

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 502**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61P 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 06755466 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 1877034**

54 Título: **Nueva utilización de polifenoles de cacao para la regulación del ciclo celular en el tratamiento de hiperqueratinización**

30 Prioridad:

04.05.2005 FR 0504595

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

28.09.2016

73 Titular/es:

**SOCIETE DE RECHERCHE COSMETIQUE SARL
(100.0%)
4 place de Paris
2314 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

LECLERE, JACQUES

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 584 502 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

Nueva utilización de polifenoles de cacao para la regulación del ciclo celular en el tratamiento de hiperqueratinización

5 La presente invención se refiere a una nueva utilización de polifenoles extraídos de cacao en cosmética y en dermatología, y más particularmente una nueva utilización de polifenoles extraídos de cacao para la regulación del ciclo celular.

10 La piel constituye un verdadero órgano que comprende varias capas integradas, que va de la capa superficial, la epidermis, hasta las capas más profundas, la dermis y la hipodermis, y cada una posee unas propiedades específicas que permiten al conjunto reaccionar y adaptarse a las condiciones de su entorno.

15 La epidermis, se compone principalmente de queratinocitos (el 90% de las células epidérmicas), de melanocitos (del 2 al 3% de las células epidérmicas) y de las células de Langerhans, de un grosor variable según las diferentes partes del cuerpo.

20 La dermis, más gruesa, se compone principalmente de colágeno, de elastina y de proteoglicanos. Estos tres tipos de moléculas son sintetizados por los fibroblastos dérmicos. Las fibras de colágeno aseguran la resistencia mecánica y la textura de la piel, la elastina es responsable de la elasticidad, y los proteoglicanos tienen un papel principal de estructura y de hidratación de la piel. Otras células, como los macrófagos y los leucocitos, están también presentes en la capa de la dermis.

25 La hipodermis, que es la capa más profunda de la piel, contiene los adipocitos, que producen unos lípidos para que el tejido subcutáneo fabrique una capa grasa que protege los músculos, los huesos y los órganos internos contra los choques.

30 El envejecimiento de la piel puede ser intrínseco, o extrínseco, es decir, provocado por el entorno, incluyendo las agresiones climáticas, que pueden contribuir, en particular, a acelerar la degradación del colágeno de la dermis, y en particular la exposición al sol, las variaciones de temperatura y los radicales libres. Los primeros síntomas del envejecimiento de la piel, tales como las arrugas y pequeñas arrugas, son generalmente provocados por el estrés y los cambios biológicos y fisiológicos, acelerados por el entorno exterior o por los modos de vida. La aparición de manchas pigmentarias, la disminución del espesor de la piel y su flacidez son también cambios que se observan durante el envejecimiento. En realidad, la capacidad de la piel para sustituir el colágeno dañado disminuye con el tiempo, y aparecen unos espacios y unas irregularidades en la red del colágeno. A escala de la piel, el envejecimiento provoca en particular una disminución de las síntesis proteicas (colágeno, elastina), una disminución de la síntesis de los proteoglicanos, entre otros, así como una elevación de las metaloproteinasas de tipo MMP3.

40 En los tejidos normales, existe un equilibrio entre degradación y síntesis tisular. Así, un exceso de metaloproteinasas conlleva una degradación de la matriz extracelular y de biomoléculas tales como colágeno, proteoglicano y gelatina, lo que puede tener consecuencias nefastas sobre el tejido epidérmico y puede también generar enfermedades de los cartílagos, procesos inflamatorios, melanomas, etc.

45 Para atenuar o eliminar los signos del envejecimiento de la piel, se han propuesto diversos tratamientos a base de composiciones tales como cremas y lociones que contienen unos alfa-hidroxiácidos o unos retinoides, aplicados regularmente para reducir progresivamente el número de arrugas y pequeñas arrugas. Se han propuesto también unos implantes de colágeno para disimular las líneas de expresión alrededor de los ojos o de la boca, la dermoabrasión y las exfoliaciones químicas para eliminar la capa superior de la piel dañada, la cirugía estética, tal como la blefaroplastia (cirugía de los párpados) o un lifting para rejuvenecer una piel que presenta una flacidez, o también una reestructuración con la ayuda de un láser con dióxido de carbono para eliminar las pequeñas arrugas. La patente FR-A-2.783.169 describe el uso de pentapéptidos de tipo Lys-Thr-Thr-Lys-Ser en composiciones tópicas para favorecer la síntesis del colágeno y de los glicosaminoglicanos, y por lo tanto la regeneración cutánea.

55 Sin embargo, aunque todos estos productos y métodos conocidos pueden tener un efecto favorable sobre los síntomas del envejecimiento cutáneo, por ejemplo ocultando o reduciendo las arrugas, no tienen generalmente ninguna incidencia sobre la evolución celular que lleva a estos síntomas del envejecimiento.

60 Se sabe que los polifenoles de origen vegetal, extraídos por ejemplo de la uva o del cacao, tienen propiedades interesantes utilizables en cosmética. Por ejemplo, la patente EP 1.289.491 enseña que los polifenoles extraídos del cacao (*Theobroma cacao*) poseen una actividad anti-arrugas útil para los tratamientos contra el envejecimiento de la piel. La patente FR 2.838.055 describe la utilización de extracto de cacao para luchar contra la hipersensibilización cutánea y modular la respuesta inflamatoria de la piel en reacción a la presencia de níquel.

65 Los polifenoles de cacao se distribuyen en tres grupos que pertenecen todos a la familia de los flavonoides: las catequinas (flavonoles, un 37% aproximadamente) y en particular la (-)epicatequina, las procianidinas (oligómeros de flavanoles, un 58%) y los antocianos (un 5%), en particular el cianidin-3-L-arabinósido y el cianidin-3-L-

galactósido. Se ha mostrado también que los oligómeros de epicatequina pueden proteger las células y los tejidos cutáneos contra los efectos de los peroxinitritos, que son unos mediadores de la inflamación, reaccionando con los peroxinitritos o con unos productos de degradación, desempeñando así un papel antiinflamatorio. Unos estudios realizados en modelos animales han mostrado también que algunos extractos de cacao enriquecido con polifenoles podían inhibir el desarrollo de tumores de la piel inducidos por el DMBA y el TPA, en el ratón [Osakabe *et al.*, Am. Chem. Soc. 88-101 (1999)].

Asimismo, a pesar de que se han propuesto numerosas composiciones dermatológicas y cosméticas, existe todavía una necesidad de poder disponer de nuevas composiciones tópicas alternativas que permiten actuar sobre las células cutáneas, y en particular unas composiciones tópicas a base de extractos vegetales adecuados que provienen más particularmente de plantas, capaces de procurar unos efectos beneficiosos sobre la piel, sin conllevar ningún efecto tóxico.

A pesar de los progresos de las técnicas de extracción vegetal y de síntesis o hemisíntesis orgánica que permite obtener unos productos idénticos a los que existen en las plantas, el interés de los consumidores por los productos a base de plantas y de sustancias naturales exige la implantación de nuevas técnicas susceptibles de garantizar la calidad y la autenticidad de los productos.

Los estudios realizados por la solicitante han mostrado que los polifenoles extraídos del cacao podían también tener una influencia sobre el metabolismo celular cutáneo y que las células de cacao obtenidas por cultivo de células vegetales de *Theobroma cacao* eran particularmente interesantes para la preparación de composiciones cosméticas y dermatológicas con este fin.

Los extractos de cacao se han utilizado en particular para tratar los efectos de las agresiones químicas sobre la piel (FR2838055) o también para prevenir los síntomas del envejecimiento de la piel (FR2810242).

La presente invención tiene por lo tanto por objeto una nueva utilización de polifenoles extraídos de cacao o de células de cacao para una utilización como medicamento dermatológico destinado a regular el ciclo celular cutáneo, en sujetos afectados por una degeneración celular, que se manifiesta por una hiperqueratinización de la piel.

En particular, se ha demostrado que los polifenoles extraídos del cacao o de células de cacao permiten luchar contra la senescencia celular y favorecer la regeneración celular.

La invención tiene también por objeto la utilización de polifenoles extraídos del cacao o de células de cacao para la preparación de una composición dermatológica que permita luchar contra la degeneración celular, así como un procedimiento cosmético para combatir los efectos de la degeneración celular de la piel, que consiste en aplicar sobre las zonas de la piel en cuestión una composición que contiene una cantidad eficaz de polifenoles extraídos del cacao o de células de cacao, y esto para el efecto descrito.

La invención tiene también por objeto una nueva composición tópica a base de extractos vegetales especialmente adaptada a tal utilización, que comprende un extracto de polifenoles de cacao o unas células de cacao en una concentración adecuada para el efecto buscado.

Los estudios efectuados han mostrado el interés de los polifenoles de cacao, tanto como extractos de cacao (*Theobroma cacao*), eventualmente encapsulados, como células de cacao.

Estos estudios han mostrado en particular, como se indica más adelante, que los polifenoles de cacao según la invención

* presentan una perfecta inocuidad frente a células endoteliales de la epidermis, siendo las imágenes histológicas de las epidermis tratadas similares a las de los controles no tratados;

* conllevan el mantenimiento de las células cutáneas en fase de crecimiento exponencial que se traduce por una capa celular confluyente y homogénea.

Así, las composiciones tópicas de la invención se pueden utilizar ventajosamente en dermatología para asegurar la regulación del ciclo celular en sujetos susceptibles de estar afectados por una degeneración celular que se manifiesta por una disminución de las funciones vitales de las células cutáneas, en situaciones de hiperqueratinización independientemente de la edad de la persona.

El ciclo celular cutáneo dura normalmente aproximadamente 28 días y comprende varias fases sucesivas, a saber un intervalo entre el final de la mitosis y el principio de la síntesis del ADN (fase G1), la fase de replicación del ADN (fase S), el intervalo entre el final de la replicación del ADN y el principio de la mitosis (fase G2) y dando lugar la fase mitótica a las dos células hijas. Fuera de este ciclo celular, las células pueden encontrarse en reposo con una disminución de la actividad metabólica (fase G0). La senescencia celular se traduce esencialmente por un bloqueo de las células en la fase G1, sin el paso a la fase de síntesis que conduce a la división celular. Las células

senescentes se caracterizan por un metabolismo activo con sobreexpresión de la enzima β -galactosidasa. La acción de los extractos de polifenoles de cacao, y de las células de cacao, de la invención, permite evitar esta degeneración celular, regulando el ciclo celular y aumentando la fase de quiescencia, como se indica más adelante.

5 Las composiciones según la presente invención pueden presentarse en cualquier forma galénica habitual adecuada para una aplicación tópica, y preferentemente en forma de loción, crema, leche o suero.

10 Pueden comprender entre el 0,1% y el 5% en peso de extracto de polifenoles de cacao, con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre el 0,2 y el 1% en peso. En el caso de la utilización de células de cacao, las composiciones pueden comprender entre el 0,01% y el 0,5% en peso de células de cacao, con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre el 0,02% y el 0,1% en peso.

15 Según una variante de la presente invención, puede ser ventajoso utilizar unas células de cacao obtenidas por técnicas conocidas de crecimiento o multiplicación celular, en medio líquido o sólido, de células de origen vegetal cultivadas *in vitro* en un entorno controlado, en condiciones asépticas en ausencia de microorganismos, en lugar de utilizar unos extractos de polifenoles de cacao.

20 La técnica del cultivo vegetal presenta la ventaja de producir unas células cultivadas en condiciones de medioambientales bien definidas y reproducibles, en lo que se refiere, en particular, a la temperatura, la luz y el medio de cultivo, y producir unas células no diferenciadas que se encuentran en la misma fase fisiológica en un momento dado. Otra ventaja es la formación de metabolitos secundarios en un tiempo más corto, del orden de una a tres semanas, que en la planta en la que este plazo es de varios meses. Así, podrá referirse a los trabajos efectuados sobre unas suspensiones celulares de cacao, tales como los de Gurney y Evans, Exp. Bot. 43, 769-775, (1992), Wen y Kinsella, J. Food Sc. 57, 1452-1457 (1992) y Leathers y Scragg, Plant Sc. 62, 217-228 (1989).

25 Según la presente invención, se puede utilizar más particularmente unas células desdiferenciadas liofilizadas de cacao, cuyos contenidos de los tres principales componentes son respectivamente de 1,2 mg de antocianos, 136,0 mg de oligómeros procianidólicos (OPC) y 11,2 mg de epicatequina, por gramo de células liofilizadas. La liofilización de las células permite mejorar su conservación y, a continuación, facilitar su incorporación en las composiciones cosméticas.

30 Las composiciones conformes a la presente invención pueden presentarse en formas clásicamente utilizadas para una aplicación tópica, es decir en forma de loción, gel, emulsión (en particular crema o leche), mascarilla, pomada, liposomas o también parches transdérmicos, que contienen unos excipientes y soportes habituales compatibles y farmacéuticamente aceptables. Pueden también presentarse en forma de toallitas húmedas empapadas de una solución que contiene un extracto de polifenoles de cacao según la invención.

35 Estas formas de administración por vía tópica se preparan mediante las técnicas habituales, y por ejemplo, en el caso de una crema, por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa para obtener una emulsión aceite en agua o, a la inversa, para preparar una emulsión agua en aceite. En el caso de cremas, se prefiere utilizar unas emulsiones de estructura laminar que contienen pocos productos etoxilados o que no contienen ninguno.

40 Las composiciones tópicas según la invención pueden comprender, por ejemplo, unos excipientes apropiados para una administración tópica externa, en particular unos excipientes aceptables en el plano dermatológico y cosmetológico. Estos excipientes apropiados para la formulación son bien conocidos por el experto en la materia y comprenden en particular unos agentes de penetración, tales como el etoxidiglicol, el fitantriol, el octil dodecanol y la escina; los espesantes tales como las gomas naturales y los polímeros de síntesis; los emolientes y los tensioactivos tales como el octanoato de cetearilo, el miristato de isopropilo, el isononanoato de cetearilo, la dimeticona, la ciclometicona, el 3-diisoestearato de poliglicerilo, el poliisobuteno hidrogenado, el alcohol cetílico, el palmitato cetílico, el fosfato cetílico; los emulsionantes tales como una lecitina o un tensioactivo a base de inulina como el Inutec[®] de la compañía Orafiti; los conservantes tales como el fenoxietanol, el parahidroxibenzoato de metilo (metilparabeno), el parahidroxibenzoato de etilo (etilparabeno), el parahidroxibenzoato de propilo (propilparabeno) y el Phenonip[®] que asocia fenoxietanol y parahidroxibenzoatos de metilo, etilo, butilo e isobutilo; los colorantes; los perfumes; etc.

45 Se pueden utilizar otros ingredientes en las composiciones: los agentes hidratantes, tales como el propilenglicol, la glicerina, el butilenglicol y también las vitaminas antioxidantes tales como la vitamina E, por ejemplo el acetato de tocoferol o el tocotrienol, la vitamina C, los polifenoles naturales. Se puede también añadir a la composición unos agentes acondicionadores de la piel tales como el nylon y el nitruro de boro.

50 Puede ser ventajoso, según una variante de la presente invención, incorporar en la composición una sustancia que presenta una actividad complementaria útil, por ejemplo una actividad anti-elastasa, o una actividad que favorece la síntesis del colágeno. Se puede utilizar por ejemplo el lipopéptido disponible en el comercio bajo la marca Matrixyl[®] (Sederma), generalmente en forma de solución hidroalcohólica valorada en palmitoil-lisil-treonil-treonil-lisil-serina.

55 Unos agentes de producción contra los rayos ultravioletas pueden también ser ventajosamente incorporados en las

- composiciones, y por ejemplo unos filtros solares UV-A y UV-B hidrófilos o lipófilos, seleccionados entre la benzofenona o un derivado de benzofenona tal como la 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona (Eusolex[®] 4360), o un éster de ácido cinámico y más particularmente el metoxicinamato de octilo (Eusolex[®] 2292), el metoxicinamato de etil-2-hexilo (Parsol MCX[®]) o también un ciano-β,β-difenilactilato, tal como el octocrieno (Eusolex[®] OCR), el 4-metilbencilidenalcanfor (Eusolex 6300[®]) y unos derivados del dibenzoilmetano, tales como el 4-isopropildibenzoilmetano (Eusolex 8020), el t-butil-metoxidibenzoilmetano (Parsol 1789[®]), y el 4-metoxidibenzoilmetano. Se pueden también utilizar unos pigmentos que forman pantalla anti-ultravioleta, como por ejemplo el dióxido de titanio, el óxido de zinc, el óxido de circonio o también el óxido de aluminio.
- 10 A continuación se dan unos ejemplos no limitativos de composiciones conformes a la presente invención. Salvo que se indique lo contrario, los porcentajes y partes son indicados en peso.

Ejemplo 1

- 15 Según las técnicas clásicas, se prepara un suero de regeneración celular que tiene la composición ponderal siguiente.

Agua desmineralizada	csp 100,00
EDTA trisódico	0,10
Pentilenglicol	5,00
Caprililglicol	3,00
Sorbato de potasio	0,30
Xilitil glicósido	2,00
Poliacrilato de sodio	1,00
α-tocoferol	0,50
Octildodecanol	2,00
Tetra-isopalmitato de ascorbilo	0,10
Matrixyl [®]	3,00
Esencia de ylang ylang	0,10
Palmitato de vitamina A 1M/UI	0,20
Polifenoles extraídos de cacao	0,50

- 20 El extracto polifenólico utilizado en la composición anterior es un extracto obtenido por trituración de granos de cacao y separación hidrófila/lipófila de la manteca de cacao, por un lado, y de una mezcla de proteínas y de polifenoles, por otro lado. La separación hidrófila/lipófila permite, mediante la extracción del grano triturado, separar del agua los cuerpos grasos sobrenadantes de la fase polifenoles/proteínas. Se utiliza preferentemente un agua llevada a una temperatura comprendida entre 80 y 100°C aproximadamente.
- 25 El suero que tiene la composición indicada anteriormente se utiliza en aplicación preferentemente sobre los brazos y la cara, una a dos veces por día durante un periodo de 4 a 8 semanas.

Ejemplo 2

- 30 Según una técnica habitual, se prepara una crema de regeneración celular de la piel que tiene la composición ponderal siguiente.

Agua desmineralizada	csp 100,00
EDTA trisódico	0,10
Pentilenglicol	5,00
Caprililglicol	3,00
α-tocoferol	0,70
Octildodecanol	2,00
Palmitato de vitamina A 1M/UI	0,20
Tetra-isopalmitato de ascorbilo	0,10
Aceite de onagra	3,00
Estearato de octilestearoilo	3,00
Aceite de cacahuete hidrogenado	2,00
Alcohol behenílico	2,50
Palmitato de cetilo	1,50
Hidróxido de sodio	0,10

ES 2 584 502 T3

Fosfato de alquilo de C20-C22	2,00
Manteca de carité	2,00
Proteínas de soja hidrolizadas	3,00
Matrixyl®	3,00
Células de cacao	0,05

Ejemplo 3

Evaluación de la citotoxicidad

- 5 La citotoxicidad del extracto de polifenoles frente a células endoteliales se ha evaluado de la siguiente manera.
- 10 El extracto polifénico de la invención, a la concentración del 0,5%, y un placebo (misma base sin el extracto de polifenol) son depositados a razón de 10 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ sobre unos explantes de piel humana durante 24 horas, en comparación con unos explantes control. Este ensayo sobre tres lotes (uno según la invención, un control y un placebo) se ha llevado a cabo por duplicado.
- 15 Se constata que la composición de la invención no induce ninguna toxicidad.
- 15 Las imágenes histológicas, después de la coloración HES de los explantes tratados, son similares a las de los explantes control.
- 20 Estos resultados muestran que el extracto de polifenoles según la invención no presenta ninguna actividad citotóxica frente a células endoteliales de la epidermis, sea cual sea la concentración.

Ejemplo 4

Evaluación del efecto sobre la senescencia celular

- 25 El estudio de la acción de la composición de la invención sobre la senescencia celular de queratinocitos en cultivo por revelación de la β -galactosidasa se ha realizado en unos queratinocitos de origen humano cultivados en un medio definido. Consiste en un marcado de las células que presentan la β -galactosidasa, considerada como biomarcador de la senescencia celular.
- 30 Según un método clásico, se obtienen unos primo-cultivos de queratinocitos a partir de una biopsia de la piel humana. Los ensayos se efectúan sobre los queratinocitos, entre el 8º y el 10º paso, a fin de asegurar la presencia de las células senescentes a nivel de las células control.
- 35 Sabiendo que las células senescentes sobreexpresan la β -galactosidasa, el método consiste en proporcionar a las células el β -galactosido que, después de la transformación, forma un precipitado azul significativo de la actividad de la enzima β -galactosidasa.
- 40 Se han constituido cuatro lotes:
- * lote 1: control negativo que no recibe ningún producto.
 - * Lote 2: tratado por la composición a base de células de cacao al 0,02%.
 - * lote 3: tratado mediante la composición a base de células de cacao al 0,05%.
 - * lote 4: tratado por la composición a base de células de cacao al 0,10%.
- 45 El ensayo se lleva a cabo por triplicado para cada lote.
- 50 Los queratinocitos son inoculados en unas láminas en cajas multipocillos (6 pocillos) a razón de 10^5 células por pocillo en 3 ml de medio de cultivo Skimethic® suplementado con EGF, hidrocortisona, insulina y gentamicina. Después, se mantienen en autoclave bajo CO_2 durante 5 días, en presencia o en ausencia de la composición de la invención (células de cacao a diferentes concentraciones).
- 55 Después de 5 días de incubación, las células se lavaron con un tampón fosfato y después se fijaron en una mezcla formaldehído (2%) - glutaraldehído (0,2%). Las capas celulares se lavaron tres veces con un tampón fosfato y después se pusieron en contacto con una solución colorante apropiada que contenía 5-bromo-4-cloro-3-indolil- β -galactosidasa "X-Gal" (1 mg/ml).

ES 2 584 502 T3

Las muestras se conservan a 37°C en autoclave durante 6 a 12 horas. La intensidad de la coloración se evalúa bajo microscopio óptico. Después de la coloración, las células se lavan con agua destilada y después se secan a 50°C.

5 El resultado del recuento de las células tratadas a las diferentes concentraciones con respecto al control se indica en la tabla siguiente.

	Número de células contadas	% de células senescentes
Control negativo	98 ± 16	24
Células de cacao 0,02%	105 ± 13	ns
Células de cacao 0,05%	131 ± 6	12
Células de cacao 0,10%	139 ± 15	10

10 Estos resultados confirman que la composición de la invención, en particular en forma de células de cacao, disminuye significativamente la cantidad de células senescentes.

Además, la observación en microscopio óptico de estas células tratadas muestra un mantenimiento de la cantidad de multiplicación celular, con unas células confluentes no individualizadas, con respecto a las células control, que son menos confluentes y comprenden por partes unas células individualizadas.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición dermatológica que comprende unos polifenoles extraídos de cacao (*Theobroma cacao*) o unas células de cacao para una utilización como medicamento dermatológico destinado a regular el ciclo celular cutáneo en sujetos afectados por una degeneración celular que se manifiesta por una hiperqueratinización de la piel.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que la concentración en extracto de polifenoles de cacao está comprendida entre el 0,1% y el 5% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que la concentración en células de cacao está comprendida entre el 0,01% y el 0,5% en peso con respecto al peso total de la composición.
4. Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que la concentración en extracto de polifenoles de cacao es del 0,5% en peso.
- 15 5. Composición según la reivindicación 3, caracterizada por que la concentración en células de cacao es del 0,05% en peso.