación UV, vitaminas, extractos vegetales, astringentes de la piel, agentes antiinflamatorios (antiflogísticos), agentes blanqueantes, activadores de células, vasodilatadores, mejoradores de la circulación de la sangre, y aceleradores de la función de la piel. También es posible incorporar bases y vehículos conocidos, tales como los ejemplificados anteriormente, según la forma de la composición.

Entre estos componentes, los ejemplos de tensioactivos incluyen tensioactivos aniónicos, tales como jabones de ácidos grasos superiores, sales de ésteres de alquilsulfonato, alquiletersulfatos polioxietilenados, sales de ésteres de alquileterfosfato, sales de N-acilaminoácidos, y sales de N-metiltaurina acílicas, etc.; tensioactivos catiónicos tales como cloruros de alquiltrimetilamonio y cloruros de dialquildimetilamonio, etc.; tensioactivos anfóteros tales como betaínas del ácido alquildimetilaminoacético, betaínas del ácido alquilamidimetilaminoacético, y betaínas de 2-alquil-N-carboxi-N-hidroxiimidazolino, etc.; tensioactivos no iónicos tales como tensioactivos de polioxietileno, tensioactivos de ésteres de alcoholes polihidroxilados, y copolímeros de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno; etc. También es posible usar tensioactivos poliméricos y tensioactivos naturales, sin limitación particular.

Los ejemplos de conservantes incluyen parahidroxibenzoato de etilo, ácido salicílico, ácido sórbico, y similares. Los ejemplos de agentes espesantes incluyen goma de xantana, carboximetilcelulosa sódica, polímeros carboxivinílicos, y similares. Los ejemplos de quelantes metálicos incluyen sales sódicas de ácido etilendiaminotetraacético, ácido fosfórico, ácido cítrico, y similares.

La composición de gel para aplicación externa de la presente invención se adhiere a la piel, y por lo tanto se puede usar en forma de un parche adhesivo. La forma de la composición de gel para aplicación externa de la presente invención no está particularmente limitada en tanto que esté en una forma externamente aplicable a la piel, tal como cosméticos, sustancias farmacéuticas, o cuasi fármacos para aplicación externa a la piel. La composición en forma de un parche adhesivo similar a una lámina es preferible desde el punto de vista de una visibilidad más preferible, efectos hidratantes de la piel, y adhesión a la piel. Cuando la composición de gel para aplicación externa de la presente invención se prepara en forma de un parche adhesivo similar a una lámina, el grosor del parche no está limitado particularmente. Por ejemplo, desde el punto de vista de una excelente visibilidad y una adhesión mejorada a la piel, es preferible un grosor de 0,5 a 1,0 mm. Cuando el grosor del parche adhesivo similar a una lámina está en el intervalo mencionado anteriormente, el parche aplicado a la piel no se cae de la piel debido al peso de la composición de gel, y de este modo puede proporcionar ventajosamente un compuesto de adenina de la composición de gel a la piel durante un período de tiempo prolongado. Cuando el grosor del parche está en el intervalo mencionado anteriormente, la composición de gel para aplicación externa puede mantener una adhesión suficientemente elevada a la piel, incluso cuando la composición se mantiene sumergida en una disolución acuosa que contiene un compuesto de adenina.

La forma de la composición de gel para aplicación externa de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente según el sitio de aplicación a la piel. Por ejemplo, cuando la composición de gel para aplicación externa de la presente invención se aplica a una mejilla o región infraorbital (ojo) de una cara, una forma preferible de la composición de gel es aproximadamente de luna creciente.

Cuando la composición de gel para aplicación externa de la presente invención se aplica a la piel, la composición produce efectos de bloqueo en la piel, con lo que la composición de adenina contenida en una composición de gel para aplicación externa puede permear de forma sostenible en la piel y proporcionar de forma particularmente eficaz sus efectos útiles a la piel.

De este modo, la composición de gel para aplicación externa de la presente invención mejora la permeabilidad de un compuesto de adenina en la piel, y prolonga los efectos del compuesto de adenina, de manera que se puedan exhibir de forma eficaz los efectos del compuesto de adenina proporcionados a la piel, es decir, los efectos de blanqueamiento y antienvjecimiento de la piel, tales como inhibición de la pigmentación (reducción de la cantidad de melanina), retención de agua, flexibilidad mejorada, incremento del brillo de la piel (prevención de la falta de brillo), y promoción del recambio, etc. En consecuencia, la composición de gel de la presente invención es útil como cosmético o fármaco para aplicación externa (incluyendo un cuasi fármaco para aplicación externa), y se usa preferiblemente como una composición blanqueante o antienvjecimiento para aplicación externa (preferiblemente cosmético). Es particularmente preferible que la composición de gel para aplicación externa de la presente invención se aplique a una mejilla o región infraorbital (ojo) de una cara, para exhibir los efectos mencionados anteriormente del compuesto de adenina en esta región.

Cuando se usa, la composición de gel para aplicación externa de la presente invención se aplica directamente a la piel. La cantidad de la composición de gel a usar y el número de usos por día se pueden seleccionar

apropiadamente según la edad y sexo del usuario, el fin del uso, la gravedad de la afección de la piel, etc. Por ejemplo, la composición se puede aplicar a la piel una a cinco o seis veces por día. La duración de tiempo de la aplicación de la composición a la piel por aplicación puede ser, por ejemplo, alrededor de 10 a 15 minutos.

5 El método para producir la composición de gel para aplicación externa de la presente invención no está particularmente limitado. La composición se puede producir mediante un método conocido en la técnica. Un ejemplo representativo del método de producción comprende las siguientes etapas (1) a (3):

(1) añadir una cantidad específica de agar hinchado en agua, y calentar para disolver el agar;

10 (2) reducir subsiguientemente la temperatura de la disolución hasta un intervalo de temperatura en el que el agar no se solidifique y el compuesto de adenina no se vea afectado, y entonces añadir un compuesto de adenina y opcionalmente otros aditivos en cantidades específicas para obtener una mezcla; y

(3) conformar la mezcla en una forma deseada, y después enfriarla para formar un gel.

## II. Producto para aplicación externa

15 La composición de gel para aplicación externa se proporciona preferiblemente en forma de un producto para aplicación externa que comprende un recipiente en el que la composición de gel se mantiene sumergida en una disolución acuosa que contiene un compuesto de adenina (en lo sucesivo aquí denominada algunas veces simplemente como una "disolución medicinal"). La composición de gel para aplicación externa formada en un producto para aplicación externa puede provocar de forma más eficaz los efectos de un compuesto de adenina, y puede tener efectos hidratantes de la piel mejorados y una adhesión mejorada a la piel.

20 La forma de la composición de gel para aplicación externa contenida en el producto para aplicación externa no está particularmente limitada. La composición está preferiblemente en una forma similar a una lámina.

Los ejemplos del compuesto de adenina de la disolución medicinal contenida en el producto para aplicación externa de la presente invención pueden ser los mismos que los descritos en la sección "I. Composición de gel (composición similar a gel) para aplicación externa" anterior.

25 La proporción del compuesto de adenina en la disolución medicinal contenida en el producto para aplicación externa de la presente invención no está particularmente limitada, y es típicamente al menos 0,1% en peso, preferiblemente 0,5 a 20% en peso, y más preferiblemente 1 a 10% en peso, basado en el peso total de la disolución medicinal. Es particularmente preferible que el tipo y proporción del compuesto de adenina en la disolución medicinal sean los mismos que aquellos del compuesto de adenina en la composición de gel para aplicación externa contenida en el producto para aplicación externa de la presente invención. Puesto que la disolución medicinal y la composición de gel para aplicación externa contienen el mismo tipo de compuesto de adenina en la misma proporción, no hay ningún gradiente de concentración entre la composición de gel y la composición medicinal, mejorando así de forma más eficaz la permeabilidad del compuesto de adenina en la piel, e impartiendo de forma más eficaz las funciones deseadas a la composición de gel para aplicación externa.

35 La disolución medicinal contenida en el producto externo (el producto para aplicación externa) de la presente invención puede contener un alcohol polihidroxlado, tal como glicerol, además de un compuesto de adenina, como en la composición de gel para aplicación externa. La disolución medicinal puede contener además cantidades apropiadas de diversos componentes conocidos usados en composiciones aplicadas a la piel o membranas mucosas, tales como cosméticos, fármacos o cuasi fármacos para aplicación externa. A fin de mantener de forma estable la constitución de la composición de gel para aplicación externa durante el almacenamiento, las proporciones de los componentes de la disolución medicinal contenida en el producto externo de la presente invención son preferiblemente las mismas que las de la composición de gel para aplicación externa. Aunque el número de composiciones de gel para aplicación externa alojadas en un recipiente del producto para aplicación externa de la presente invención no está particularmente limitado, el número es preferiblemente uno o el mismo que el número de composiciones de gel usadas por aplicación, a fin de prevenir la contaminación tras la apertura, e inhibir cambios composicionales.

45 La relación de la disolución medicinal y la composición de gel para aplicación externa alojadas en el recipiente del producto para aplicación externa de la presente invención no está particularmente limitada. Por ejemplo, la cantidad de la composición medicinal es típicamente 1 a 200 partes en peso, preferiblemente 10 a 100 partes en peso, y más preferiblemente 10 a 40 partes en peso, por 100 partes en peso de la composición de gel para aplicación externa.

50 Más específicamente, el producto para aplicación externa de la presente invención puede comprender: un recipiente que tiene un rebaje; una composición de gel para aplicación externa conformada en una forma deseada similar a una lámina; y una composición medicinal; estando la composición de gel y la composición medicinal alojadas en el rebaje del recipiente, y estando el rebaje herméticamente cerrado con una tapa de una manera que se puede abrir. Aunque la capacidad del rebaje del recipiente no está particularmente limitada, es preferiblemente alrededor de 2,5 a 55 alrededor de 4,5 veces el volumen de la composición de gel para aplicación externa.

5 La composición de gel para aplicación externa alojada en el producto para aplicación externa de la presente invención se extrae del recipiente cuando se usa. De este modo, según el producto para aplicación externa de la presente invención, la composición de gel para aplicación externa se mantiene sumergida en una disolución medicinal hasta el uso inmediatamente antes. Por lo tanto, debido a que apenas se producen cambios  
composicionales de la composición de gel durante el almacenamiento, la composición de gel se puede mantener ventajosamente de forma estable.

10 Cuando el contenido de humedad de la superficie de contacto de la piel de la composición de gel para aplicación externa es excesivamente elevado o excesivamente bajo, la composición no tiene una adhesión suficiente a la piel. Como resultado, incluso cuando la composición de gel para aplicación externa se pone en contacto con la piel, la composición se cae del sitio de aplicación a la piel, y no puede ser retenida de forma estable. Para proporcionar una  
composición de gel para aplicación externa con buena adhesión a la piel, es importante que la superficie de contacto de la piel de la composición externa para aplicación externa esté aproximadamente húmeda. El producto para aplicación externa de la presente invención contiene la composición de gel para aplicación externa en un estado sumergido en una disolución medicinal, y, cuando se usa, la composición de gel se extrae de la disolución medicinal.  
15 En consecuencia, la composición de gel para aplicación externa inmediatamente después de que se extrae de la disolución medicinal tiene una superficie apropiadamente húmeda, y por lo tanto tiene una adhesión ventajosamente excelente a la piel.

20 Como se describe anteriormente, se pueden proporcionar diversas ventajas manteniendo la composición de gel para aplicación externa sumergida en la composición medicinal. De este modo, como otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona además una preparación para aplicación externa que comprende la composición de gel para aplicación externa mantenida inmersa en la disolución medicinal. La preparación para aplicación externa contiene la composición de gel para aplicación externa y la disolución medicinal en un estado tal que la composición de gel está sumergida en la disolución medicinal. Una constitución específica de la misma puede ser la igual que la de los componentes (es decir, la composición de gel mencionada anteriormente para aplicación externa y la disolución medicinal) alojados en el recipiente del producto mencionado anteriormente para aplicación externa.  
25

## EJEMPLOS

La presente invención se describirá ahora con más detalle con referencia a los Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no está limitada a ellos o de ese modo.

### 30 Ejemplo 1

1. Preparación de una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa

Se preparó una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa (grosor: 0,9 mm, área superficial: 11,4 cm<sup>2</sup>, peso por lámina: 1,0 g) según la siguiente formulación.

	(% en peso)
AMP 2Na	3,0
Agar en polvo	3,0
Glicerol	24,5
Agente formador de película	0,9
Conservante	c.s.
Ajustador del pH	c.s.
Agua pura	resto
	100

### 35 2. Preparación de una disolución medicinal

Se preparó una disolución medicinal según la siguiente formulación.

	(% en peso)
AMP 2Na	3,0
Glicerol	10,0
Conservante	c.s.
Ajustador del pH	c.s.
Agua pura	resto
	100

### 3. Preparación de un producto para aplicación externa

5 Se alojaron 0,2 ml de la disolución medicinal anterior en el rebaje (profundidad: 2,6 mm, área de la base: 14,5 cm<sup>2</sup>) de un recipiente de plástico rebajado, en el que también se alojó una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa como se menciona anteriormente. El rebaje se cerró herméticamente entonces con una tapa mediante sellado por calor. Como resultado, se obtuvo un producto para aplicación externa.

#### Ejemplo 2

##### 1. Preparación de una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa

10 Se preparó una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa (grosor: 0,9 mm, área superficial: 11,4 cm<sup>2</sup>, peso por lámina: 1,0 g) según la siguiente formulación.

	(% en peso)
AMP 2Na	3,0
Agar en polvo	3,0
Glicerol	15,0
Agente hidratante	c.s.
Agente formador de película	c.s.
Conservante	c.s.
Ajustador del pH	c.s.
Agua pura	resto
	100

##### 2. Preparación de una disolución medicinal

Se preparó una disolución medicinal según la siguiente formulación.

	(% en peso)
AMP 2Na	3,0
Glicerol	3,0
Agente hidratante	c.s.
Conservante	c.s.
Ajustador del pH	c.s.
Agua pura	resto
	100

3. Preparación de un producto para aplicación externa

5 La disolución medicinal y la composición de gel similar a una lámina para aplicación externa anteriores se alojaron en el rebaje de un recipiente de plástico, y el rebaje se cerró herméticamente con una tapa mediante sellado por calor de la misma manera como en el Ejemplo 1. Como resultado, se obtuvo un producto para aplicación externa.

**Ejemplo 3**

1. Preparación de una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa

Se preparó una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa (grosor: 0,9 mm, área superficial: 11,4 cm<sup>2</sup>, peso por lámina: 1,0 g) según la siguiente formulación.

	(% en peso)
AMP 2Na	10,0
Agar en polvo	3,0
Glicerol	15,0
Agente hidratante	c.s.
Agente formador de película	c.s.
Conservante	c.s.
Ajustador del pH	c.s.
Agua pura	resto
	100

10

2. Preparación de una disolución medicinal

Se preparó una disolución medicinal según la siguiente formulación.

	(% en peso)
AMP 2Na	10,0
Glicerol	3,0
Agente hidratante	c.s.
Conservante	c.s.
Ajustador del pH	c.s.
Agua pura	resto
	100

3. Preparación de un producto para aplicación externa

15 La disolución medicinal y la composición de gel similar a una lámina para aplicación externa anteriores se alojaron en el rebaje de un recipiente de plástico, y el rebaje se cerró herméticamente con una tapa mediante sellado por calor de la misma manera como en el Ejemplo 1. Como resultado, se obtuvo un producto para aplicación externa.

**Ejemplo 4**

1. Preparación de una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa

20 Se preparó una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa (grosor: 0,9 mm, área superficial: 11,4 cm<sup>2</sup>, peso por lámina: 1,0 g) según la siguiente formulación.

## ES 2 657 403 T3

	(% en peso)
AMP 2Na	3,0
Agar en polvo	3,0
Propilenglicol	13,0
Agente hidratante	c.s.
Agente formador de película	c.s.
Conservante	c.s.
Ajustador del pH	c.s.
Agua pura	resto
	100

### 2. Preparación de una disolución medicinal

Se preparó una disolución medicinal según la siguiente formulación.

	(% en peso)
AMP 2Na	10,0
Propilenglicol	3,0
Agente hidratante	c.s.
Conservante	c.s.
Ajustador del pH	c.s.
Agua pura	resto
	100

### 5 3. Preparación de un producto para aplicación externa

La disolución medicinal y la composición de gel similar a una lámina para aplicación externa anteriores se alojaron en el rebaje de un recipiente de plástico, y el rebaje se cerró herméticamente con una tapa mediante sellado por calor de la misma manera como en el Ejemplo 1. Como resultado, se obtuvo un producto para aplicación externa.

#### **Ejemplo 5**

### 10 1. Preparación de una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa

Se preparó una composición de gel similar a una lámina para aplicación externa (grosor: 0,9 mm, área superficial: 11,4 cm<sup>2</sup>, peso por lámina: 1,0 g) según la siguiente formulación.

	(% en peso)
AMP 2Na	3,0
Agar en polvo	3,0
1,3-Butilenglicol	10,0
Agente hidratante	c.s.
Agente formador de película	c.s.
Conservante	c.s.

Ajustador del pH	c.s.
Agua pura	resto
	100

2. Preparación de una disolución medicinal

Se preparó una disolución medicinal según la siguiente formulación.

	(% en peso)
AMP 2Na	3,0
1,3-Butilenglicol	2,5
Agente hidratante	c.s.
Conservante	c.s.
Ajustador del pH	c.s.
Agua pura	resto
	100

5 3. Preparación de un producto para aplicación externa

La disolución medicinal y la composición de gel similar a una lámina para aplicación externa anteriores se alojaron en el rebaje de un recipiente de plástico, y el rebaje se cerró herméticamente con una tapa mediante sellado por calor de la misma manera como en el Ejemplo 1. Como resultado, se obtuvo un producto para aplicación externa.

**Ejemplo 1 de Ensayo. Evaluación del producto para aplicación externa obtenido en el Ejemplo 1**

10 La composición de gel similar a una lámina para aplicación externa se extrajo del producto para aplicación externa obtenido en el Ejemplo 1, y se aplicó, desde la región infraorbital hacia la región de la mejilla, a un lado de una cara humana durante 15 minutos. La composición no se aplicó al otro lado de la cara. La composición de gel similar a una lámina se aplicó una vez cada 2 días durante 8 semanas consecutivas. El contenido de humedad (conductancia eléctrica), el índice de melanina, y el brillo de la piel del lado de la cara al que se le aplicó la composición de gel  
 15 similar a una lámina, y aquellos del lado de la cara al que no se le aplicó, se midieron antes del comienzo de la aplicación, 4 semanas después del comienzo de la aplicación, y 8 semanas después del comienzo de la aplicación. El área de las células del estrato córneo se midió antes de la aplicación y 8 semanas después del comienzo de la aplicación. La flexibilidad se midió 8 semanas después del comienzo de la aplicación. La medida se llevó a cabo después de que el sitio de medida (la cara) se lavó y cada sujeto se dejó reposar entonces en una habitación a una  
 20 temperatura de 20°C y una humedad relativa de 50% durante 30 minutos. Cada ensayo se llevó a cabo usando 9 sujetos (n = 9). Cada apartado se evaluó según el siguiente método.

<Evaluación del contenido de humedad (conductancia eléctrica)>

La conductancia eléctrica de la región a la que se le aplicó la composición de gel similar a una lámina y de la región sin aplicación se midió usando un SKICON-200 (IBS) antes del comienzo de la aplicación, 4 semanas después del  
 25 comienzo de la aplicación, y 8 semanas después del comienzo de la aplicación. La diferencia ( $\Delta$  conductancia eléctrica,  $\Delta\mu s$ ) entre la conductancia eléctrica antes del comienzo de la aplicación y la conductancia eléctrica medida después del comienzo de la aplicación se calculó para evaluar el efecto sobre el contenido de la humedad de la piel.

<Evaluación de la flexibilidad (cambio de frecuencia, Hz)>

La flexibilidad de la región de la piel a la que se le aplicó la composición de gel similar a una lámina y de la región sin  
 30 aplicación se midió usando un sensor táctil "Venustron" (AXIOM), 8 semanas después del comienzo de la aplicación. La medida se llevó a cabo a una velocidad de la sonda de 2 mm/s y una profundidad de 5 mm. En el momento del análisis, se leyó la  $\Delta f$ (Hz) táctil a una presión de 6 g, para determinar la flexibilidad. El sensor táctil Venustron es un dispositivo que determina la flexibilidad poniendo en contacto una sustancia de ensayo con una sonda que vibra a una frecuencia constante, y midiendo el cambio en la frecuencia ( $\Delta f$ (Hz)). Cuando la sustancia de ensayo es más  
 35 dura, el  $\Delta f$  se hace mayor (desplazamiento en la dirección positiva), mientras que cuando la sustancia de ensayo es más blanda, el  $\Delta f$  se hace más pequeño (desplazamiento en la dirección negativa).

<Evaluación del índice de melanina>

El índice de melanina de la región a la que se le aplicó la composición de gel similar a una lámina y de la región sin aplicación se midió usando un "Mexameter" (Courage + Khazaka Electronics GmbH) antes del comienzo de la aplicación, 4 semanas después del comienzo de la aplicación, y 8 semanas después del comienzo de la aplicación.

5 El "Mexameter" es un dispositivo que irradia la piel con tres longitudes de onda diferentes (568, 660, y 880 nm) de luz, y mide la reflectancia de la luz de 660 y 880 nm reflejada desde la piel, para calcular el índice de melanina. La diferencia ( $\Delta$  índice de melanina) entre el índice de melanina antes del comienzo de la aplicación y el índice de melanina medido después del comienzo de la aplicación se calculó para evaluar el efecto sobre la cantidad de melanina.

10 <Evaluación del brillo de la piel>

El brillo de la piel (valor  $L^*$ ) de la región a la que se le aplicó la composición de gel similar a una lámina y de la región sin aplicación se midió usando un medidor de la diferencia de color OFC-300A (un producto de Nippon Denshoku Industries Co., Ltd.) antes del comienzo de la aplicación, 4 semanas después del comienzo de la aplicación, y 8 semanas después del comienzo de la aplicación. La diferencia ( $\Delta$  brillo,  $\Delta L^*$ ) entre el valor  $L^*$  antes del comienzo de la aplicación y el valor  $L^*$  medido después del comienzo de la aplicación se calculó para evaluar el efecto sobre el brillo de la piel.

15

<Evaluación del área de células del estrato córneo>

Las células del estrato córneo de la región a la que se le aplicó la composición de gel similar a una lámina y de la región sin aplicación se muestrearon mediante un método de pelado con cinta, antes del comienzo de la aplicación y 8 semanas después del comienzo de la aplicación. Tras la tinción, el área de las células del estrato córneo se midió usando un microscopio óptico y un analizador de imágenes. La diferencia ( $\Delta$  área de las células del estrato córneo,  $\Delta \mu\text{m}^2$ ) entre el área de las células del estrato córneo antes del comienzo de la aplicación y el área de las células del estrato córneo medida después del comienzo de la aplicación se calculó para evaluar el efecto sobre el área de las células del estrato córneo.

20

Las Figs. 1 a 5 muestran los resultados del ensayo. Las Figs. 1 a 5 muestran claramente que, en comparación con la región sin aplicación, se observó un incremento significativo en el contenido de humedad, un incremento en la flexibilidad, una reducción en el índice de melanina, un incremento en el brillo de la piel, y una reducción en el área de las células del estrato córneo en la región a la que se le aplicó la composición de gel similar a una lámina. De este modo, los resultados confirmaron que los efectos fisiológicos de AMP son exhibidos de forma más eficaz. Los resultados obtenidos usando la composición de gel similar a una lámina para aplicación externa son notablemente mayores que los efectos esperados del uso individual de AMP. En este ensayo, también se confirmó la excelente adhesión de la composición de gel similar a una lámina a la piel; la composición no se cayó o se movió del sitio de aplicación a la piel durante la aplicación, y permaneció adherida de forma estable a la piel. Los resultados anteriores muestran claramente que cuando se incorpora un éster fosfórico de adenosina en una composición de gel para aplicación externa producida usando agar como agente gelificante, se pueden exhibir de forma más eficaz funciones fisiológicas del éster fosfórico de adenosina.

25

30

35

**Ejemplo 2 de Ensayo. Evaluación del producto para aplicación externa obtenido en el Ejemplo 2**

El contenido de humedad, el índice de melanina, y el brillo de la piel del producto para aplicación externa obtenido en el Ejemplo 2 se midieron de la misma manera como en el Ejemplo 1 de Ensayo.

Los resultados de la evaluación del contenido de humedad, del índice de melanina y del brillo de la piel del producto para aplicación externa obtenido en el Ejemplo 2 fueron equivalentes a los del producto obtenido en el Ejemplo 1. También se confirmó que la composición de gel similar a una lámina para aplicación externa extraída del producto para aplicación externa obtenido en el Ejemplo 2 tiene una buena adhesión al sitio de aplicación a la piel, y permanece adherido de forma estable a la piel.

40

45

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de gel para aplicación externa en forma de un parche adhesivo similar a una lámina que comprende agar y al menos un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina,  
5 en la que el agar está contenido en una cantidad de 0,5 a 5% en peso, basado en la cantidad total de la composición de gel.
2. La composición de gel para aplicación externa según la reivindicación 1, en la que el compuesto de adenina es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en monofosfatos de adenosina y sus sales.
3. La composición de gel para aplicación externa según la reivindicación 1, que comprende además un alcohol polihidroxilado.
- 10 4. La composición de gel para aplicación externa según la reivindicación 1, que tiene un grosor de 0,5 a 1 mm.
5. Una preparación para aplicación externa que comprende la composición de gel para aplicación externa de la reivindicación 1, y una disolución acuosa que contiene al menos un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina, manteniéndose la composición de gel sumergida en la disolución acuosa.
- 15 6. Un producto para aplicación externa que comprende un recipiente, en el que el recipiente tiene un rebaje en el que la composición de gel para aplicación externa según la reivindicación 1 se mantiene sumergida en una disolución acuosa que contiene al menos un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina, estando el rebaje del recipiente herméticamente cerrado con una tapa de una manera que se puede abrir.
- 20 7. Uso de un gel cosmético para aplicación externa en forma de un parche adhesivo similar a una lámina que comprende agar en una cantidad de 0,5 a 5% en peso y al menos un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina, para producir una composición antienvjecimiento para aplicación externa.
8. Uso de una preparación para aplicación externa como se define en la reivindicación 5, para prevenir el envejecimiento de la piel.
- 25 9. Uso de un producto para aplicación externa que comprende un recipiente en el que una composición de gel para aplicación externa como se define en la reivindicación 1 se mantiene sumergida en una disolución acuosa que contiene al menos un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina,  
para prevenir el envejecimiento de la piel.
10. Uso de un producto para aplicación externa como se define en la reivindicación 6, para prevenir el envejecimiento de la piel.
- 30 11. Un producto, que comprende  
una composición de gel para aplicación externa como se define en la reivindicación 1, y  
una disolución acuosa que contiene al menos un compuesto de adenina seleccionado de ésteres fosfóricos de adenosina,  
35 en el que la composición de gel y la disolución acuosa contienen el mismo tipo de compuesto de adenina en la misma proporción.
12. Un producto según la reivindicación 11, para uso en un método para mejorar la permeabilidad del compuesto de adenina en la piel.

Fig. 1

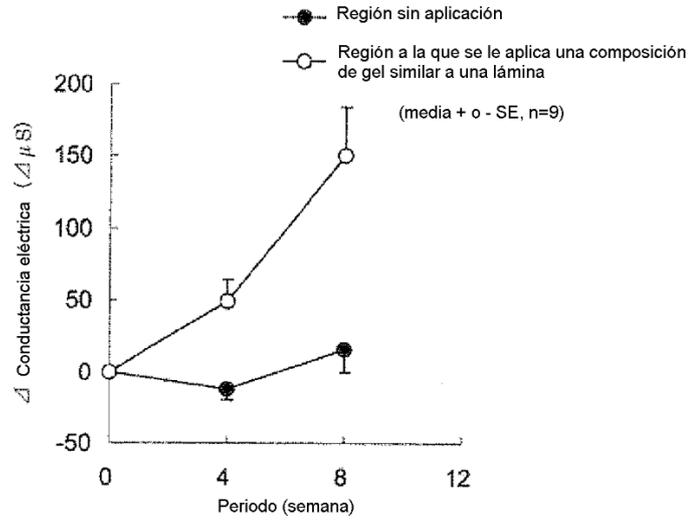


Fig. 2

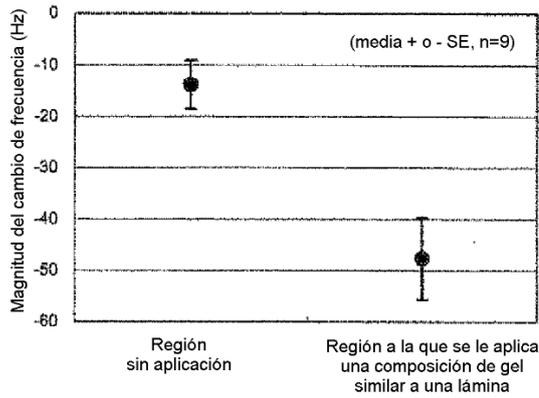


Fig. 3

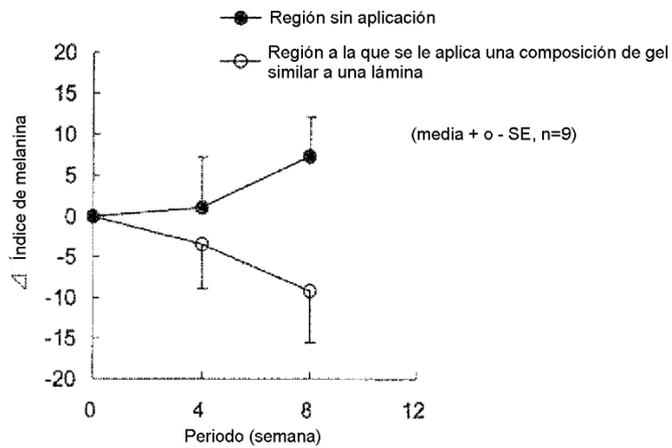


Fig. 4

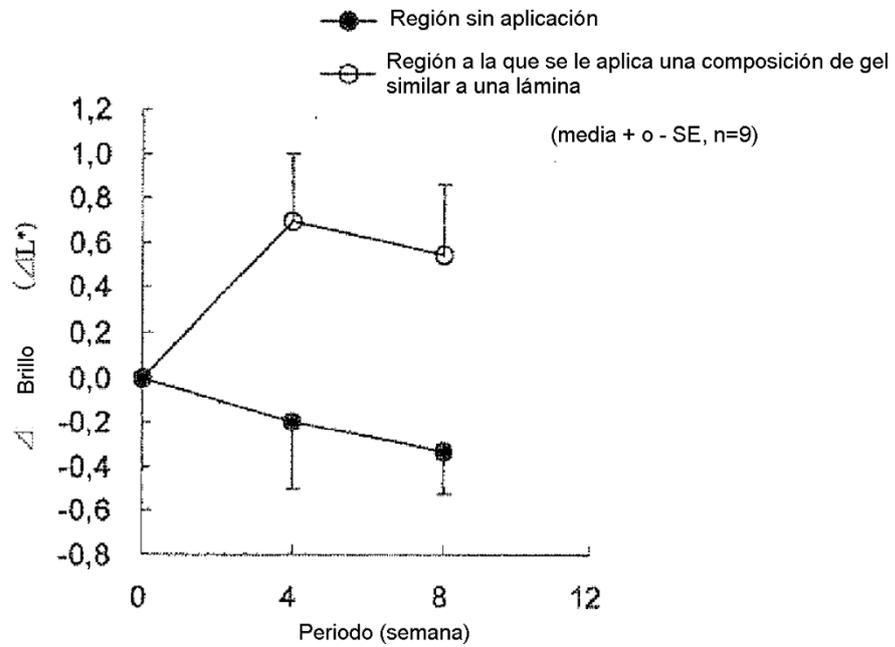


Fig. 5

