

Informe técnico



Producto

NOCTURSHAPE™
blue ingredient

Fecha

Septiembre 2014

Revisión

0



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

SINCRONIZACIÓN DE PROCESOS BIOLÓGICOS PARA EL BIENESTAR	3
GENES RELOJ Y EL RELOJ BIOLÓGICO INTERNO	4
APLICACIÓN DE LA CRONOBIOLOGÍA A PROBLEMAS COSMÉTICOS	5
NOCTURNINA: UNA PROTEÍNA CIRCADIANA AL CONTROL DE LA ADIPOGÉNESIS	6
NOCTURSHAPE™ <i>blue ingredient</i> ACTÚA SOBRE LA NOCTURNINA PARA UNA SILUETA MÁS ESBELTA	7
EFICACIA <i>IN VITRO</i>	
Reducción de los niveles de la proteína nocturnina	8
Estimulación de lipólisis por la noche	9
Disminución de la acumulación de lípidos	10
Inducción de colágeno tipo I	11
EFICACIA <i>IN VIVO</i>	
Mejora del aspecto de la celulitis	12
PROPIEDADES COSMÉTICAS	17
APLICACIONES COSMÉTICAS	17
DATOS TÉCNICOS	
Nombre INCI del ingrediente activo	18
Presentación y Conservante	18
DATOS DE APLICACIÓN	
Procesado	18
Incompatibilidades	18
Solubilidad	18
Dosis	18
REFERENCIAS	19

Sincronización de procesos biológicos para el bienestar

Los procesos biológicos en los organismos vivos están sujetos a una **organización temporal cíclica**. Esta ordenación permite la regulación de diversos procesos fisiológicos y comportamentales de manera que tengan lugar en el momento necesario y se repitan con la frecuencia adecuada (p. ej. diaria, mensual o anual).

Los ritmos biológicos más relevantes son los **ritmos circadianos**, que incluyen las oscilaciones que se repiten cada 24 horas. El término circadiano procede del latín *circa diem*, que significa “alrededor de un día”. El ciclo sueño-vigilia y los cambios en la temperatura corporal son ejemplos de ritmos circadianos. La temperatura corporal, por ejemplo, disminuye por la noche y aumenta de nuevo en las últimas horas de sueño [1].

La organización circadiana de las funciones biológicas proporciona una **adaptación óptima de los organismos a las variaciones repetitivas del entorno**. Así, se asegura la preparación del organismo ante los cambios inherentes a los ciclos día-noche, asociados con la rotación de la Tierra, como la luz y la oscuridad o la disponibilidad de nutrientes. Asimismo, esto permite la ordenación interna de los procesos biológicos de manera que tengan lugar de manera coordinada. La sincronización del organismo con sus entornos interno y externo es **crítica para la salud y el bienestar** [2].

La desincronización circadiana ocurre cuando el tiempo biológico y el social están desalineados. Éste es un fenómeno muy extendido en los estilos de vida

contemporáneos, donde la iluminación artificial y los despertadores facilitan los horarios amplios y el trabajo nocturno. Además, habitualmente hay un desplazamiento significativo entre los horarios de los días laborables y los del fin de semana, y el jet lag debido a los vuelos largos no es poco frecuente. Esta alteración en la relación entre el tiempo biológico y el social, conocida como “jet lag social”, puede causar trastornos como falta de sueño o patrones alterados de consumo de alimentos, los cuales pueden afectar al rendimiento en el trabajo y al bienestar. Adicionalmente, esta desincronización circadiana tiene **consecuencias negativas para la salud** a largo plazo y puede llevar a cambios físicos indeseados **en el aspecto físico**, incluido el sobrepeso [3].

Los estilos de vida contemporáneos se caracterizan cada vez más por el “jet lag social” y sus consecuencias negativas, así como por una menor disponibilidad de tiempo para el ejercicio y el cuidado personal. Por ello está aumentando la **demandas de ingredientes cosméticos más eficientes** que ayuden a ahorrar tiempo y se acomoden a las nuevas necesidades, a la vez que tengan en consideración la importancia de los ritmos circadianos.

Mantener una buena sincronización de los ritmos circadianos es esencial para la salud y el bienestar.



Genes reloj y el reloj biológico interno

Todos los procesos circadianos del cuerpo están regulados por un **reloj biológico interno** que recibe señales externas y mantiene la sincronización con el periodo de 24 horas. La principal señal sincronizadora externa es la **luz**.

El reloj biológico central, que se encuentra en el **núcleo supraquiasmático (NSQ)**, recibe las señales de la luz desde la retina. Después de integrar esa información con otras señales, el NSQ coordina, a través de estímulos neuronales y hormonales, los **relojes periféricos situados en diferentes órganos y tejidos** de todo el cuerpo, para desencadenar los ritmos circadianos. La activación del NSQ inducida por la luz evita la producción de la hormona melatonina en el cerebro. La **melatonina** indica la “noche biológica” al cuerpo y es una de las señales del reloj central para distribuir las referencias temporales a los tejidos periféricos [2].

Tanto los relojes centrales como los periféricos están gobernados por el mismo mecanismo molecular, formado por los **genes reloj**. Los principales genes reloj son **CLOCK**, **BMAL1**, **PER** y **CRY**. Estos genes controlan su propia expresión y además coordinan los tiempos de expresión de los genes efectores, conocidos como “**genes**

controlados por el reloj” (CCG). Éstos tienen funciones celulares concretas y son los encargados de la ejecución rítmica de los procesos circadianos en cada tejido [4, 5].

La actividad de los genes reloj oscila a lo largo del periodo de 24 horas, formando una **red de bucles regulatorios de retroalimentación**. Por la mañana los heterodímeros de proteínas CLOCK/BMAL1 activan la expresión de los CCG y de los genes reloj **PER** y **CRY**, llevando a un aumento en sus niveles de proteína a lo largo del día. Por la noche los complejos de proteínas PER/CRY inhiben la actividad de CLOCK/BMAL1 en el núcleo, suprimiendo la expresión de más **PER** y **CRY**. A la mañana siguiente, los niveles de proteína de **PER** y **CRY** se han reducido y ya no inhiben su propia transcripción por CLOCK/BMAL1, volviendo a iniciarse así el ciclo. Los niveles cambiantes de los diversos CCG a lo largo del ciclo determinan la ejecución de los distintos procesos rítmicos [4, 5].

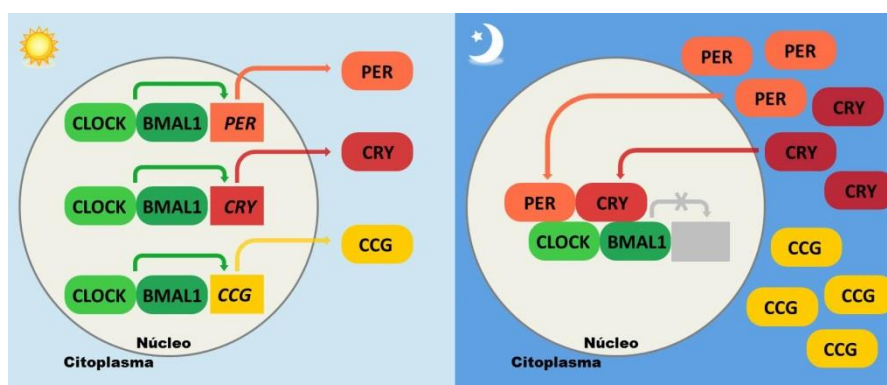


Fig. 1. Vista esquemática de la regulación del reloj biológico por los genes reloj.

Los ritmos circadianos están sincronizados con las señales externas y son controlados por un reloj biológico interno formado por una serie de genes y proteínas reloj.

Aplicación de la cronobiología a problemas cosméticos

La mayoría de las células y tejidos del cuerpo tienen genes reloj y por lo tanto pueden modular su actividad en base a un ritmo de 24 horas [1, 5]. Con los años, ha aumentado la relevancia de los ritmos circadianos para el tratamiento de diversas patologías. De ese modo, **los parámetros cronobiológicos** están siendo empleados en **estudios farmacológicos** para determinar el momento correcto para la aplicación de fármacos y para la observación de sus efectos [6].

De forma parecida, es esencial tener en cuenta la relevancia de los ritmos circadianos para **desarrollar y probar cosméticos**. Así, se puede considerar cuál sería el mejor momento para la aplicación de un producto de manera que llegue mejor a las células o tejidos de interés. También es fundamental entender los ritmos biológicos del tejido y los mecanismos moleculares en los que se basa un ingrediente activo para conseguir resultados más eficientes.

Entre los tejidos que exhiben patrones circadianos, la piel y el tejido adiposo son los más relevantes en cosmética. Las variaciones circadianas en los parámetros de la piel son importantes para determinar por ejemplo el mejor momento del día para la aplicación de un ingrediente concreto.

Las funciones del **tejido adiposo** siguen varios ritmos biológicos en procesos como la adipogénesis (maduración de adipocitos a partir de células precursoras), lipogénesis y lipólisis (síntesis y degradación de lípidos

respectivamente). El reloj circadiano de este tejido está sincronizado con el ciclo de 24 horas a través de señales neuronales y hormonales que controlan de forma estrecha dichos procesos a través de ritmos de transcripción y del control de proteínas clave [5, 8].

La **diferenciación de adipocitos** se regula por genes reloj y algunos genes que promueven el proceso aumentan su expresión por la noche, estimulando la maduración de adipocitos [9]. Además, la hormona del crecimiento se libera de forma natural durante la noche y activa la **lipólisis** en el tejido adiposo y el flujo sanguíneo [10]. Asimismo, la posición clinostática (horizontal) durante el sueño facilita el drenaje de lípidos. Por lo tanto, los ritmos circadianos pueden ser relevantes para la identificación de componentes moleculares circadianos implicados en el desarrollo de problemas cosméticos como la celulitis, además de para saber cuándo aplicar los tratamientos.

Deben considerarse los ritmos circadianos para tratar los problemas cosméticos más eficientemente.



Nocturnina: una proteína circadiana al control de la adipogénesis

La celulitis es una condición estética molesta que se origina en el tejido adiposo subcutáneo y que alrededor del 90% de mujeres sufren en algún grado [11]. Junto con otros factores conocidos como desajustes hormonales, sobrepeso, mala alimentación o baja actividad física y el tabaco, la aparición de la celulitis podría estar influida por los ritmos circadianos [12].

La celulitis se caracteriza por la irregularidad del relieve de la piel, conocida como 'piel de naranja', principalmente en muslos, caderas, nalgas y barriga. Los depósitos excesivos de tejido adiposo se forman por la **adipogénesis** y el **aumento del tamaño de los adipocitos** causado por la acumulación de lípidos. Además, debido a una mayor degradación de colágeno y una reducción de las fibras elásticas, el **tejido conectivo se vuelve delgado y débil**, dejando a los adipocitos moverse hacia la superficie de la piel, formando los nódulos característicos de la celulitis. Adicionalmente, las alteraciones microcirculatorias y la retención de líquidos fomentan el desarrollo de la celulitis [11, 12].

La adipogénesis está regulada por una serie de cascadas de señalización en las que participan genes y proteínas circadianas. La **nocturnina es un CCG circadiano que controla la adipogénesis** en el tejido adiposo. Sus niveles oscilan diariamente, con un pico al inicio de la fase oscura (noche) [13]. La proteína nocturnina se sobreexpresa en la adipogénesis temprana

y es necesaria para la diferenciación hacia adipocitos maduros [9, 13].

La nocturnina controla la adipogénesis y el metabolismo lipídico a través de la **modulación de la actividad del receptor y activado por proliferación de los peroxisomas (PPAR γ)**, que es un factor de transcripción clave en el proceso de adipogénesis. La expresión de PPAR γ incrementa con la edad y parece tener relación con la mayor acumulación de grasa asociada al proceso de envejecimiento [14]. La nocturnina se une directamente a PPAR γ para facilitar su translocación nuclear y por tanto su actividad transcripcional, la cual resulta en una mayor adipogénesis e incorporación de lípidos en adipocitos [13].

El hecho de que la nocturnina promueva la acumulación de grasa y que tenga un ritmo de expresión circadiano hace de esta proteína una diana interesante para luchar contra la acumulación de grasa. Así, la aplicación de ingredientes cosméticos que modulan la actividad de nocturnina por la noche es una estrategia anticelulítica prometedora.

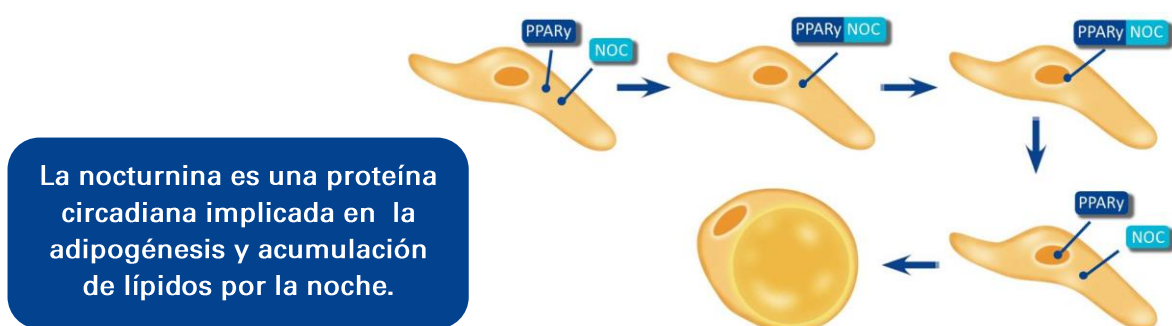


Fig. 2. La nocturnina (NOC) regula la translocación nuclear del PPAR γ .

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* actúa sobre la nocturnina para una silueta más esbelta

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* es un activo biotecnológico que reduce los niveles de nocturnina y disminuye los depósitos de grasa subcutánea de la celulitis. Es un **exopolisacárido (EPS)** producido por fermentación de un microorganismo planctónico (*Halomonas sp.*) que fue aislado en la **Laguna de Fuente de Piedra** (Málaga, España). Sus aguas poco profundas tienen una alta concentración de sal, que determina la presencia de abundantes organismos microscópicos, y que constituye un punto estratégico para las aves migratorias, entre las que destaca una gran población de elegantes flamencos rosados.

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* ha sido diseñado para obtener un beneficio anticelulítico superior al **aprovechar los ritmos circadianos** del cuerpo. Este ingrediente biotecnológico se puede usar en una única aplicación diaria por la noche, para actuar específicamente cuando la nocturnina es más activa.

In vitro, el EPS redujo los niveles de la proteína nocturnina en adipocitos sincronizados. Demostró **inducir la lipólisis** y **redujo la acumulación de lípidos** en adipocitos. Asimismo, **aumentó los niveles de colágeno I** en fibroblastos dérmicos, lo

cual se puede traducir en un reforzamiento de la matriz dérmica de la piel.

En un estudio clínico, el ingrediente **mejoró distintos signos de la celulitis** de forma clara en mujeres que se lo aplicaron en una formulación por la noche. Así, NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* redujo el contorno de los muslos a la vez que alisó el relieve de la piel e incrementó la homogeneidad de la grasa subcutánea. Además, proporcionó un efecto reafirmante y una mejora general en el aspecto de la celulitis.



Fig. 3. Laguna de Fuente de Piedra en Málaga (España).

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* disminuye de forma notable la grasa y alisa la piel reduciendo la nocturnina.

Eficacia *in vitro*

REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE LA PROTEÍNA NOCTURNINA

Se evaluó la capacidad del ingrediente para reducir los niveles de la proteína nocturnina durante la noche. Preadipocitos subcutáneos humanos se sincronizaron a un ritmo día-noche durante la diferenciación en medio de diferenciación 2 (PDM2). La sincronización se consiguió alternando incubaciones de 12 h en PDM2 solo (día inducido) con incubaciones de 12 h en PDM2 con 1 nM de melatonina (noche inducida) durante 4 días consecutivos.

Tras 4 ciclos día-noche, las células se mantuvieron durante 6 h en condiciones de día o noche inducidos y los niveles de proteína de nocturnina se determinaron para confirmar la expresión diferencial entre el día y la noche.

Células sincronizadas se trataron con 0,1 mg/mL NOCTURSHAPE™ *blue ingredient concentrate* durante 6 h bajo condiciones de noche inducida.

Los niveles intracelulares de la proteína nocturnina se cuantificaron usando un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). En paralelo, se obtuvieron las concentraciones de proteína total mediante el ensayo del ácido bicinonínico (BCA). Los datos del ELISA se normalizaron por la concentración total de proteína y se calcularon los niveles relativos de nocturnina.

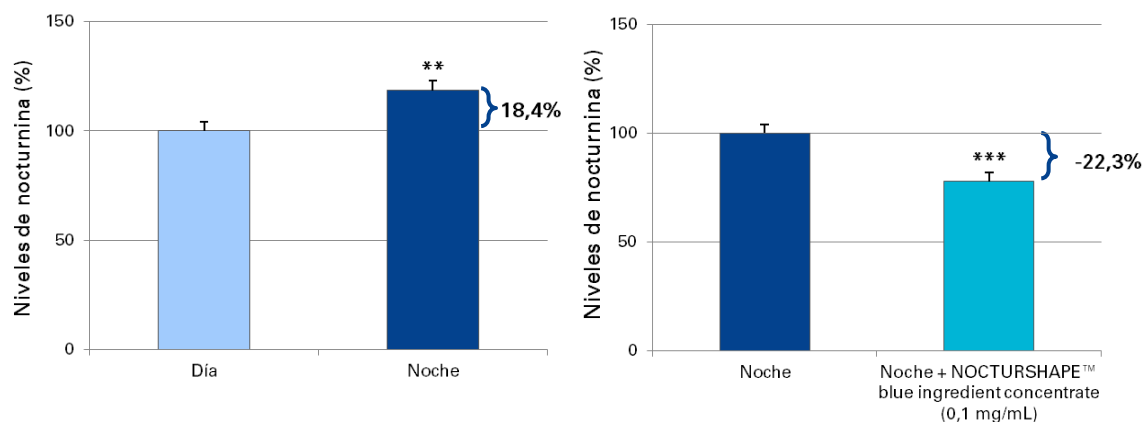


Fig. 4. Niveles de nocturnina en adipocitos sincronizados y efecto de NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* por la noche (**p<0,01; *** p<0,001).

Adipocitos sincronizados en condiciones de noche mostraron niveles de nocturnina significativamente superiores que los adipocitos en el día. El EPS **disminuyó los niveles de proteína nocturnina (-22,3%)**.

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* reduce los niveles de la proteína circadiana nocturnina en adipocitos.

ESTIMULACIÓN DE LIPÓLISIS POR LA NOCHE

La movilización de lípidos en los adipocitos supone la hidrólisis de triglicéridos en glicerol y ácidos grasos. Por eso para determinar la capacidad del ingrediente para inducir la lipólisis se midió la liberación de glicerol por dichas células.

Preadipocitos subcutáneos humanos fueron diferenciados durante 6 días y posteriormente sincronizados durante 4 ciclos día-noche. Entonces, las células en condiciones de noche inducida (con melatonina) se trataron con 0,1 o 1,0 mg/mL NOCTURSHAPE™ blue ingredient concentrate o permanecieron sin ser tratadas (control) durante 6 h.

Los niveles de glicerol en los sobrenadantes de las células se cuantificaron por fluorimetría, usando un kit Free Glycerol Assay, y se normalizaron por la concentración de proteína total, determinada por BCA.

Adicionalmente el contenido en gotas lipídicas de las células después de los distintos tratamientos se observó con un microscopio de campo claro.

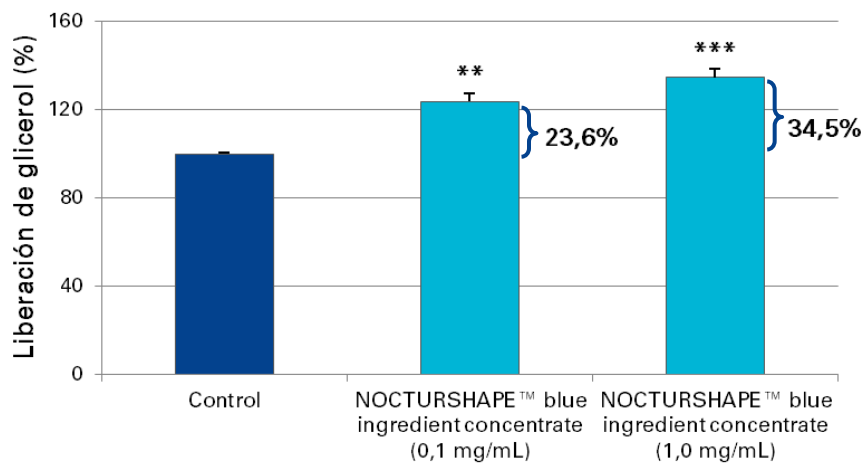


Fig. 5. Glicerol liberado durante la noche en adipocitos sincronizados (** p<0,01; ***p<0,001).

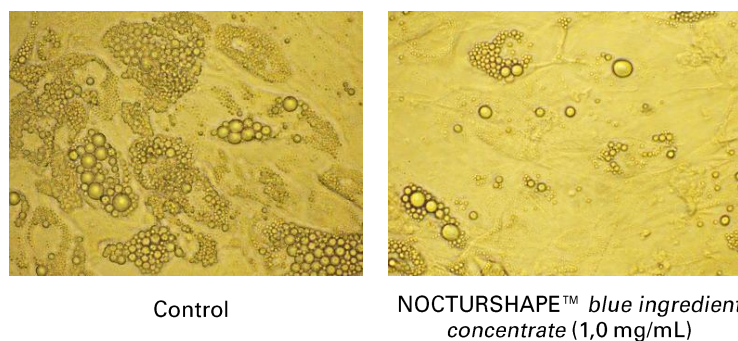


Fig. 6. Imágenes de microscopía mostrando la reducción de las gotas lipídicas causada por el EPS.

La **liberación de glicerol** aumentó significativamente (en un 34,5%) después del tratamiento con el EPS.

NOCTURSHAPE™ blue ingredient induce la lipólisis en adipocitos por la noche.

DISMINUCIÓN DE LA ACUMULACIÓN DE LÍPIDOS

Se determinó la capacidad del activo para reducir el almacenamiento de lípidos. Preadipocitos subcutáneos humanos fueron diferenciados en PDM2 solo (células diferenciadas) o en presencia de 0,1 o 0,01 mg/mL NOCTURSHAPE™ *blue ingredient concentrate* durante 8 días. Como control positivo de la inhibición de la acumulación de lípidos, las células fueron tratadas con 0,2 mg/mL cafeína. Se usaron como control células no diferenciadas.

Se usó la tinción de Nile Red (reactivo Adipored™) para la cuantificación, por fluorescencia, de los lípidos intracelulares. La señal de cada condición se corrigió por

el valor de fluorescencia de las células no diferenciadas y fue normalizado por el resultado de las células diferenciadas.

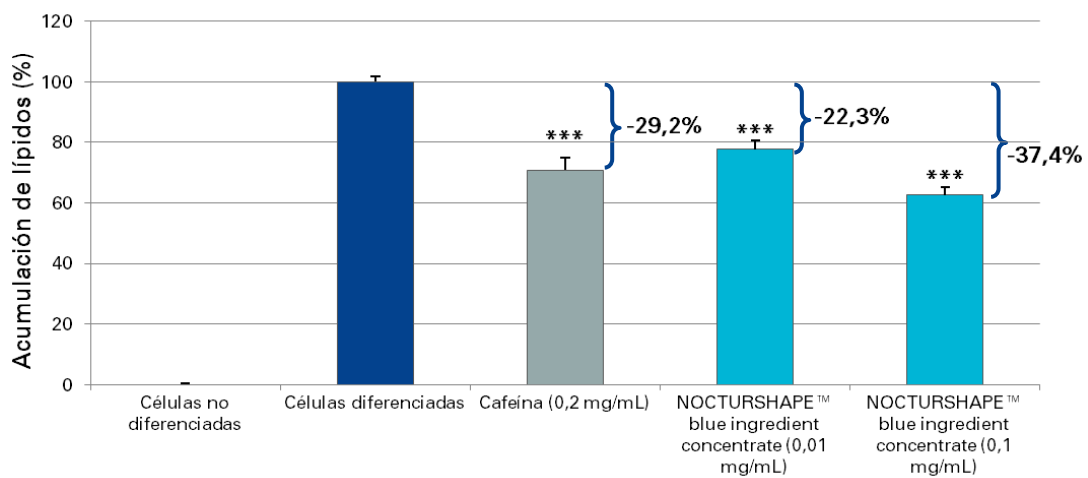


Fig. 7. Acumulación de lípidos en adipocitos humanos (*** p<0,001).

El EPS **redujo la acumulación de lípidos** de forma significativa en adipocitos humanos. El efecto fue dosis-dependiente, alcanzando una disminución del **-37,4%**.

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* redujo la acumulación de lípidos de forma más eficiente que la cafeína.

INDUCCIÓN DE COLÁGENO TIPO I

Se evaluó la inducción de colágeno tipo I por el EPS en fibroblastos dérmicos.

Fibroblastos dérmicos humanos de adulto (HDFa) fueron tratados con 5 o 10 µg/mL NOCTURSHAPE™ *blue ingredient concentrate*. Las células no tratadas se usaron como control. Después de 48 h de incubación, se recogió el medio de los fibroblastos.

La concentración de colágeno tipo I en el medio de los HDFa fue evaluada mediante ELISA. Las concentraciones de colágeno se obtuvieron usando la curva estándar y se calculó el porcentaje de inducción con respecto al control.

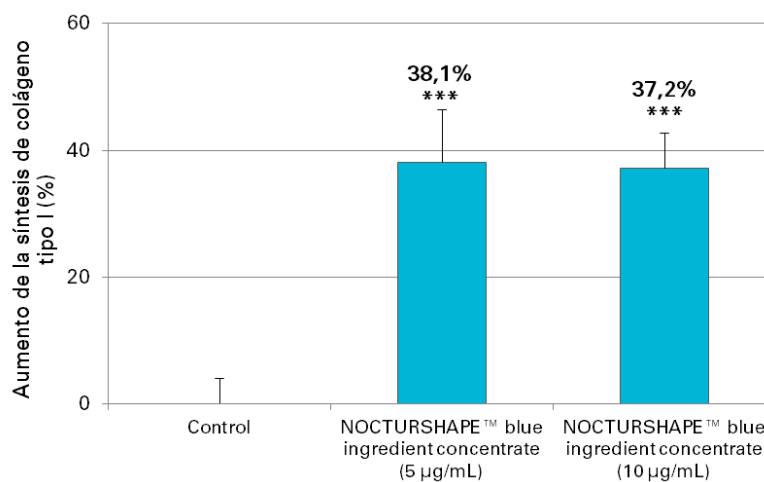


Fig. 8. Síntesis de colágeno tipo I en HDFa (***) $p < 0,001$.

El EPS tuvo un efecto positivo en la **síntesis de colágeno I** en HDFa. Indujo la expresión de colágeno I en un **38,1%**, posiblemente contribuyendo a mejorar la firmeza de la piel.

NOCTURSHAPE™ blue ingredient
aumenta la expresión de colágeno I
en fibroblastos dérmicos.

Eficacia *in vivo*

MEJORA DEL ASPECTO DE LA CELULITIS

Para probar la eficacia de NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* reduciendo, reafirmando y mejorando la apariencia de la piel, se realizó un estudio en voluntarias con celulitis de grados II y III en la escala de Nurnberger-Muller.

Un panel de 21 mujeres entre 27 y 45 años se aplicaron una crema con 2% NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* o una crema placebo.

Un segundo panel de 20 mujeres entre 25 y 47 años se aplicó una crema con 4% NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* o una crema placebo.

Cada sujeto se aplicó la crema con NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* en un lado (derecho o izquierdo) del cuerpo y la crema placebo en el otro lado. Las formulaciones se aplicaron una vez al día, por la noche, en muslos y caderas. La evaluación de la eficacia se realizó antes del tratamiento y después de 15 y 30 días.

- Reducción del contorno de muslos

Se tomaron fotografías digitales de las voluntarias y se obtuvo la circunferencia media del muslo (entre la parte alta y media del muslo) mediante un software de análisis de imagen. Finalmente, se calculó la reducción media en la circunferencia del muslo con respecto a las medidas antes de iniciar el tratamiento.

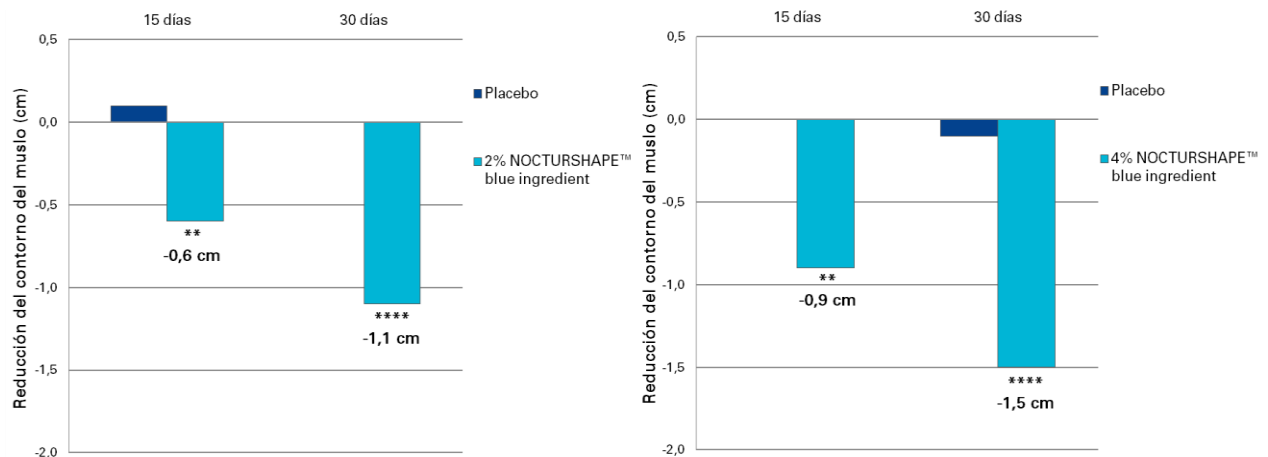


Fig. 9. Variación media de la circunferencia de los muslos (**p<0,01; ****p<0,0001).

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* redujo el contorno de los muslos **hasta -1,5 cm después de 15 días y hasta -2,1 cm tras 30 días** de tratamiento al 4%.

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* redujo de media -0,9 cm el contorno del muslo tras 15 días.



- **Alisamiento del relieve de la piel**

Se tomaron fotografías digitales de las voluntarias y se analizaron para determinar la mejora en el parámetro del relieve de la piel con respecto a las condiciones basales.

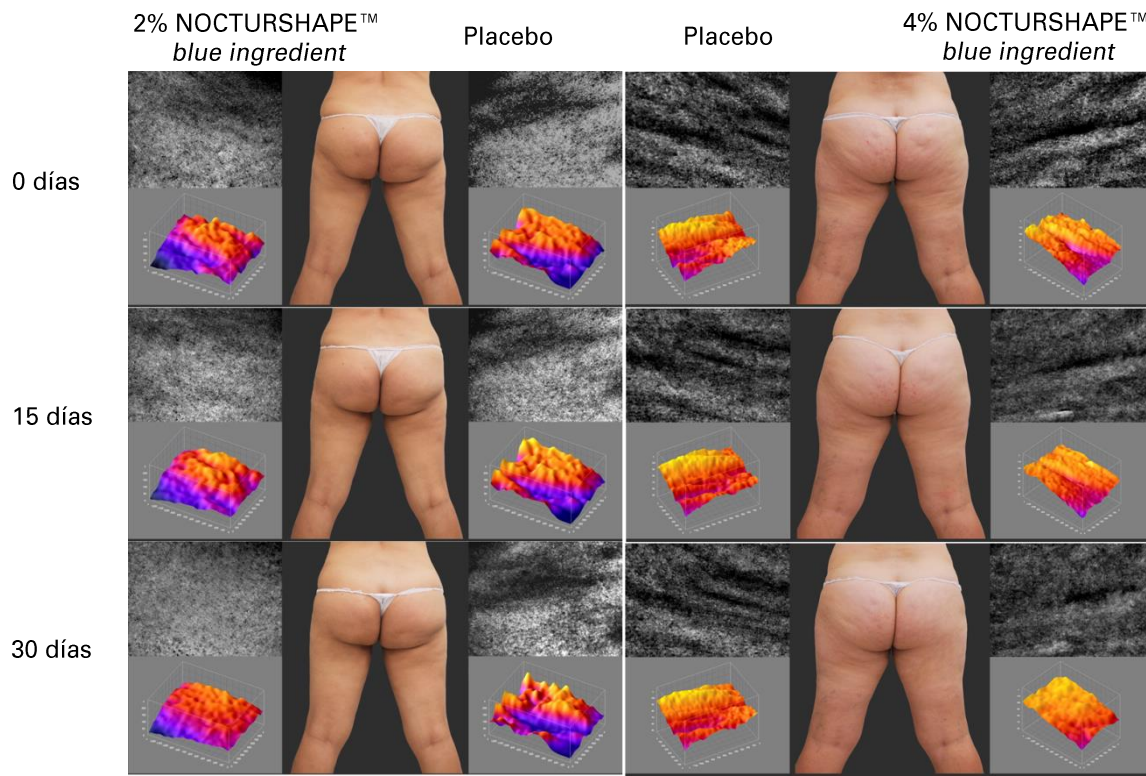


Fig. 10. Imágenes y mapas de relieve de la superficie de la piel.

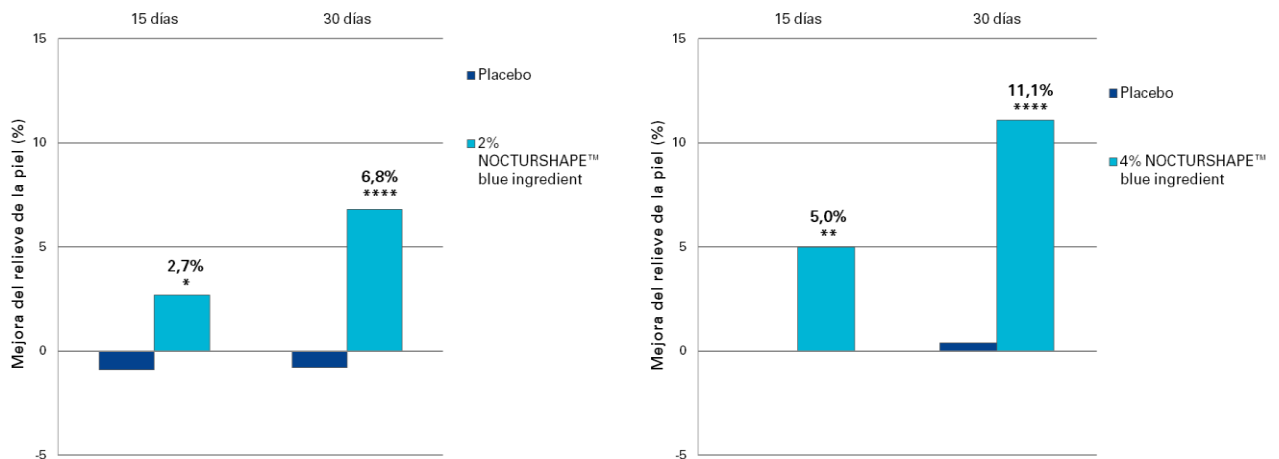


Fig. 11. Mejora del relieve de la piel (*p<0,05; **p<0,01; ****p<0,0001).

El lado tratado con el ingrediente activo mostró una significativa **mejora del relieve de la piel**. Tras 30 días de tratamiento la piel estaba más lisa en un 6,8% (al 2%) y en un **11,1%** (al 4%).

NOCTURSHAPE™ blue ingredient suavizó el relieve de la piel significativamente.

- **Valoración de la uniformidad de la grasa por termografía**

La grasa subcutánea obstaculiza, por aislamiento térmico, la transferencia de calor del sistema circulatorio hacia el exterior. Los depósitos no homogéneos de grasa de la celulitis producen una distribución heterogénea de la temperatura que es irradiada a la superficie de la piel.

Después de que las voluntarias permanecieran 30 minutos en un ambiente climático controlado, se usó una cámara termográfica para tomar imágenes por termografía de infrarrojos del área de las nalgas y la parte trasera de los muslos. Las imágenes se analizaron mediante un software para obtener la variación media de la temperatura de la piel. Finalmente se calculó la uniformidad de la temperatura de la piel, como un indicador del grado de mejora de la celulitis con respecto a las condiciones basales.

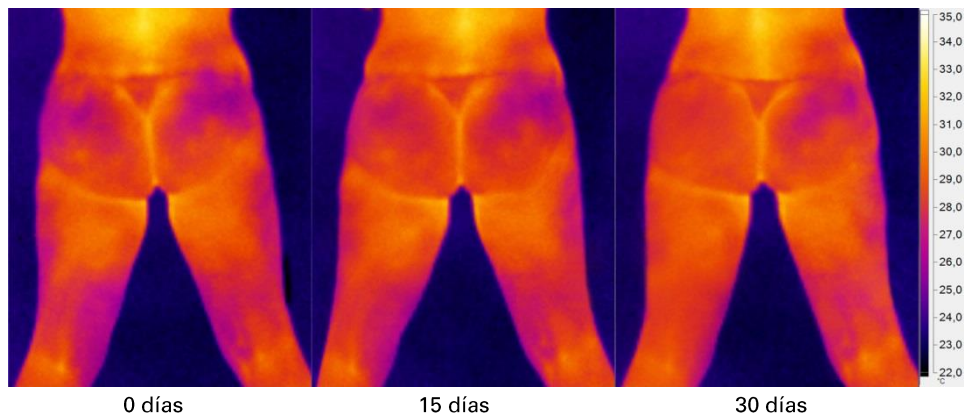


Fig. 12. Imágenes termográficas de una voluntaria que se aplicó la crema con 2% de NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* en el lado izquierdo y la crema placebo en el lado derecho.

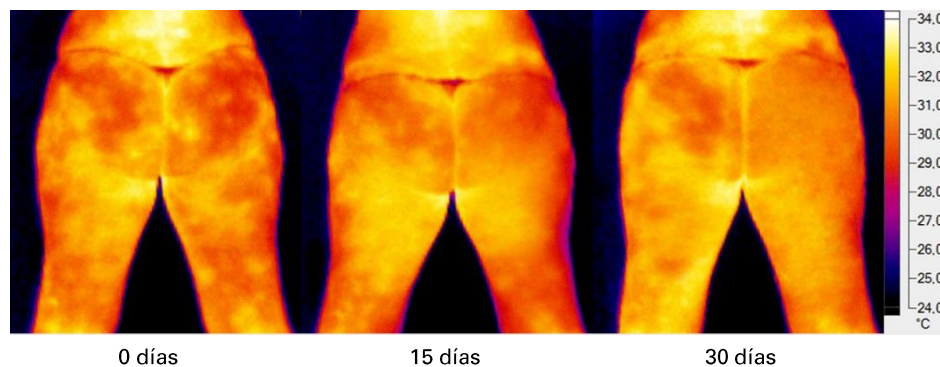


Fig. 13. Imágenes termográficas de una voluntaria que se aplicó una crema placebo en el lado izquierdo y una crema con 4% de NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* en el lado derecho.

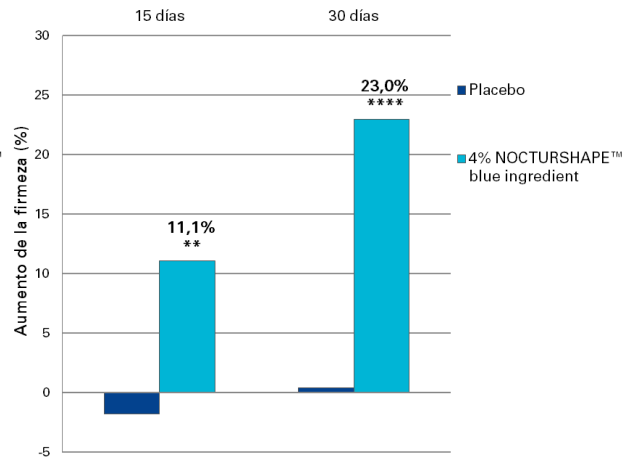
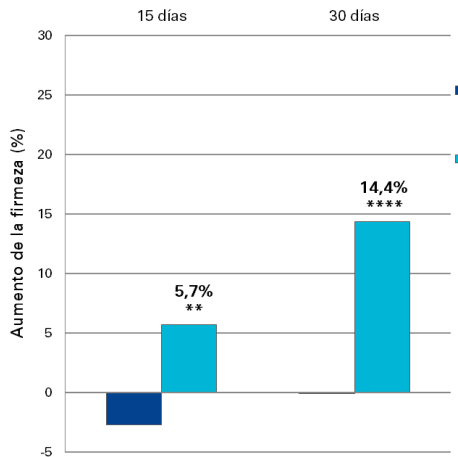
Tras 30 días, la **homogeneidad de la temperatura de la piel mejoró en un 29,5% y un 39,4%** con la aplicación de 2% y 4% del EPS respectivamente. Los resultados del activo fueron significativamente mejores que los del placebo.

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient*
aumenta la uniformidad de la
temperatura de la piel, mostrando
una mejor microcirculación
y una reducción de la acumulación
desigual de grasa.



- **Medida de la firmeza de la piel**

La firmeza de la piel en los muslos se midió por cutometría antes del tratamiento y después de 15 y 30 días. Se obtuvo el parámetro relacionado con la firmeza, Uf, y se calculó la mejora en ésta para cada tratamiento con respecto a las condiciones iniciales.



El lado tratado con la crema al 4% de activo mostró una significativa **mejora de la firmeza de la piel** después de 15 días (11,1%) y después de 30 días (23,0%) de tratamiento.

El tratamiento con NOCTURSHAPE™
blue ingredient induce un efecto
reafirmante en los muslos.

- **Análisis sensorial de la apariencia de la celulitis**

Se llevó a cabo una evaluación clínica de los signos de la celulitis, en la que el investigador puntuó la intensidad de la misma. Para evaluar la reducción general en los signos de la celulitis, se calculó la mejora en el aspecto de la piel después de 15 y 30 días de tratamiento a partir de las puntuaciones.

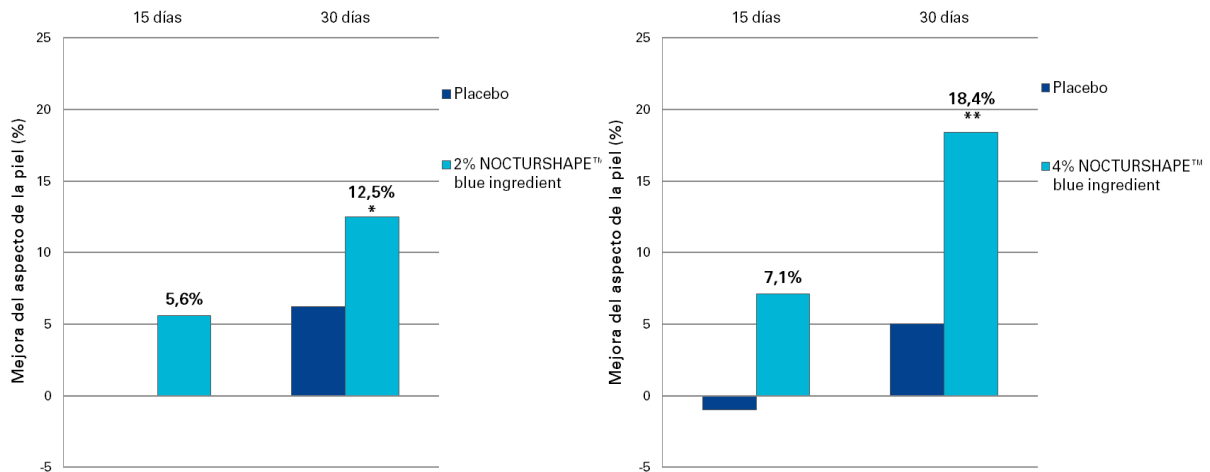


Fig. 15. Mejora del aspecto de la piel (*p<0,05; ***p<0,01).

Los lados tratados con 2% y 4% de NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* mejoraron su aspecto en un **12,5%** y un **18,4%** respectivamente tras 30 días, indicando una **mejor apariencia de la piel**. Los resultados del ingrediente activo fueron significativamente superiores que los del placebo.

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* proporciona una mejora general en el aspecto de la piel.



Propiedades cosméticas

NOCTURSHAPE™ blue ingredient:

- EPS de la Laguna de Fuente de Piedra (Málaga, España) que **disminuye los niveles de la proteína circadiana nocturna**, implicada en la adipogénesis y la acumulación de lípidos por la noche.
- redujo en un **-22,5%** los niveles de proteína de la nocturna en adipocitos sincronizados **durante la noche**.
- aumentó la **lipólisis en un 34,5%** en adipocitos sincronizados y disminuyó la **acumulación de lípidos en un -37,4%**.
- indujo la expresión de **colágeno tipo I** en fibroblastos dérmicos en un **38,1%**.
- aplicado por la noche durante 15 días, un 4% de NOCTURSHAPE™ blue ingredient **redujo el contorno de muslos casi -1 cm**.
- **alisó el relieve de la piel** en un **11,1%** y **redujo la heterogeneidad** de los depósitos subcutáneos de grasa en un **39,4%**, después de 30 días (4% de NOCTURSHAPE™ blue ingredient).
- incrementó la **firmeza de la piel** en un **14,4%** (aplicado al 2%) y un **23,0%** (aplicado al 4%) tras 30 días.
- proporcionó una **reducción general de los signos de la celulitis**, mejorando el aspecto de la piel en un **12,5%** y un **18,4%** (2% y 4% NOCTURSHAPE™ blue ingredient respectivamente).

Aplicaciones cosméticas



NOCTURSHAPE™ blue ingredient se puede incorporar en cualquier formulación desarrollada para ofrecer una definición de la silueta y alisar el relieve de la piel.

El ingrediente ha sido diseñado para proporcionar a las formulaciones beneficios globales anticelulíticos, adelgazantes y reafirmantes, siendo especialmente activo durante la noche pero también durante el día.

Technical data

NOMBRE INCI DEL INGREDIENTE ACTIVO

Ingrediente activo	Nombre INCI
NOCTURSHAPE™ <i>blue ingredient</i>	Plankton Extract

PRESENTACIÓN Y CONSERVANTE

Código	Presentación de producto	Conservante
BI080	NOCTURSHAPE™ <i>blue ingredient</i>	Sin conservantes

Datos de aplicación

PROCESADO

NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* se puede formular en la fase acuosa de emulsiones, cremas, geles y lociones en el paso final del proceso. En caso de preparar una emulsión, se debería añadir después de que ésta se forme. En ambos casos, la temperatura debería ser inferior a 40 °C.

Rango de pH recomendado entre 5,5 y 7,5 para NOCTURSHAPE™ *blue ingredient*.

INCOMPATIBILIDADES

Electrófilos fuertes.

SOLUBILIDAD

Soluble en agua.

DOSIS

Se recomienda una dosis del 2-4% de NOCTURSHAPE™ *blue ingredient* en formulaciones cosméticas finales.

Referencias

1. Ramsey KM, Marcheva B, Kohsaka A, *et al.* The clockwork of metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 27:219-40, 2007.
2. Albrecht U. Timing to perfection: The biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron.* 74(2):246-60, 2012.
3. Eisenstein M. Stepping out of time. *Nature.* 497: 10–12, 2013.
4. Okamura H. Clock genes in cell clocks: roles, actions and mysteries. *J Biol Rhythms.* 19:388-399, 2011.
5. Shostak A, Husse J, Oster H. Circadian regulation of adipose function. *Adipocyte.* 2(4):201-206, 2013.
6. Mehling A, Fluhr JW. Chronobiology: biological clocks and rhythms of the skin. *Skin Pharmacol Physiol.* 19:182-189, 2006.
7. Soudant E. Chronobiology applied to the skin. Expression Cosmetique. November, 2011.
8. Gimble JM, Sutton GM, Ptitsyn AA, *et al.* Circadian rhythms in adipose tissue: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 14:554-561.
9. Johnston JD, Frost G, Otway DT. Adipose tissue, adipocytes and the circadian timing system. Pennington Scientific Symposium: Circadian Biology and Sleep: Missing Links in Obesity and Metabolism?
10. Møller N, Gjedsted J, Gormsen L, *et al.* Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans. *Growth Horm IGF Res.* 13 Suppl A:18-21, 2003.
11. Rawlings AV. Cellulite and its treatment. *International Journal of Cosmetic Science.* 28:175–190, 2006.
12. Storsberg J, Stickelmeier L. Cellulite - A (Well-) Known Cosmetic Challenge. *SOFW Journal.* 137: 2-8, 2011.
13. Kawai M, Rosen CJ. PPAR γ : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 6:629–636, 2010.
14. Imbeault P, Vidal H, Tremblay A. *et al.* Age-Related Differences in Messenger Ribonucleic Acid Expression of Key Proteins Involved in Adipose Cell Differentiation and Metabolism. *JCE & M.* 86(2) 828-833, 2001.

NOCTURSHAPE™ y BIOINTEC™ son propiedad de The Lubrizol Corporation.

Los otros nombres comerciales y marcas utilizados aquí pertenecen a sus propietarios respectivos y legales.

Nota: Los gráficos y las fotografías de los tests de eficacia pueden ser utilizados por nuestros clientes si el producto final

contiene la misma concentración de ingrediente activo que la formulación de nuestros tests. El cliente solicitará permiso por escrito para la utilización del material gráfico y/o de los nombres comerciales de los ingredientes activos de Lipotec. Es responsabilidad del cliente el cumplimiento de las normativas referentes a la publicidad, tanto locales como internacionales.

La situación particular de la marca en cada país puede variar y se recomienda que nos contacten para obtener información actualizada.

Exclusiones:

Las afirmaciones 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 sobre su exactitud, adecuación para aplicaciones particulares, o como el/los producto/s actúa/n en combinación con otras sustancias, o en el procedimiento del usuario o los resultados obtenidos. Queda excluida cualquier garantía expresa o implícita. Lipotec NO CONCEDE NINGUNA GARANTÍA, EXPRESA O IMPLÍCITA, INCLUYENDO, Y NO LIMITADO, LAS GARANTÍAS IMPLÍCITAS DE COMERCIABILIDAD E IDONEIDAD PARA UN PROPÓSITO EN CONCRETO. El receptor es únicamente responsable de asegurar que los productos comercializados para los consumidores cumplen con todas las leyes pertinentes y normativas aplicables y asume todo el riesgo y responsabilidad en el uso o tratamiento de cualquier material. 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, pero no limitado, 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 afirmación sobre el producto final ante cualquier autoridad legal. Ninguna de las informaciones contenidas aquí puede considerarse como un permiso o recomendación, ni como una incitación a poner en práctica una invención patentada sin el permiso del propietario de la patente.

© 2014 The Lubrizol Corporation. Todos los derechos reservados.