



Producto

HYANIFY™

Fecha

Septiembre 2012

Revisión

1



Pol. Ind. Camí Ral C/ Isaac Peral, 17
08850 Gavà Barcelona (Spain)
Tel. +34 93 638 80 00
www.lipotec.com
commercial@lipotec.com



Índice

AMBIENTES HOSTILES SON FUENTE DE MOLÉCULAS ÚNICAS	3
EXOPOLISACÁRIDOS PARA SOBREVIVIR	4
LA MATRIZ EXTRACELULAR Y EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL	5
HYANIFY™ : EFECTO RELLENADOR DEL MAR	6
EFICACIA <i>IN VITRO</i>	
Evaluación de la inducción de la síntesis de HA	7
EFICACIA <i>IN VIVO</i>	
Mejora de las arrugas nasolabiales	8
PROPIEDADES COSMÉTICAS	12
APLICACIONES COSMÉTICAS	12
DATOS TÉCNICOS	
Nombre INCI del ingrediente activo	13
Presentación y Conservante	13
DATOS DE APLICACIÓN	
Procesado	13
Incompatibilidades	13
Solubilidad	13
Dosis	13
REFERENCIAS	14



Ambientes hostiles son fuente de moléculas únicas

Al estar casi completamente rodeada de mar, la **región de la Bretaña al noroeste de Francia** cuenta con más de 2700 km de costa y el mayor número de islas en Francia (más de 790). Este **departamento de Finistère recibe la influencia de mareas y corrientes de agua, creando una zona de frontera que favorece los ecosistemas variados y especiales.**

En esta región occidental francesa, hay estuarios y bahías protegidos del mar abierto pero también zonas rocosas y playas de arena influenciadas por las mareas. Los abers son entradas de mar que penetran en la costa, donde **el agua salada del mar y el agua dulce de los ríos y la lluvia convergen**, haciendo de estas zonas ricas en nutrientes y fitoplancton. Aber Wrac'h es un brazo del océano Atlántico que se extiende tierra adentro hasta el río Wrac'h formando el **estuario de Aber Wrac'h**, en la costa occidental bretona entre Landéda y Plouguerneau.

Altos niveles de salinidad y pH (~ 8), corrientes, mareas y olas, así como gradientes de temperatura, oxígeno y luz son algunas condiciones típicas de los hábitats marinos. Generalmente, el agua dulce de los ríos y la lluvia presentan otras características como baja salinidad y niveles de luz y oxígeno más homogéneos por su menor profundidad. Cuando los dos

ambientes se juntan, sus habitantes han de desarrollar tácticas de supervivencia especiales que contribuyen a crear un ecosistema único y variado.

En las orillas de este estuario, entre otras especies marinas se pueden encontrar las algas *Laminaria*. Estas macroalgas tienen en su superficie cepas marinas de γ -proteobacterias, que presentan una gran capacidad para **producir Exopolisacáridos (EPS)**. **Los EPS son compuestos específicos que principalmente protegen, fijan o nutren la comunidad béntica.**

La comunicación dentro del nicho debería ser esencial debido a la alta densidad de microorganismos que habitan en estas comunidades y su inusual fenómeno de eutrofización [1]. Así que **se supone que los productos químicos con funciones de señalización inter e intracelular** mantienen el balance ecológico.

El estuario de Aber Wrac'h es un ambiente extremo que propicia la producción de EPS funcionales.



Fig. 1. Estuario de Aber Wrac'h en Finistère (Bretaña).



Exopolisacáridos para sobrevivir

Los ecosistemas marinos son una valiosa fuente de diversidad y microorganismos. **Las bahías y los estuarios son ambientes especialmente hostiles** debido a la combinación de agua salada y agua dulce, que determina las condiciones de vida locales. Por lo que se pueden encontrar microorganismos de ambos hábitats, presentando **estructuras y mecanismos diferentes para aumentar su supervivencia y ayudar a la colonia** [2-4].

Las **bacterias**, algas y hongos pueden sintetizar numerosos polisacáridos intra y extracelulares, incluyendo **EPS** multifuncionales. Los EPS son biopolímeros glucídicos **secretados naturalmente al medio como respuesta al estrés ambiental**. Los beneficios de los EPS microbianos incluyen propiedades químicas y físicas constantes, un suministro estable y un modelo para estudiar la adaptación de los microorganismos a condiciones extremas [3, 4].

Los polisacáridos bacterianos son de gran interés porque ofrecen un amplio rango de propiedades que no parecen poder ofrecer los vegetales, y su producción está menos sujeta a la variabilidad debido a la polución marina o al impacto climático [2, 3]. En condiciones extremas, como en los estuarios, las **bacterias necesitan mecanismos especiales y compuestos bioactivos para sobrevivir**, así que presentan una capacidad de producir EPS funcionales mayor que cualquier otra bacteria [4]. Los EPS pueden proteger tanto

a las colonias como a los microorganismos de salinidades, presiones y temperaturas extremas. También pueden aumentar la supervivencia del microorganismo incrementando su hidratación y nutrición, actuando en procesos intracelulares, modulación inmunológica, reconocimiento celular, proliferación y migración, y asistiendo en adhesiones favorables a las superficies sólidas [2, 4-6]. **Así, los EPS podrían interactuar con receptores celulares promoviendo compuestos estructurales mejorando la supervivencia.**

La mayoría de EPS tiene ácidos urónicos como el D-glucurónico o el piruvato, que los hacen polianiónicos. **Los EPS tienen una composición variable, resultando en diferentes propiedades químicas y físicas.** Por ello, presentan múltiples aplicaciones industriales como formadoras de película, estabilizantes, de suspensión, espesantes, gelificantes, coagulantes, y de retención de agua [3]. Hay **un interés creciente en la identificación de nuevos EPS** y sus aplicaciones prácticas [4].



Los EPS bacterianos de ambientes hostiles presentan propiedades especiales que pueden mejorar la apariencia y la salud de la piel.



La matriz extracelular y el envejecimiento de la piel

Uno de los efectos más relevantes con el **paso del tiempo** es la degradación de la Matriz Extracelular (**MEC**), que resulta en alteraciones no deseadas de la piel. Varias macromoléculas se encuentran en esta malla 3D, incluyendo proteínas y Glicosaminoglicanos (GAG). El ácido hialurónico (**HA**) **pertenece a la familia de los GAG**, siendo el mayor componente de la MEC.

Los GAG son largos polisacáridos lineales heterogéneos con un número variable de unidades repetidas de disacáridos. Normalmente están unidos covalentemente a un núcleo de proteína creando estructuras mayores como los proteoglicanos [7]. Debido a su carga negativa, los **GAG son hidrofílicos y atraen agua al interior del tejido** afectando sus propiedades físicas [8].

El **HA** no participa en la formación de proteoglicanos así que **mayoritariamente está como una molécula libre** [9]. La mitad de su contenido total en el cuerpo está en la piel, **proporcionando hidratación, soporte y volumen, participando en la migración celular, proliferación y cicatrización** [9]. Además, el HA retiene agua hasta 1000 veces su peso, siendo un agente clave en la hidratación cutánea. Este GAG no sulfatado **disminuye la pérdida transepidérmica de agua y aumenta su retención** en la profundidad de la dermis, **resultando en un efecto rellenedor** [10].

Normalmente, hay un **equilibrio dinámico entre la síntesis y la degradación de HA**, que permite a la piel tener una cantidad estable de HA disponible, aunque su vida sea muy corta. Desafortunadamente, el **envejecimiento altera este balance** aumentando la unión de HA a los tejidos, disminuyendo su síntesis e incrementando su degradación por glucosidasas específicas conocidas como hialuronidasas (HYAL). Estas enzimas hidrolíticas

aumentan sus actividades catalíticas con la edad, reduciendo aún más la disponibilidad de HA. Catalizando la hidrólisis de HA, las HYAL bajan su viscosidad y estimulan su dispersión. Esto puede generar una pérdida transepidérmica de agua mayor, **llevando a deshidratación y pérdida de volumen**, que resulta en la **aparición de arrugas**.

Además, el envejecimiento y la exposición UV contribuyen a empeorar las condiciones de la piel degradando el colágeno y la elastina, e induciendo la desorganización de la matriz y modificaciones del tejido.



La morfología facial se ve altamente afectada por la edad, perdiendo volumen en áreas clave relacionadas con un aspecto juvenil. El área nasolabial (entre la nariz y el labio superior) es una zona delicada susceptible de verse afectada incluso por pequeños cambios de volumen. Las **arrugas nasolabiales, uno de los signos más visibles de la edad, son un objetivo principal en cosmética**.

La reducción de la disponibilidad de HA en la piel con la edad resulta en deshidratación y pérdida de volumen, apareciendo las arrugas (p. ej. nasolabiales). Aumentando el HA, se recuperaría el volumen obteniendo un aspecto más joven.



HYANIFY™: efecto rellenador del mar

HYANIFY™ es un **exopolisacárido** obtenido mediante biotecnología por fermentación de una cepa marina de γ -proteobacteria, **aislada de la superficie de un alga *Laminaria* en el estuario de Aber Wrac'h**. Esta zona se ve influenciada tanto por agua salada como dulce (ríos y lluvia), así que los microorganismos que la habitan han tenido que desarrollar estructuras y mecanismos especiales para sobrevivir, incluyendo la producción de EPS funcionales.

Los EPS producidos por los miembros de estos ecosistemas hostiles pueden presentar varias propiedades, incluyendo la capacidad de interactuar con receptores celulares para inducir la producción de compuestos beneficiosos, que pueden proporcionar soporte y volumen.

HYANIFY™ induce la síntesis de HA ofreciendo un efecto reestructurante y rellenador, y mejorando la apariencia de las arrugas como resultado. Se realizaron varios ensayos *in vitro* e *in vivo* para confirmar su eficacia.

HYANIFY™ demostró *in vitro* estimular la síntesis de HA en fibroblastos dérmicos humanos. También tuvo un efecto importante *in vivo* ofreciendo una clara mejoría de la profundidad, circunferencia, volumen y área de las arrugas nasolabiales después de 14 días. Además, obtuvo resultados estadísticamente significativos en estos parámetros después de 28 días.





Eficacia *in vitro*

EVALUACIÓN DE LA INDUCCIÓN DE SÍNTESIS DE HA

Se realizó un ensayo ELISA en **fibroblastos dérmicos humanos para observar el efecto de HYANIFY™ en la inducción de HA**, ya que estas células son los productores principales [11].

Después de incubar los fibroblastos a 37 °C 24 h, el medio de privación se adicionó y los pocillos se incubaron de nuevo 24 h. Posteriormente, 1 mg/mL de **HYANIFY™** se añadió, las células se incubaron 48 h y el medio se recogió. Finalmente, 100 µL del **medio recolectado o de las diferentes soluciones estándar de HA** se analizó mediante un ensayo ELISA competitivo donde la concentración de HA presente en la muestra es inversamente proporcional a la señal colorimétrica. Los valores de **absorbancia** se leyeron a 405 nm en un lector de placas.

Las células no tratadas se usaron como control negativo y las células tratadas con el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-BB) como control positivo.

Se determinaron las concentraciones de HA mediante una regresión lineal de la curva de las soluciones estándar de HA, calculando el porcentaje de inducción respecto el control negativo.

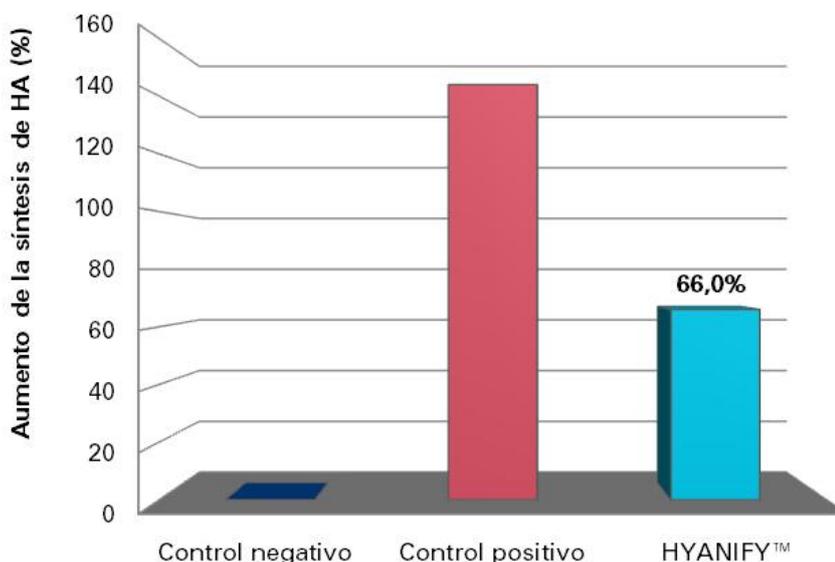


Fig. 2. Porcentaje de síntesis de HA inducida por HYANIFY™ respecto a las células no tratadas.

Los resultados mostraron que **HYANIFY™ estimuló eficazmente la síntesis de HA un 66,0%** respecto el control negativo.

HYANIFY™ produjo una inducción estadísticamente significativa de síntesis de HA (66,0%) en fibroblastos dérmicos humanos.



Eficacia *in vivo*

MEJORA DE LAS ARRUGAS NASOLABIALES

El objetivo de este estudio fue **evaluar la eficacia *in vivo* de mejora en las arrugas nasolabiales de HYANIFY™** midiendo parámetros físicos relacionados con la topografía de la piel con la **técnica FOITS**, antes de su aplicación y después de 2 y 4 semanas de tratamiento.

Un panel de 19 voluntarias entre 44 y 56 años, con arrugas nasolabiales de moderada intensidad y de fototipos II-III según FitzPatrick se aplicaron una crema con 1% **HYANIFY™ SOLUTION** en la cara, insistiendo en la zona nasogenial, **dos veces al día**.

La topografía de la piel se evaluó antes de la primera aplicación y **después de 14 y 28 días** por FOITS, pero también tomando fotografías. La proyección de Fringe proporciona imágenes 3D sobre las que se calculó **la profundidad máxima y la media, la circunferencia, el área y el volumen**.

La profundidad máxima representa la distancia entre la altura basal de la piel y la parte inferior de la cavidad, y la profundidad media es el promedio de todas las profundidades posibles de la cavidad. El volumen se refiere al volumen de la cavidad creado en la piel, la circunferencia es la circunferencia de la cavidad en la altura basal, y el área es la superficie correspondiente a la cavidad.

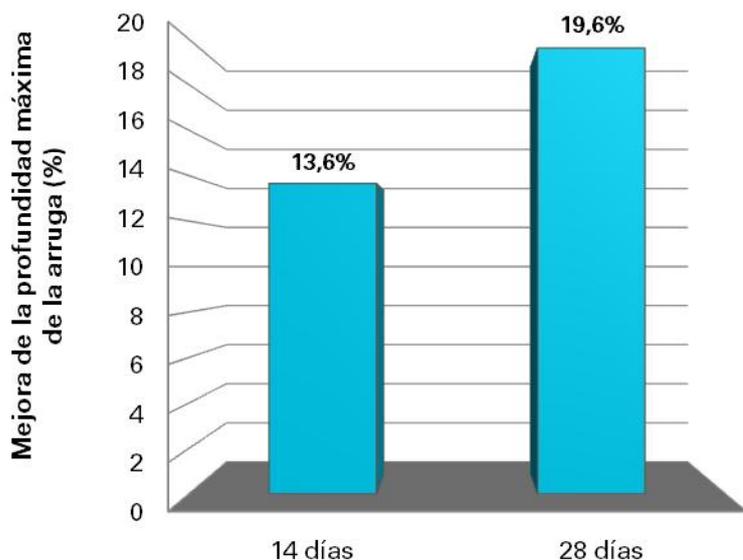
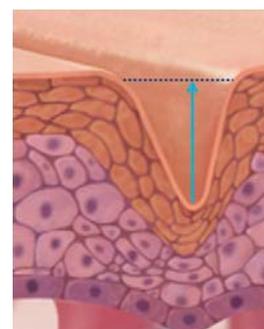


Fig. 3. Mejora de la profundidad máxima de la arruga.

HYANIFY™ mejoró significativamente la profundidad máxima de la arruga nasogenial una media de 13,6% y 19,6% después de 14 y 28 días de tratamiento.

Se obtuvieron reducciones de hasta el 64,7% y el 70,6% en un voluntario después de 14 y 28 días, respectivamente.



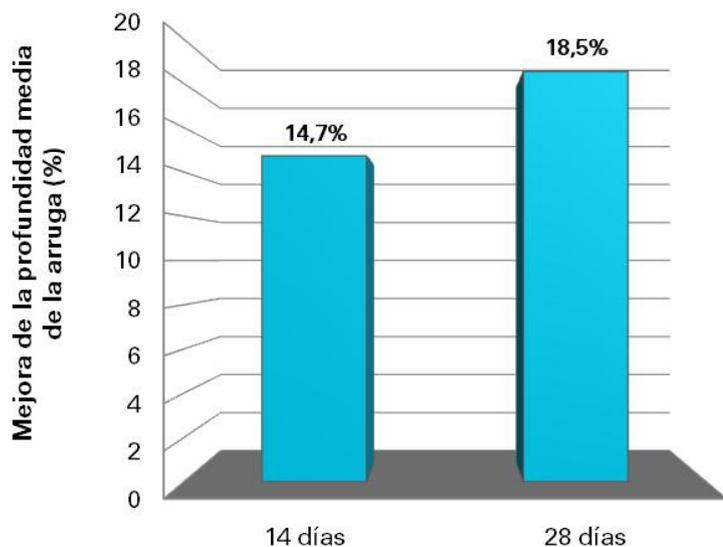
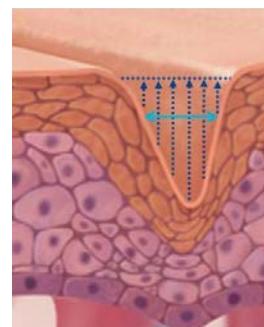


Fig. 4. Mejora de la media de todas las profundidades de las arrugas.

La media de todas las profundidades de las arrugas nasogeniales se vio reducida un 14,7% y un 18,5% gracias a HYANIFY™, después de 14 y 28 días de tratamiento, respectivamente. Ambos resultados fueron estadísticamente significativos.

Se observaron reducciones de hasta el 65,8% y el 71,4% en un voluntario después de 14 y 28 días.



Después de aplicar HYANIFY™ durante 14 días las arrugas nasolabiales disminuyeron notablemente su volumen medio (15,4%), área (6,7%) y circunferencia (1,9%), mejorando incluso más a los 28 días con efectos estadísticamente significativos.

Al final del tratamiento se registraron mejoras máximas de hasta un 93,5% en el volumen, 77,8% en el área y 79,3% en la circunferencia en un voluntario.

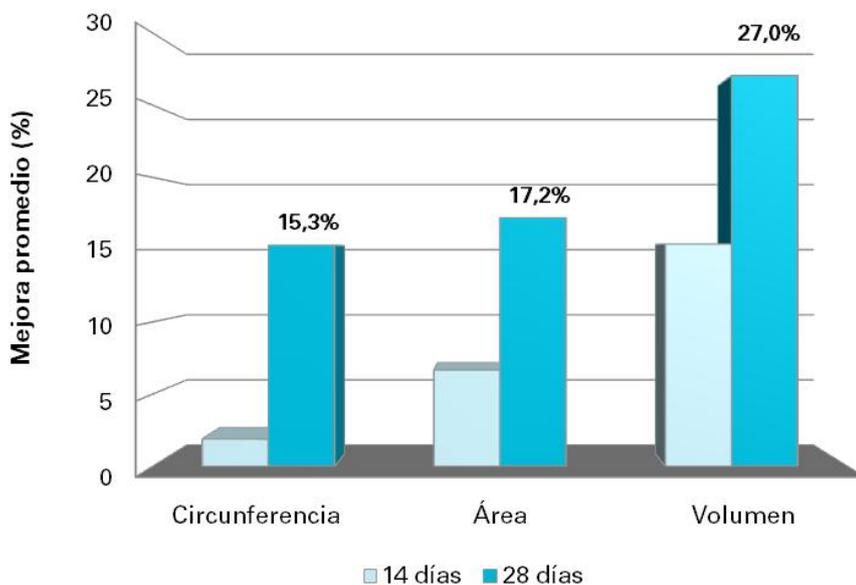


Fig. 5. Mejora de la circunferencia, área y volumen.

HYANIFY™ proporcionó una reducción estadísticamente significativa en la profundidad máxima y media de la arruga, y mejoró significativamente el volumen, el área y la circunferencia de la arruga nasolabial después de 28 días.

Las **fotografías** tomadas al principio del tratamiento *in vivo* y después de 28 días claramente demostraron la **evolución positiva de las arrugas nasolabiales**, visiblemente mejorando su apariencia. Los moldes de silicona también mostraron la significativa reducción de las arrugas nasolabiales.

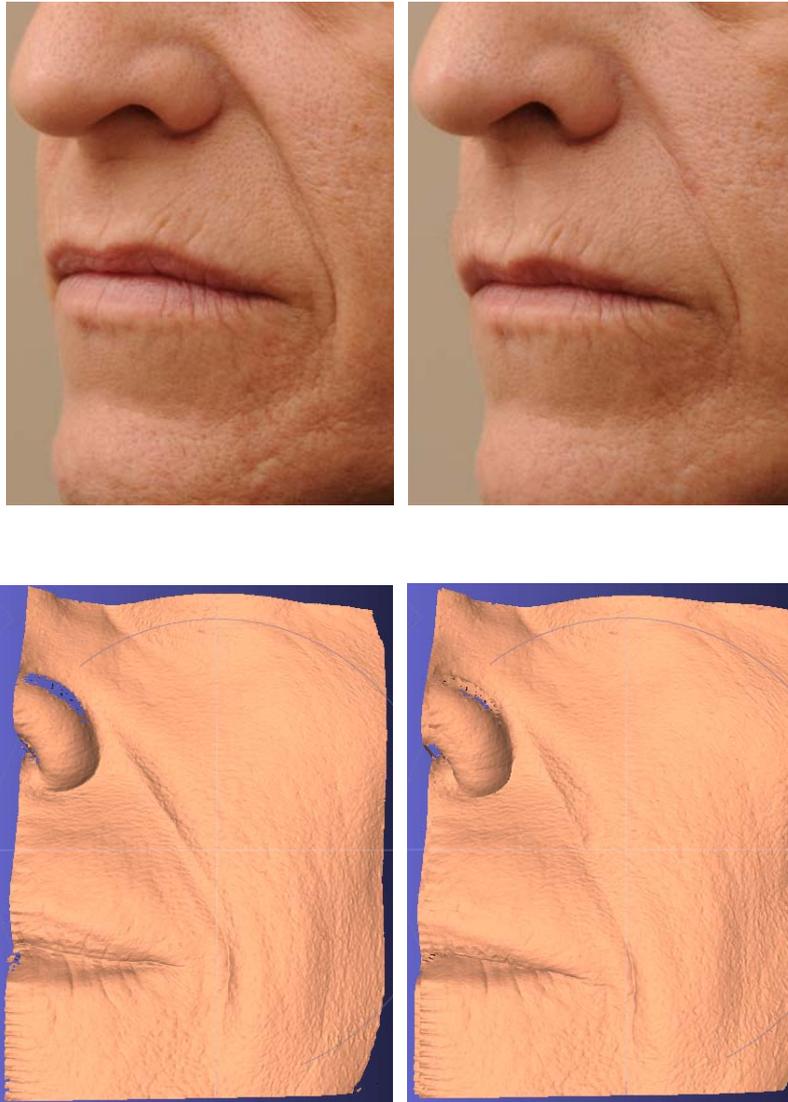


Fig. 6. Imágenes de un voluntario al principio (izquierda) y después de 28 días de tratamiento con una crema que contenía HYANIFY™ (derecha).

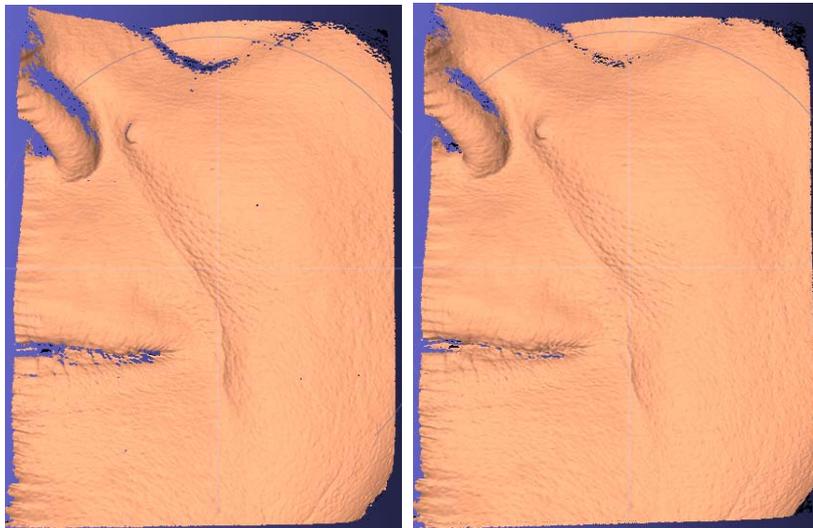


Fig. 7. Imágenes de un voluntario al principio (izquierda) y después de 28 días de tratamiento con una crema que contenía Hyanify™ (derecha).

HYANIFY™ mejoró claramente las arrugas nasolabiales y proporcionó un efecto rellenador en la zona, rejuveneciendo la piel.



Propiedades cosméticas

HYANIFY™:

- **estimula eficazmente la síntesis de HA**, obteniendo *in vitro* una inducción estadísticamente significativo **de un 66,0%** en **fibroblastos dérmicos humanos**.
- proporciona una **disminución de la profundidad máxima y media de la arruga**, obteniendo *in vivo* mejoras estadísticamente significativas del **13,6% y del 14,7%** respectivamente en **arrugas nasolabiales en sólo 14 días** y consiguiendo incluso mejores resultados después de 28 días (19,6% y 18,5% respectivamente).
- **reduce visiblemente el volumen medio, el área y la circunferencia** de las arrugas, como se vio *in vivo* en **arrugas nasolabiales después de 14 días**, proporcionando **mejoras estadísticamente significativas después de 28 días** (27,0%, 17,2% y 15,3% respectivamente).

Aplicaciones cosméticas



HYANIFY™ se puede incorporar en **formulaciones faciales para reducir los signos visibles del envejecimiento y rejuvenecer la piel**. Disminuye las arrugas, como las nasolabiales, y minimiza sombras, pudiéndolo utilizar como complemento en productos para el cuidado facial diario de la piel madura (hidratantes, nutrientes, blanqueantes o que aporten firmeza) así como en tratamientos antienvjecimiento específicos.

Como ayuda a incrementar el contenido en agua, es perfecto para ser incluido en formulaciones de cuidado solar, y en productos cosméticos preventivos, para evitar la deshidratación y la flacidez. También podría añadirse a productos para manos, con la misma función.



Datos técnicos

NOMBRE INCI DEL INGREDIENTE ACTIVO

Ingrediente activo	Nombre INCI
HYANIFY™	Saccharide Isomerate

PRESENTACIÓN Y CONSERVANTE

Gel que contiene un 0,75% de ingrediente activo.

Código	Presentación del producto	Conservante
BI030	HYANIFY™ SOLUTION	Sin conservantes

Datos de aplicación

PROCESADO

HYANIFY™ SOLUTION puede incorporarse a la fase acuosa. En caso de preparar una emulsión, debería añadirse una vez la emulsión esté formada procurando que la temperatura no sobrepase los 40 °C.

HYANIFY™ SOLUTION es estable en un rango de pH de 5,5 a 8,0, siendo 7,0 el pH óptimo.

INCOMPATIBILIDADES

Oxidantes fuertes.

SOLUBILIDAD

HYANIFY™ SOLUTION es soluble en agua.

DOSIS

Se recomienda una dosis de 1% de HYANIFY™ SOLUTION en formulaciones cosméticas finales.



Referencias

1. Hily C. Is the activity of benthic suspension feeders a factor controlling water quality in the Bay of Brest? *Mar Ecol Prog Ser.* 69: 179-188, 1991.
2. Raguénès GHC, Peres A, Ruimy R, *et al.* *Alteromonas infernus* sp. nov., a new polysaccharide-producing bacterium isolated from a deep-sea hydrothermal vent. *J App Microbiol.* 82: 422-430, 1997.
3. Guezennec J. Deep-sea hydrothermal vents: A new source of innovative bacterial exopolysaccharides of biotechnological interest? *J Ind Microbiol Biotechnol.* 29: 204-208, 2002.
4. Chi Z, Fang Y. Exopolysaccharides from Marine Bacteria. *J Ocean Univ China.* 4(1): 67-74, 2005.
5. Zanchetta P, Lagarde N, Guezennec J. Systemic effects on bone healing on a New Hyaluronic acid-like bacterial exopolysaccharide. *Calcif Tissue Int.* 73: 232-236, 2003.
6. Hsu HY, Hua KF, Lin CC, *et al.* Extract of reishi polysaccharides induces cytokine expression via TLR4-modulated protein kinase signaling pathways. *J Immunol.* 173: 5989-5999, 2004.
7. Souza-Fernandes AB, Pelosi P, Rocco PR. Bench-to-bedside review: The role of glycosaminoglycans in respiratory disease. *Crit Care.* 10(6): 237, 2006.
8. House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol.* 33(5): 300-307, 2009.
9. Stern R. Review: Devising a pathway for hyaluronan catabolism: are we there yet? *Glycobiology.* 13(12): 105R-115R, 2003.

10. John HE, Price RD. Perspectives in the selection of hyaluronic acid fillers for facial wrinkles and aging skin. *Patient Prefer Adherence*. 3: 225-230, 2009.

11. Li L, Asteriou T, Bernert B, *et al.* Growth factor regulation of hyaluronan synthesis and degradation in human dermal fibroblasts: importance of hyaluronan for the mitogenic response of PDGF-BB. *Biochem J*. 404(2): 327-336, 2007.

Nota: Los gráficos y las fotografías que aparecen en este documento pueden ser utilizados por nuestros clientes si el producto final contiene la misma concentración de activo que la que figura en nuestros tests. Debe solicitarse permiso escrito para la utilización del material gráfico y de las marcas de Lipotec. Es responsabilidad del cliente el cumplimiento de las normativas referentes a la publicidad, tanto locales como internacionales.

Lipotec utiliza el símbolo ™ cuando solicita una marca europea. El símbolo cambia a ® cuando la marca europea es concedida. La situación particular de la marca en cada país puede variar y se recomienda que nos contacten para obtener información actualizada.

Responsabilidades:

La información y datos incluidos en esta publicación están presentados en la consideración de su fiabilidad, de modo gratuito y siendo su finalidad meramente informativa, sin que presenten garantías de ninguna clase. Queda excluida cualquier garantía expresa o implícita. El receptor es únicamente responsable de asegurar que los productos comercializados para los consumidores cumplen con todas las leyes pertinentes y normativas aplicables. LIPOTEC es el titular exclusivo de los derechos de propiedad intelectual e industrial recogidos en la presente. El receptor de esta publicación acepta indemnizar y eximir de responsabilidad a todas y cada una de las entidades integrantes de la organización de LIPOTEC por todas y cada una de las acciones legales que se deriven del uso por parte del receptor de cualquier afirmación o información contenida en esta publicación, incluyendo, sin excluir, el uso de la misma en publicidad, datos contenidos en la etiqueta del producto final, y no utilizará esta publicación como prueba que justifique una reclamación de producto final ante cualquier autoridad legal.