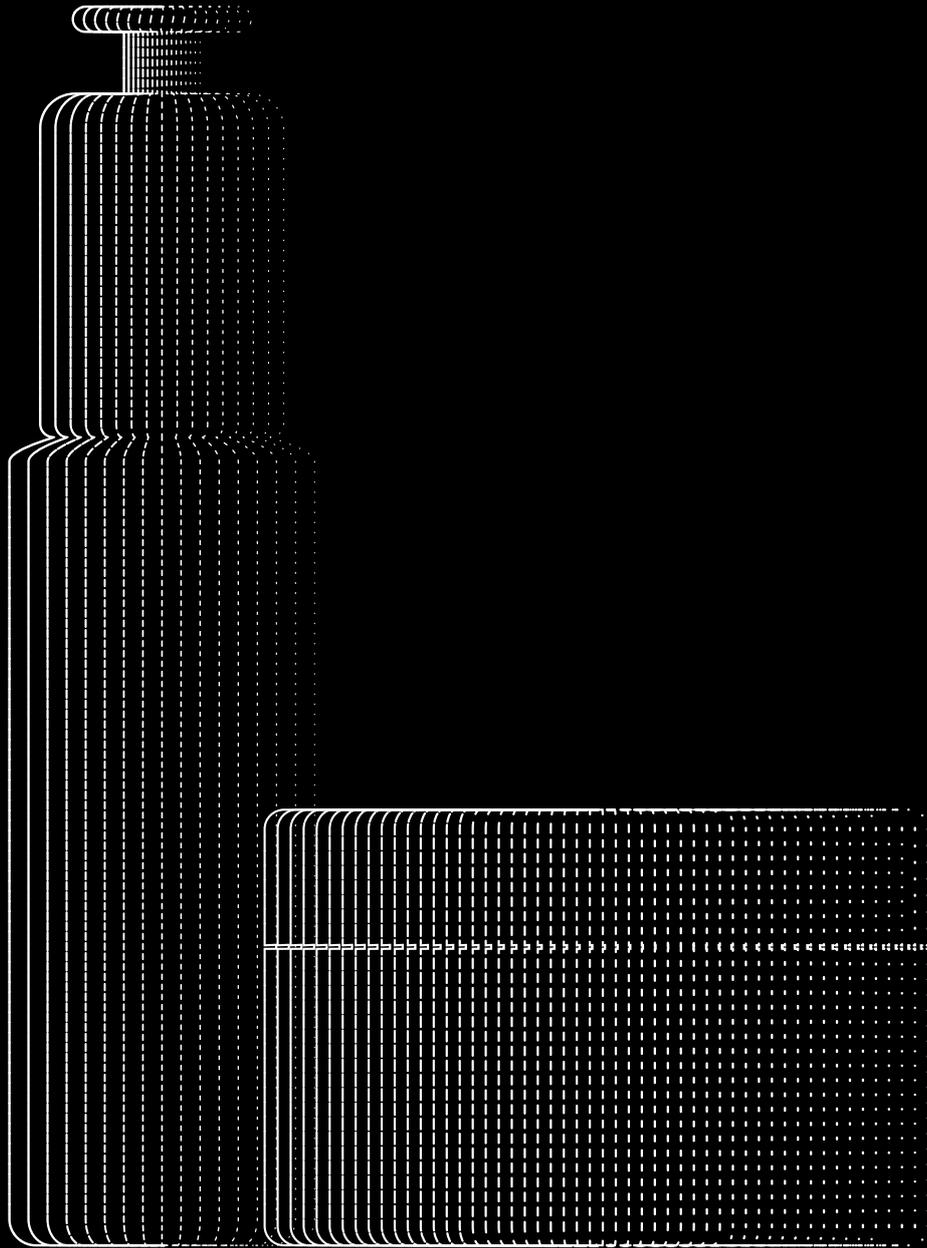


LABORATOIRES
FILORGA
PARIS



NCEF-REVITALIZE
FOLLETO CIENTÍFICO

ÍNDICE

1	EL ORIGEN DEL NCEF: LOS INYECTABLES	4
2	LOS SIGNOS BIOLÓGICOS DE LA EDAD	6
3	NCEF: LA NUEVA TECNOLOGÍA	8
	1/ Ingredientes	8
	1.1. Aminoácidos	8
	1.2. Antioxidante	9
	1.3. Minerales	10
	1.4. Vitaminas	11
	1.5. Co-enzima	12
	1.6. Ácido hialurónico de bajo peso molecular	13
	2/ Tecnología de encapsulación	13
	3/ Resultados eficaces	15
4	NCEF-REVITALIZE SÉRUM	17
	1/ La fórmula	17
	1.1. Extracto de fermento marino	18
	1.2. Ácido hialurónico de alto peso molecular	19
	2/ Resultados eficaces	19
	2.1. Test <i>in vitro</i> y <i>ex vivo</i>	20
	2.2. Estudio clínico	21
	2.3. Estudios comparativos vs inyectables	22
	3/ Evaluación de la seguridad	25
5	NCEF-REVITALIZE CREMA	26
	1/ La fórmula	26
	1.1. Péptidos reafirmantes	27
	1.2. Silicona alisadora	27
	1.3. Extracto de Flor de Orfeo	27
	2/ Resultados eficaces	28
	2.1. Test <i>in vitro</i> y <i>ex vivo</i>	28
	2.2. Estudio clínico	29
	3/ Evaluación de la seguridad	30
6	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31



LOS LABORATORIOS FILORGA HAN REFORMULADO SU EXCLUSIVO CORAZÓN DE FÓRMULA REVITALIZANTE, NCEF [NEW CELLULAR ENCAPSULATED FACTORS], QUE ENCAPSULA INGREDIENTES QUE SE USAN EN LOS INYECTABLES PARA ALISAR, UNIFICAR E ILUMINAR LA PIEL. LA NUEVA TECNOLOGÍA NCEF SE HA INCORPORADO EN DOS PRODUCTOS NUEVOS: NCEF-REVITALIZE SÉRUM Y NCEF-REVITALIZE CREMA.



LABORATOIRES
FILORGA
PARIS

NCEF - REVITALIZE

Crème polyrevitalisante raffermissante

Firming polyrevitalizing cream

1

ORIGEN DEL NCEF: INSPIRADO EN LOS TRATAMIENTOS INYECTABLES

¿Cómo se creó NCEF?

Para explicar la creación de NCEF, tenemos que volver a los orígenes de los Laboratorios FILORGA. En 1978, el Dr. Michel Tordjman, un médico estético apasionado por la biología celular, creó una solución polirrevitalizante capaz de mejorar la calidad de la piel. Esta solución se usa en los inyectables, o mesoterapia, también conocida como inyecciones revitalizantes. FILORGA se convirtió así en el primer laboratorio francés en medicina estética fundado en 1978.

La ambición del Dr Tordjman era brindar sus conocimientos en medicina estética mediante una gama de cosméticos para ofrecer una eficacia óptima. Después, los Laboratorios FILORGA buscaron la forma de incorporar en cremas los mismos activos que usaba el Dr Tordjman en sus soluciones inyectables. Así es como los Laboratorios FILORGA crearon NCEF.

¿Qué es la mesoterapia?

Mesoterapia, del griego *mesos* "en el medio" y *therapeia* "tratamiento", es una técnica médica que desarrolló el médico francés Michel Pistorin en 1952. Incluye inyectables que se utilizan de forma local, cerca de la zona que se va a tratar, para prevenir la circulación de estos productos por todo el cuerpo y reducir las dosis empleadas. Al principio, esta técnica se usaba con los atletas para tratar la osteoartritis o el dolor muscular. Más adelante, la mesoterapia se convirtió en un procedimiento básico en el campo de la medicina estética, también conocida como inyecciones revitalizantes o bioestimulantes.

Principio: microinyecciones superficiales de sustancias activas [ácido hialurónico reticulado ligero, vitaminas, minerales, aminoácidos, ácido nucleico, factor de crecimiento, etc.] directamente en la zona de



la piel donde se necesitan para estimular los fibroblastos [las células que producen colágeno, elastina y ácido hialurónico].

BENEFICIOS DE LA MESOTERAPIA

PREVIENE EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL

MEJORA LA CALIDAD DE LA PIEL

APORTA LUMINOSIDAD A LA PIEL

HIDRATA EN PROFUNDIDAD Y REPULPA LA PIEL

ALISA LAS ARRUGAS FINAS

CORRIGE LAS MARCAS DE ACNÉ Y LAS CICATRICES

COMBATE LA CAÍDA DEL CABELLO

Técnica: hay tres técnicas principales en la mesoterapia estética:

La inyección intraepidérmica [0,5 a 1 mm]: esta técnica de mesoterapia consiste en colocar la aguja en paralelo a la piel. La aguja penetra muy superficialmente en la dermis y la inyección es muy superficial. El médico inyecta el producto de forma continua. Gota tras gota, forma una red en la zona donde inyecta.

Se inyecta punto por punto en la capa basal de la epidermis: la aguja se posiciona en perpendicular a la piel.

El médico pincha la piel punto por punto para depositar el producto en pápulas microscópicas: pequeños depósitos de un cocktail de nutrientes que van retirando las células según sus necesidades.

Inyección intradérmica superficial o "topping": la aguja está más inclinada. El médico hace un modelo en forma de red pero inyecta el producto más lentamente, casi gota a gota. El producto se suministra de forma discontinua.

Número de sesiones: entre 3 y 5 sesiones espaciadas entre 2 y 3 semanas.

Resultados: desde la 2ª o 3ª sesión en adelante.

Duración del resultado: mantenimiento de 6 meses a 1 año.

¿Por qué las inyecciones de mesoterapia son un procedimiento esencial antiedad?

Las inyecciones de mesoterapia son un procedimiento básico que los médicos estéticos utilizan con los pacientes de todas las edades. Para tener una piel bonita, joven y saludable, tenemos que mantener nuestras células proporcionándoles los elementos esenciales que necesitan para su correcto funcionamiento.

¿Qué es NCEF?

NCEF es un complejo que contiene activos encapsulados que se usan en los inyectables [ácido hialurónico, aminoácidos, vitaminas, minerales, coenzimas, antioxidantes], Estas moléculas son fundamentales para que las células funcionen correctamente.

NCEF actúa como un auténtico refuerzo para las células. Estimula los fibroblastos, las células que producen las fibras de colágeno y elastina en la piel. Mejoran la apariencia de la piel y ayudan a corregir los signos de la edad.

NCEF contenía originalmente más de 50 ingredientes. En 2024, los Laboratorios FILORGA reformularon NCEF con 10 ingredientes para optimizar su eficacia conservando solo los esenciales.

¿Por qué el complejo NCEF ha reducido sus ingredientes de 50 a 10?

Los Laboratorios FILORGA querían reducir el número de ingredientes para aligerar la fórmula y centrarse en los ingredientes más eficaces. La nueva tecnología NCEF sigue conteniendo las mismas familias de ingredientes que son fundamentales para el metabolismo celular [aminoácidos, vitaminas, minerales, coenzimas, antioxidantes] pero han dado prioridad a los activos más eficaces. Reducir el número de ingredientes también ha permitido aumentar su concentración.



2

LOS SIGNOS BIOLÓGICOS DE LA EDAD

Para prevenir el envejecimiento de la piel, en primer lugar tenemos que preguntarnos «¿Por qué envejecemos?» Para entender por qué nuestro cuerpo envejece, tenemos que observar lo que sucede a nivel celular. Es el envejecimiento de nuestras células el que dirige el envejecimiento de todo nuestro cuerpo.

En 2013, en la revista *Cell*¹¹ se publicó un artículo científico titulado “Los signos distintivos del envejecimiento”¹¹. Este artículo identifica los nueve mecanismos biológicos principales que subyacen en el proceso de envejecimiento. [Figura 1].



Figura 1. Marcadores del envejecimiento [Lopez-Otin et al, 2013].

1/ Disfunción del ADN y reparación del daño.

El daño al ADN se acumula con la edad a causa del estrés oxidativo, los rayos UV y otros factores medioambientales. La reparación insuficiente de estas lesiones contribuye al envejecimiento al alterar la estabilidad del genoma.

2/ Deterioro del control del ciclo celular.

Las células pierden gradualmente su capacidad para regular su ciclo de división, lo que puede causar una acumulación de células envejecidas o dañadas. Esto se debe al acortamiento de los telómeros, la secuencia del ADN que está al final de los cromosomas. Los telómeros protegen el ADN como la protección del final de los cordones.

3/ Cambios epigenéticos.

Los histones, proteínas que envuelven el ADN, pueden provocar cambios químicos. La secuencia del ADN sigue siendo la misma [excepto que haya mutaciones genéticas] pero estas alteraciones pueden influir en la expresión del gen [activación del gen o inhibición]. Las alteraciones epigenéticas pueden estar influidas por factores medioambientales, como la dieta, la exposición a toxinas, el estrés y el estilo de vida, así como por factores genéticos.

4/ Deterioro de la homeostasis de las proteínas.

La calidad y la regulación de las proteínas en las células sufren una disrupción con la edad, que puede llevar a una acumulación de proteínas mal plegadas o acumuladas, como sucede en las enfermedades neurodegenerativas.

5/ Regulación alterada de los nutrientes.

Los cambios en las vías de señalización celular pueden perturbar la forma en la que el cuerpo usa los nutrientes. El cuerpo puede volverse resistente a la insulina, acumular grasa o desencadenar una inflamación crónica. Todo ello contribuye a las enfermedades relacionadas con la edad como la diabetes de tipo 2 y la obesidad.

6/ Disfunción mitocondrial.

Las mitocondrias son las "centrales energéticas" de las células. Con la edad, son menos eficientes, provocando así una mayor producción de radicales libres y reduciendo la producción de energía.

7/ Senescencia celular.

Con la edad, se acumulan las células senescentes. Estas son células "zombis". Han dejado de reproducirse pero saturan los tejidos, contribuyendo así a una inflamación crónica.

8/ Agotamiento de las células madre.

Con la edad, las células madre pierden su capacidad para renovarse y regenerar los tejidos.

9/ Comunicación intercelular deficiente.

Las señales de las células empiezan a ser menos eficaces con la edad, pudiendo perturbar la función de los órganos.

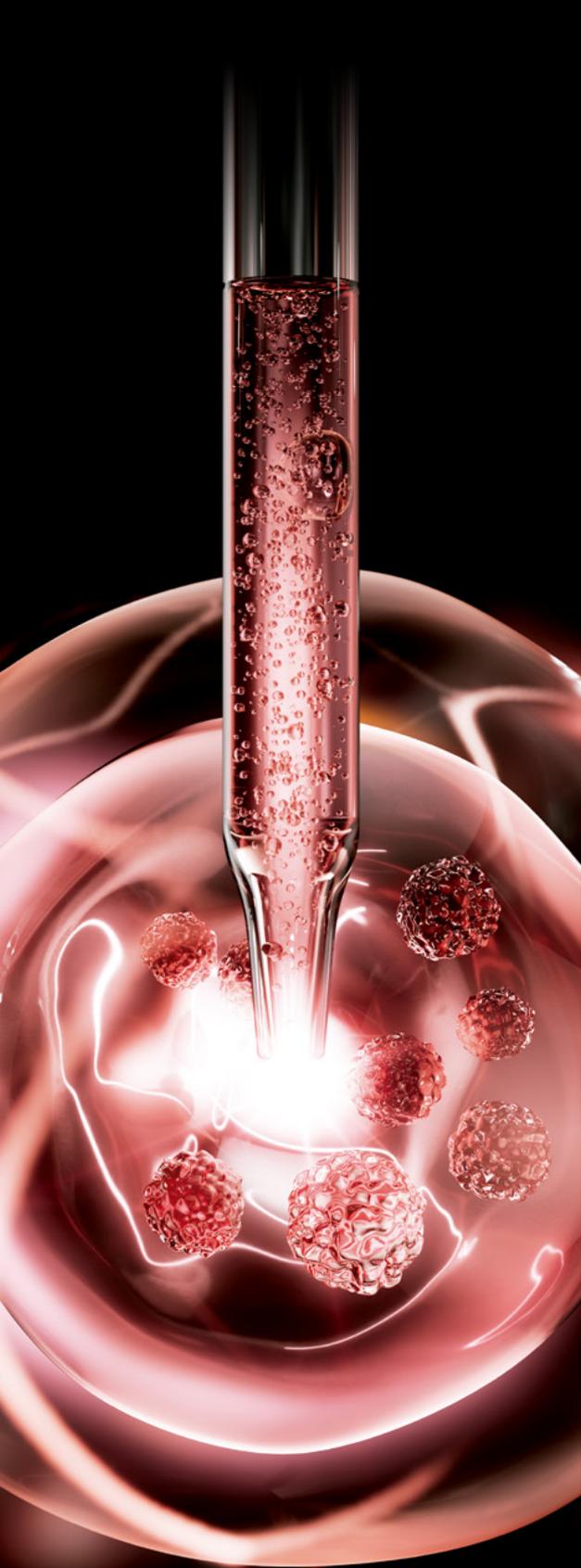


Los Laboratorios FILORGA se han centrado en 3 marcadores fisiológicos del envejecimiento para combatir el envejecimiento de la piel:

/ PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

/ HOMEOSTASIS DE PROTEÍNAS
[o proteostasis], que es el mantenimiento del equilibrio entre la síntesis de proteínas y la degradación

/ COMUNICACIÓN CELULAR



3

NCEF: LA NUEVA TECNOLOGÍA

1/ INGREDIENTES

Para funcionar correctamente y seguir trabajando con el metabolismo, nuestras células necesitan unir un cierto número de moléculas. Igual que nos aseguramos de ingerir los nutrientes adecuados para que nuestro cuerpo funcione, a nivel celular se usa el mismo principio. El metabolismo celular es el conjunto de reacciones químicas que se producen dentro de las células para transformar los nutrientes en la energía y los recursos que necesitan las células para crecer, mantenerse y funcionar. Estas reacciones químicas son esenciales para producir energía, construir nuevas estructuras celulares, eliminar residuos y mantener la homeostasis interna de las células

La nueva tecnología NCEF incorpora **10 ingredientes esenciales** para el metabolismo celular:

- / **3 AMINOÁCIDOS:** arginina, glicina y taurina;
- / **1 ANTIOXIDANTE:** ergotioneína;
- / **2 MINERALES:** PCA sódico y sulfato de magnesio;
- / **2 VITAMINAS:** vitamina B3 [niacinamida] y vitamina E [α-tocoferol];
- / **1 COENZIMA:** NAD [Dinucleótido de Nicotinamida Adenina];
- / **1 ÁCIDO HIALURÓNICO DE BAJO PESO** molecular.

1.1 Aminoácidos

NCEF contiene 3 aminoácidos: arginina, glicina y taurina [Figura 2]. Los aminoácidos son los bloques que construyen las proteínas. Encajan entre sí como un collar de perlas para formar las proteínas. Las proteínas desempeñan varias funciones: proteínas de defensa como por ejemplo los anticuerpos, las proteínas que ayudan a desencadenar reacciones, es decir las enzimas, proteínas estructurales, proteínas de señalización, proteínas transportadoras, proteínas motoras que se encuentran en los músculos, etc.

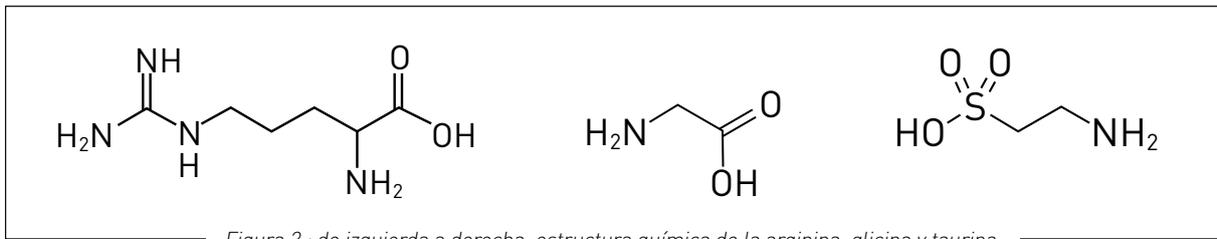


Figura 2 : de izquierda a derecha, estructura química de la arginina, glicina y taurina.

LA ARGININA es un aminoácido fundamental para la síntesis de colágeno, una proteína estructural que asegura la firmeza de la piel. La arginina también es un precursor del óxido nítrico [NO], una molécula que ayuda a dilatar los vasos sanguíneos y a mejorar la circulación. Una buena circulación sanguínea es importante para llevar nutrientes y oxígeno a las células de la piel. Asimismo, la arginina es un agente hidratante que forma parte de los NMF [Natural Moisturizing Factors. Factores Hidratantes Naturales], una mezcla de moléculas humectantes que se encuentra en la capa córnea de la piel.^[2]

LA GLICINA es uno de los principales componentes de las fibras de colágeno. Representa alrededor de un tercio de los aminoácidos presentes en las fibras de colágeno. Esta abundancia de glicina es crucial para la estructura característica del colágeno, ya que permite la formación de la triple hélice característica de esta proteína.^[3] También se encuentra en la composición de los NMF. La glicina es un precursor del glutatión, un potente antioxidante natural.

LA TAURINA es un derivado de la cisteína, un aminoácido que contiene azufre. La taurina actúa como un elemento hidratante, aporta protección antioxidante, ayuda a mantener la barrera de la piel y protege contra la inflamación.

1.2 Antioxidantes

Los antioxidantes combaten los radicales libres, componentes tóxicos que causan estrés oxidativo a las células. Factores externos como la contaminación, el tabaco, los rayos UV, la dieta y el estrés aumentan la cantidad de radicales libres. Un exceso de radicales libres provoca el estrés oxidativo de las células. Oxidan los componentes celulares [proteínas, lípidos de la membrana, ADN] y dañan las células.



Figura 3: Cornezuelo de centeno. Fuente: Stiller Beobachter de Ansbach, Germany — ergot, CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=75493166>

LA ERGOTIONEINA es un aminoácido derivado de la histidina. Fue identificado por primera vez en 1909 en el cornezuelo de centeno, un hongo parásito [Figura 3]. Esta molécula posee 2 grupos funcionales: 1 grupo para transportar los ácidos grasos a las mitocondrias y estimular la producción de ATP, y 1 grupo antioxidante [Figura 4]. La ergotioneína que se utiliza es de origen vegetal, se produce a partir de la biofermentación de la glucosa vegetal.

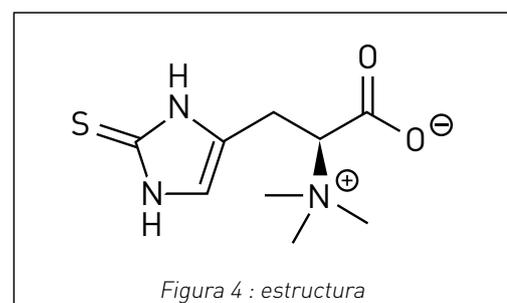


Figura 4 : estructura química de la ergotioneína

Diversos estudios han demostrado las propiedades antioxidantes de la ergotioneína sobre el anión superóxido O_2^{141} [Figura 5] reduce la expresión de la metaloproteinasa MMP-1 inducida por UV-A, una enzima responsable de la degradación del colágeno en los fibroblastos humanos. También reduce el nivel de TNF-alfa, un mediador de la inflamación, tras la irradiación de UV-B. Por lo tanto, la ergotioneína, protege la piel de los efectos de los rayos UV al neutralizar los radicales libres.

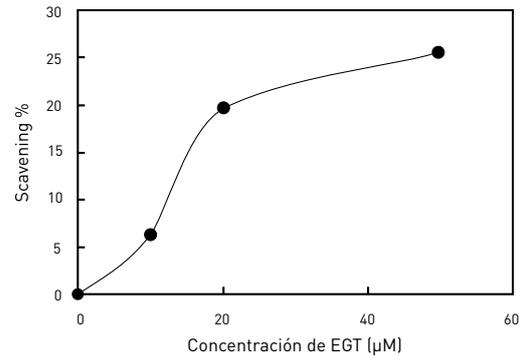


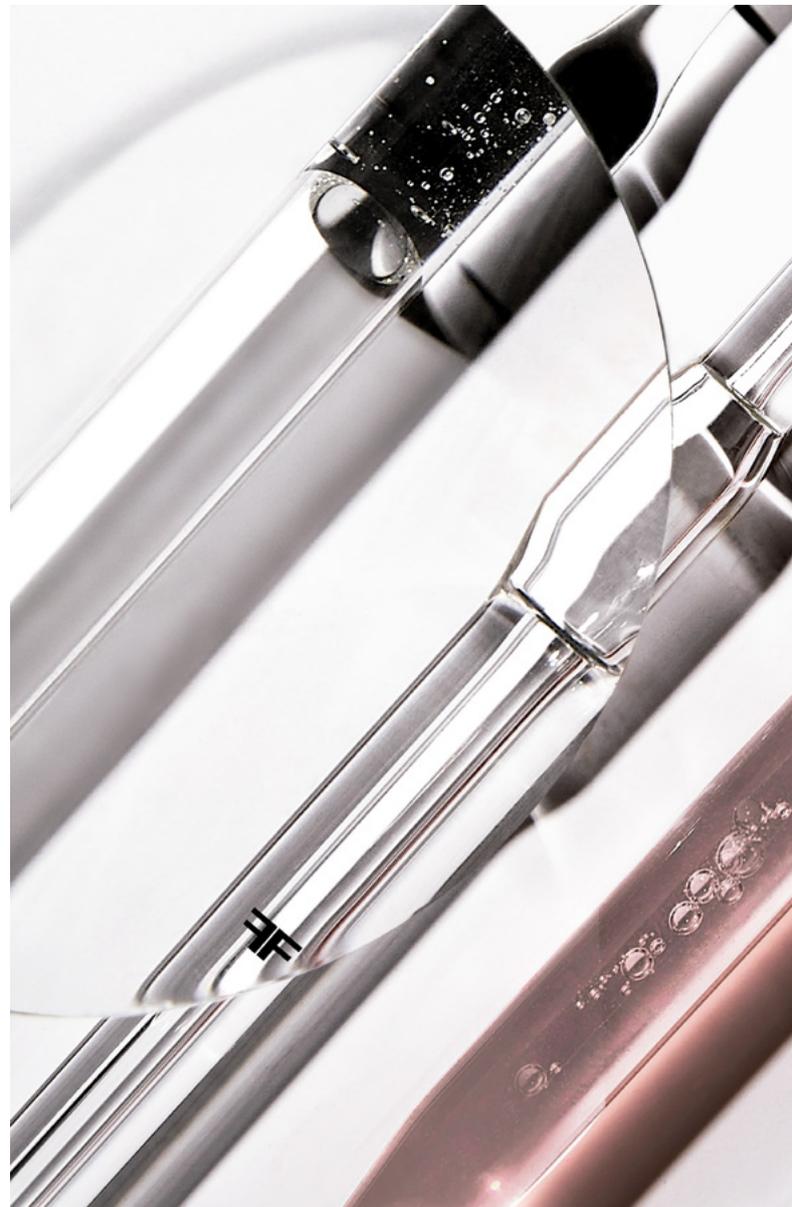
Figura 5: Eficacia de la ergotioneína para neutralizar el anión superóxido.
Fuente: Obayashi y J. Cosmet. Sci. 56:17, 2005

1.3 Minerales

Los minerales desempeñan distintas funciones fisiológicas esenciales. Pueden ser cofactores enzimáticos, es decir, ayudan a las reacciones enzimáticas o participan directamente en las reacciones químicas [degradación y transformación de los nutrientes, producción de energía, reparación, transmisión de información]. Algunos minerales intervienen en el transporte de sustancias a través de las membranas celulares. Por ejemplo, el sodio y el potasio desempeñan un papel crucial en la transmisión de mensajes nerviosos. Por último, intervienen en el equilibrio del agua en el cuerpo al regular la distribución de la misma.

PCA SÓDICO [carboxilato sódico de pirrolidona] es un compuesto derivado del aminoácido glutamina. Es un factor de hidratación natural que forma parte de los NMF de la piel. Atrae y retiene el agua, manteniendo así la piel hidratada. Al conseguir una hidratación óptima, el PCA de sodio refuerza la barrera de la piel y mejora su textura, aportándole flexibilidad y suavidad.

EL MAGNESIO es un cofactor enzimático esencial para la producción de energía. También desempeña un papel importante en la estabilización de las membranas celulares. Ayuda a mantener la integridad estructural de las células. El sulfato de magnesio ayuda a reducir la inflamación^[6].



La vitamina E tiene la capacidad de capturar y estabilizar el electrón desapareado en los radicales libres, según la reacción: $\text{TOCOFEROL-OH} + \text{LOO}\cdot \rightarrow \text{TOCOFEROL-O}\cdot + \text{LOOH}$ [$\text{LOO}\cdot$: radical libre de lípidos].

El tocoferol portador de un radical puede reaccionar con un nuevo radical para formar especies neutras.

Los antioxidantes de bajo peso molecular forman una red antioxidante al reaccionar entre sí ^[12]. Una especie reactiva de oxígeno que se ha formado en la zona lipofílica de la célula es reducida por el tocoferol de las membranas, dando lugar a la formación del radical tocoferoxilo [la forma oxidada del tocoferol]. Este radical puede ser reducido directamente por otro antioxidante liposoluble de bajo peso molecular, el ubiquinol. También puede ser reducido por el ácido ascórbico [vitamina C]. La forma oxidada, dehidroascorbato, puede ser reconvertida por el glutatión y finalmente por NADPH [Figura 8].

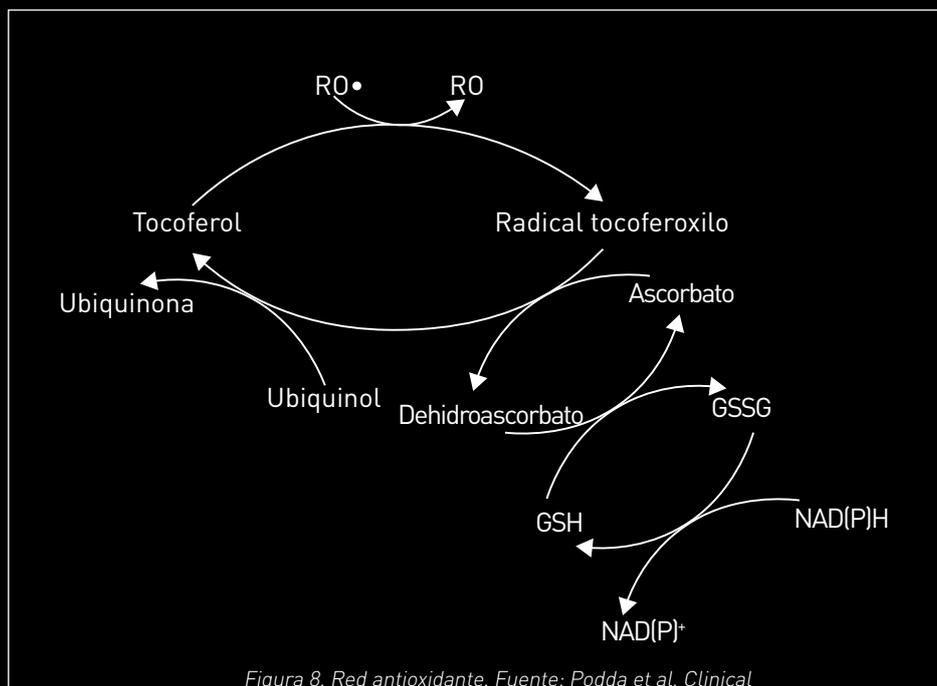


Figura 8. Red antioxidante. Fuente: Podda et al. *Clinical and experimental dermatology*, 26^[7], pp.578-582, 2001

1.5 Coenzima

Una coenzima es una molécula orgánica no proteica que muy a menudo es necesaria para la actividad enzimática en las reacciones bioquímicas del metabolismo celular. Las coenzimas actúan uniéndose temporalmente a la enzima, permitiéndole así catalizar la reacción química de una manera eficiente.

NAD [Nicotinamida Adenina Dinucleótido] es una coenzima que desempeña un papel fundamental en las reacciones celulares metabólicas. Es clave para la producción de energía, la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, la detoxificación, la regeneración de los antioxidantes y la regulación de la señalización celular.

1.6 Ácido hialurónico de bajo peso molecular

EL ÁCIDO HIALURÓNICO DE BAJO PESO MOLECULAR¹ es un ácido hialurónico de cadena corta. Por su pequeño tamaño, puede penetrar fácilmente en las capas más profundas de la piel, yendo directamente a la dermis. Retiene agua en la piel y así aporta un efecto hidratante^[13]. El ácido hialurónico en el complejo NCEF tiene un peso molecular de 20-50 kDa.

El ácido hialurónico de bajo peso molecular también tiene propiedades regenerativas. Estimula la proliferación de las células y la producción endógena de

ácido hialurónico y colágeno. La vida media del ácido hialurónico en la piel es de 24 horas. Por lo tanto hay que renovarlo constantemente. Cuando el ácido hialurónico se descompone en la piel, sus fragmentos indican a las células que necesitan reproducirlo. El ácido hialurónico de bajo peso molecular imita este mecanismo y refuerza la producción de ácido hialurónico.

El ácido hialurónico que usan los Laboratorios FILORGA es de origen natural, obtenido por biofermentación.

2/ TECNOLOGÍA DE ENCAPSULACIÓN

La piel es una barrera semipermeable. Para optimizar la biodisponibilidad de los activos en la piel, una estrategia es usar medios de transporte a través de la encapsulación. El sistema de encapsulación consiste en encerrar moléculas dentro de vesículas artificiales, sobre todo liposomas. Los liposomas son un tipo de vesículas formado por bicapas lipídicas. Su estructura es muy similar a la de las membranas de las células, lo que les permite fusionarse con ellas y así liberar los activos que contienen.

Para crear los liposomas, se forman esferas usando moléculas de naturaleza anfifílica, es decir, un extremo de la molécula es hidrófilo [atrae agua] y el otro es hidrófobo [repele el agua y atrae la grasa]. Las moléculas se unen espontáneamente para formar vesículas multilamelares, es decir, forman distintas capas. Los activos hidrosolubles quedan atrapadas en las capas acuosas, mientras que los activos liposolubles quedan atrapadas en las capas oleosas [Figura 9]. Una vez que las sustancias activas están en la vesícula, ya está "cargada" y lista para ser distribuida.

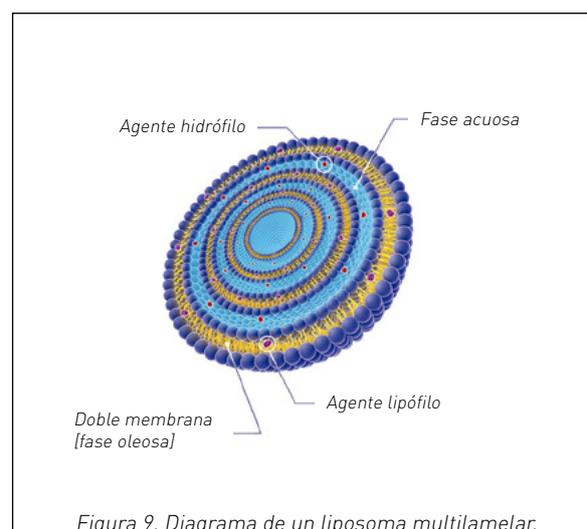


Figura 9. Diagrama de un liposoma multilamelar.
Diagrama solo para uso interno.

¹ El ácido hialurónico se considera de bajo peso molecular cuando su peso molecular es menor o igual a 100 kDa. El ácido hialurónico se considera de alto peso molecular cuando su peso molecular es mayor o igual a 1000 kDa.

LA ENCAPSULACIÓN TIENE UNA SERIE DE VENTAJAS:

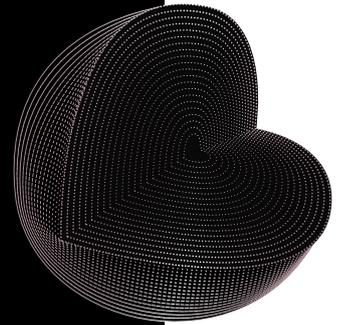
**AL MEJORAR LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS ACTIVOS
AUMENTA SU EFECTIVIDAD**

**USA MENOS INGREDIENTES PORQUE AUMENTA
SU BIODISPONIBILIDAD**

SOLUBILIZA INGREDIENTES DIFÍCILES DE SOLUBILIZAR

REDUCE EL RIESGO DE ENROJECIMIENTO

PROTEGE Y ESTABILIZA LOS INGREDIENTES



La tecnología previa de encapsulación de NCEF se basaba en liposomas compuestos de fosfolípidos. Desde su invención, han surgido nuevas generaciones de tecnología de encapsulación. Los liposomas compuestos de fosfolípidos tienen ciertas limitaciones. Requieren mucha energía para producir las esferas y con el tiempo pueden volverse inestables, liberando los activos en la fórmula.

Los ingredientes en el nuevo complejo NCEF están encapsulados en vesículas multilamelares de origen natural, compuestas de ésteres de ácidos grasos [poligliceril-10 dioleato y poligliceril-10 dipalmitato] [Figura 10]. Esta nueva composición hace posible que se formen vesículas más estables en el tiempo. Cuando entran en contacto con la piel, se fusionan con las membranas de las células y liberan los activos en la piel. Las vesículas del nuevo NCEF tienen un diámetro de entre 1 y 5 μm .

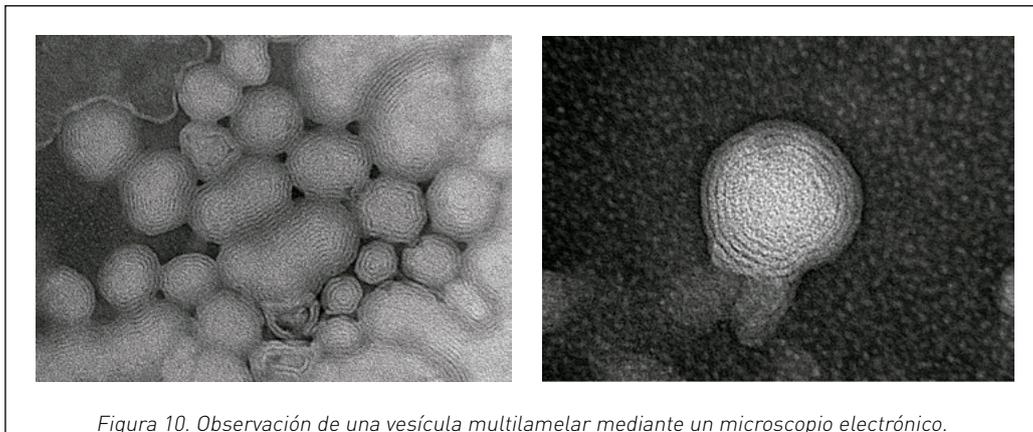


Figura 10. Observación de una vesícula multilamellar mediante un microscopio electrónico. Izda: x 50.000, dcha: x 100.000.

Se ha hecho un test para comparar la penetración de la arginina en la piel con el sistema de encapsulación y sin él. Los resultados se obtuvieron mediante espectrometría de masas. La nueva tecnología de encapsulación promueve una difusión más profunda en la epidermis y en la dermis superior [Figura 11].

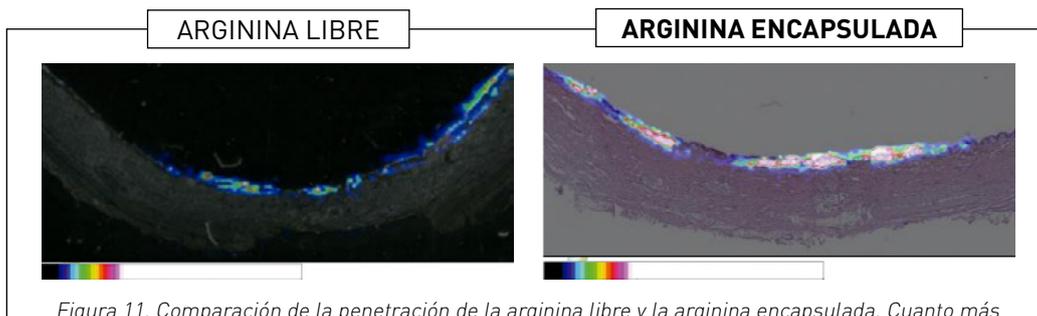


Figura 11. Comparación de la penetración de la arginina libre y la arginina encapsulada. Cuanto más azul es el color, menos penetra la molécula; cuanto más rosa es el color, más penetra la molécula.

3/ RESULTADOS EN TÉRMINOS DE EFICACIA

La eficacia de la nueva tecnología **NCEF** se evaluó en comparación con el anterior NCEF en un estudio ex vivo [Figura 12]. Los tejidos fueron tratados a diario durante 5 días y analizados tras 7 días.

Se estudiaron las proteínas clave en la matriz extracelular y en la función barrera:

- / La longitud de las fibras de elastina [una proteína esencial para la elasticidad de la piel]
- / La cantidad de colágeno [una proteína esencial para la firmeza de la piel]
- / La cantidad de loricrina [una proteína clave para la función barrera de la piel]

La nueva tecnología NCEF ha mostrado un aumento significativo de la longitud de las fibras de elastina y de la cantidad de colágeno y loricrina.

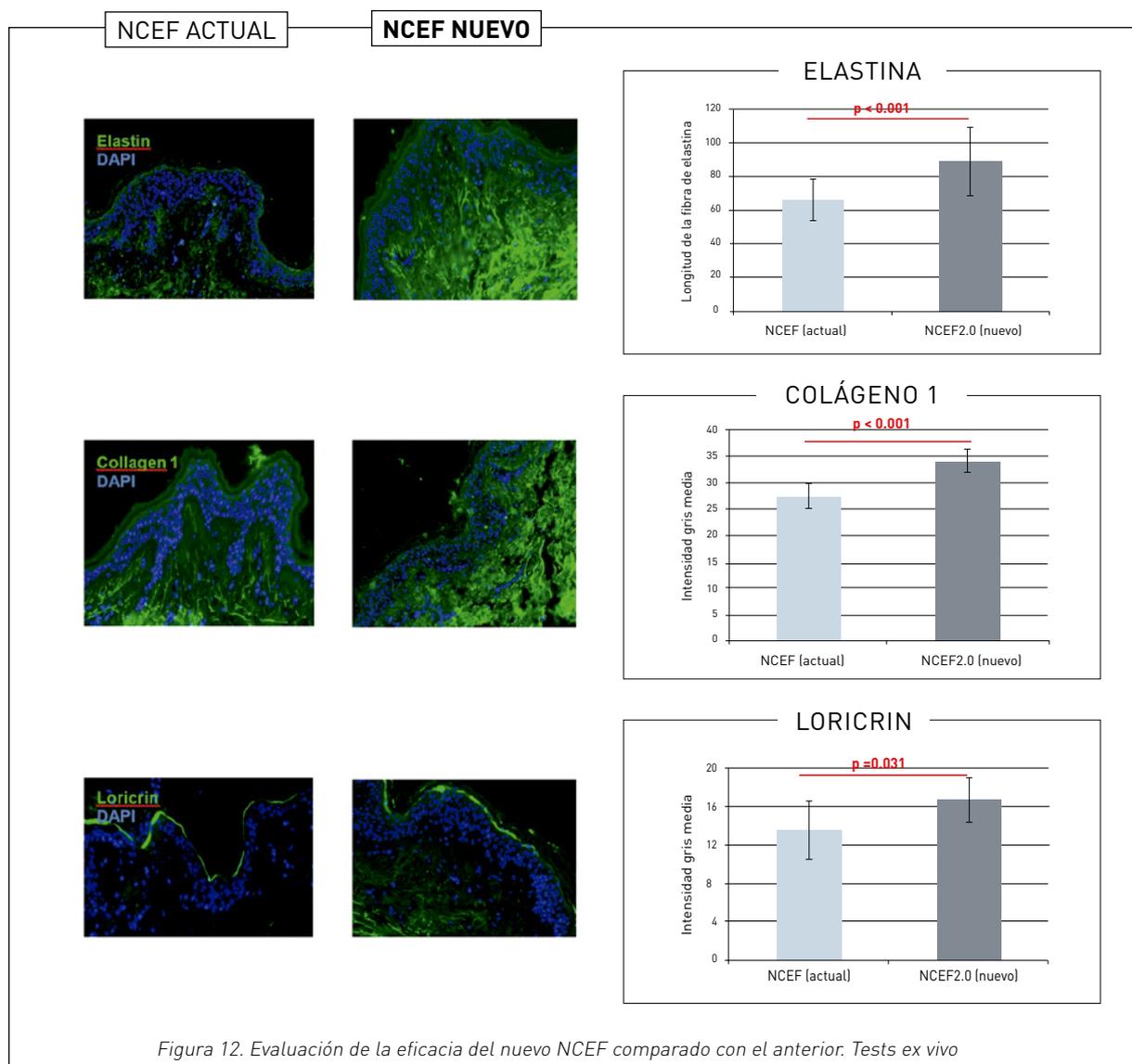


Figura 12. Evaluación de la eficacia del nuevo NCEF comparado con el anterior. Tests ex vivo en explantes de piel humana de una mujer de 48 años de origen caucásico, fototipo Fitzpatrick. De arriba a abajo: verde: elastina, colágeno, loricrina; azul: núcleos celulares.

El ATP es una molécula que se usa como moneda de negociación para producir energía dentro de las células. Es necesaria para las reacciones químicas metabólicas. La concentración de ATP [adenosín trifosfato] se midió *in vitro* en una epidermis humana reconstruida [EpiDerm] [Figura 13].

NCEF incrementa la concentración de ATP.

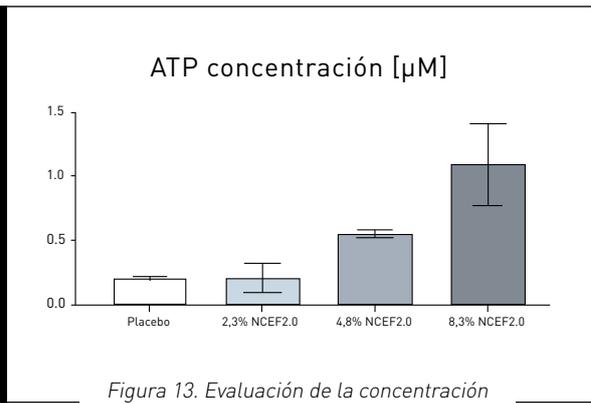


Figura 13. Evaluación de la concentración de ATP en presencia de NCEF.

La eficacia antioxidante también se evaluó mediante dos pruebas [Figura 14]:

/ Un test *in vitro* en epidermis humana reconstruida epidermis humana r[EpiDerm] que midió la expresión del gen NRF2 mediante qRT PCR. El gen NRF2 codifica el factor de transcripción Nrf2 [factor eritroide 2], un regulador clave del sistema de defensa antioxidante celular. Regula la expresión de las enzimas antioxidantes.

/ Un test *in tubo* que mide la capacidad de NCEF para inhibir los radicales libres [en este caso, peróxido de hidrógeno]. Los niveles de peróxido de hidrógeno se midieron con la adición de sérum y sin ella.

Los tests mostraron que NCEF ofrecía una protección antioxidante al aumentar la expresión del gen NRF2 implicado en la respuesta antioxidante y en la neutralización de los radicales libres.

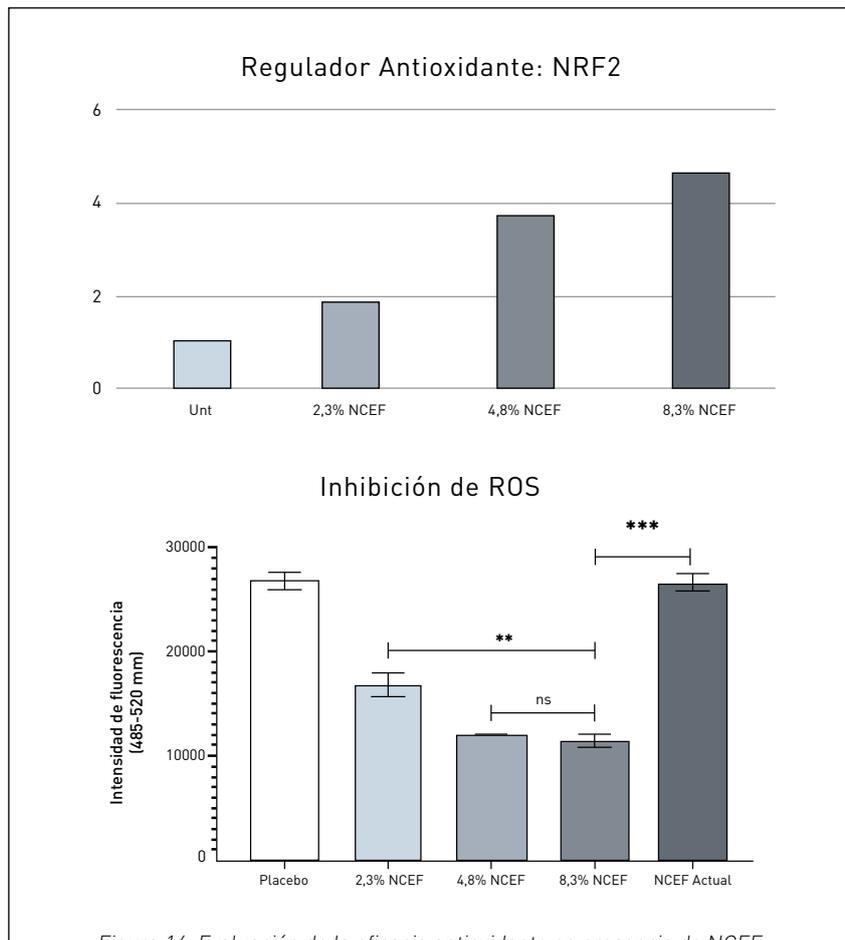


Figura 14. Evaluación de la eficacia antioxidante en presencia de NCEF.

4 NCEF-REVITALIZE SÉRUM

1/ LA FÓRMULA

La fórmula de **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** contiene una combinación de activos:

- / El complejo de ingredientes revitalizantes **NCEF**
- / Extracto regenerador de fermento marino
- / Ácido hialurónico de alto peso molecular, hidratante y protector

Cabe notar que se ha demostrado la eficacia clínica de la concentración de todos los activos que han sido incorporados.

NCEF-REVITALIZE SÉRUM tiene una consistencia firme, de alta absorción. Su acabado es suave y luminoso, sin efecto graso o pegajoso. El producto se caracteriza por la exclusiva firma olfativa de FILORGA con bergamota, rosa y té verde.

La fórmula está compuesta por un 94% de ingredientes de origen natural [calculado según la norma ISO 16128].

1.1 Extracto de fermento marino

La fórmula incorpora un extracto de la bacteria marina *Pseudoalteromonas*, descubierta en los mares nórdicos. Mediante un proceso de biofermentación se obtiene un extracto rico en proteínas y exopolisacáridos.

Este extracto marino aumenta la síntesis de desmogleína-3, una proteína constituyente de los desmosomas, las uniones entre células de la epidermis. Incrementa la síntesis de colágeno de tipo I, el colágeno más abundante en la dermis, de colágeno de tipo III y de colágeno de tipo IV, que forma redes en la unión de las dermis y la epidermis. Asimismo aumenta la síntesis de elastina y ácido hialurónico.

Este activo refuerza la adhesión de las células y la integridad estructural de la piel. Permite a las células de la epidermis adherirse mejor entre ellas, y a las células de la dermis adherirse mejor a su matriz. La adhesión celular es un parámetro esencial para el correcto funcionamiento de las células. Las células que se adhieren bien con otras serán más funcionales y podrán dividirse más.

Se realizó un estudio de migración de las células *in vitro*. Se hizo un corte en una muestra de queratinocito. Unas horas después del corte, los queratinocitos migraron para cerrar la herida y reconstituir el tejido [Figura 15]. Esto demuestra que se produjo la regeneración.

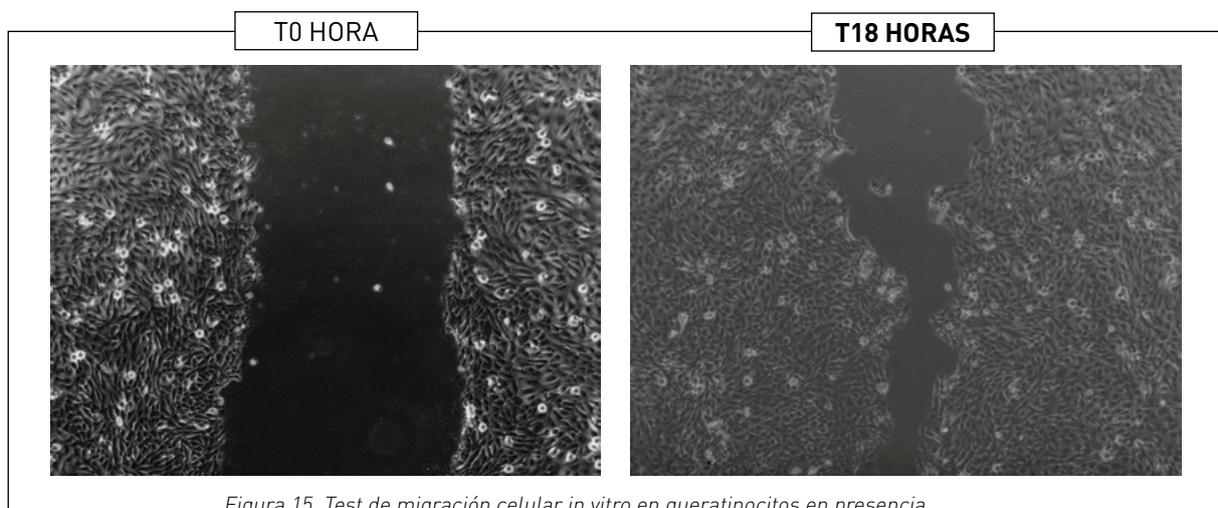


Figura 15. Test de migración celular *in vitro* en queratinocitos en presencia de extracto de *Pseudoalteromonas*.

Se hizo *ex vivo*, en un explante de piel humana, un marcaje de desmogleína, un marcador de cohesión celular [Figura 16]. La desmogleína es una proteína que se encuentra en los desmosomas. Los desmosomas son uniones "de anclaje" que unen las células de la epidermis para formar una barrera. Tras la aplicación del activo, se observó un aumento de la desmogleína en la piel, lo que significa un aumento en la adhesión de las células.

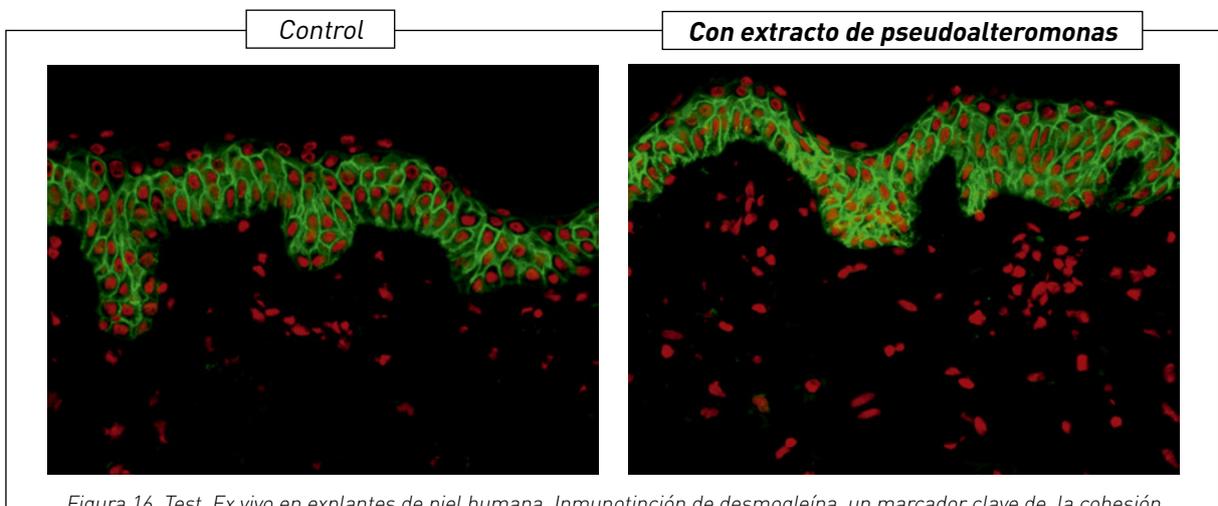


Figura 16. Test *Ex vivo* en explantes de piel humana. Inmunotinción de desmogleína, un marcador clave de la cohesión de las células, en presencia de extracto de *Pseudoalteromonas*. Verde: desmogleína, rojo: núcleo de la célula.

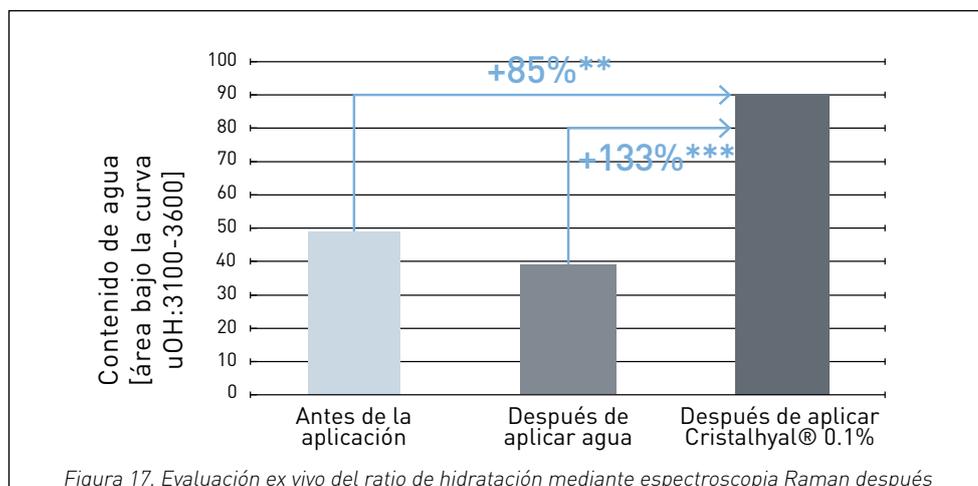
1.2 Ácido hialurónico de alto peso molecular

El ácido hialurónico de alto peso molecular es una molécula grande que no penetra en la piel sino que permanece en la superficie de ésta, formando una película de protección no oclusiva que previene la deshidratación y refuerza la función barrera. Previene la TEWL [Pérdida de agua transepidérmica] e incrementa de forma significativa la cantidad de agua en la piel [Figura 17]. El tamaño del ácido hialurónico de alto peso molecular en **NCEF-REVITALIZE** va de 1 a 1,4 MDa.

El ácido hialurónico que usa FILORGA es de origen natural y se obtiene por biofermentación de salvado

de trigo, un coproducto resultante del proceso para convertir el trigo en harina.

El salvado de trigo, rico en glucosa y péptidos, es un medio nutritivo para las bacterias del ácido láctico. Estas bacterias producen y secretan de forma natural ácido hialurónico para construir su muro celular y usarlo como "escudo" para protegerse contra las agresiones externas. Luego se hace la purificación y la precipitación. El ácido hialurónico resultante tiene una estructura idéntica a la del ácido hialurónico presente en la piel.



La evaluación clínica de 24 voluntarios demostró un efecto hidratante durante 24 horas después de aplicar una crema que contenía 0,1% de ácido hialurónico de alto peso molecular.

2/ EFICACIA DE LOS RESULTADOS

Para evaluar la eficacia de **NCEF-REVITALIZE SÉRUM**, se han llevado a cabo numerosos estudios:

- / Tests *in vitro* y *ex vivo* para estudiar su mecanismo de acción.
- / Un estudio clínico para evaluar los beneficios en la piel.
- / Un estudio para evaluar la eficacia del sérum en comparación y en combinación con un protocolo de mesoterapia.



2.1 Tests *in vitro* y *ex vivo*

El modo de actuación de **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** ha sido comprobado de varias maneras [Tabla 1].

Se demostró que **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** refuerza **la integridad de la matriz extracelular y la función barrera, mejora la elasticidad de la piel, estimula la vitalidad celular y aumenta la protección antioxidante.**

BENEFICIO	TEST	MODELO	RESULTADO
Matriz extracelular	Expresión de los genes de la matriz extracelular [colágeno VII, lumican, tenascin C]	<i>In vitro</i> [epidermis humana multicapa y dermis EpiDermFT]	Incremento vs. piel sin tratar
Barrera cutánea	Expresión de loricrina	<i>In vitro</i> [epidermis humana EpiDerm]	Incremento vs. piel sin tratar
	Expresión de la función barrera [AQP3, IVL, KLK7, TGM1]	<i>In vitro</i> [epidermis humana EpiDerm]	Incremento vs. piel sin tratar
Elasticidad	Longitud fibras de elastina	<i>Ex vivo</i> [explantes de piel humana, donante mujer, 63 años, caucásica, fototipo Fitzpatrick II, tratada a diario durante 7 días]	Incremento vs. piel sin tratar
Vitalidad	Expresión de los genes del factor de crecimiento [HBEGF, TGFB1, TGFB2, VEGFA]	<i>In vitro</i> [epidermis humana EpiDerm]	Incremento vs. piel sin tratar
	Expresión del gen transportador de glucosa [SLC2A1]	<i>Ex vivo</i> [explantes de piel humana, donante mujer, 63 años, caucásica, fototipo Fitzpatrick II, tratada a diario durante 7 días]	Incremento vs. piel sin tratar
Antioxidante	Inhibición de radicales libres [peróxido de hidrógeno]	<i>In tubo</i>	Incremento de la protección antioxidante comparado con el grupo de control

Tabla 1: Resultados *in vitro* y *ex vivo* tests realizados a NCEF-REVITALIZE sérum.

Colágeno VII: proteína involucrada en la cohesión entre la epidermis y la dermis.

Lumicari: proteoglicano que regula la unión de las fibras de colágeno.

Tenascina C: glicoproteína involucrada en la proliferación de las células y en su migración.

Loricrina: proteína involucrada en la función barrera.

AQP3: Aquaporina 3, proteína que transporta el agua

IVL: Involucrina, proteína involucrada en el proceso de corneificación.

KLK7: Peptidasa 7 relacionada con la calicreína, es una enzima involucrada en la descamación, que divide las proteínas en los corneodesmosomas que unen el estrato córneo de las células.

TGM1: Proteína-glutamina gamma-glutamyltransferasa K, codifica para una enzima transglutaminasa involucrada en el proceso de corneificación.

Elastina: proteína clave involucrada en la elasticidad de la piel.
HBEGF: Factor de crecimiento similar al EGF ligado a la heparina que interviene en los procesos de diferenciación celular y cicatrización de heridas.

TGFB1 y TGFB2: Factor de Crecimiento Transformante Beta 1 y 2 involucrados en la diferenciación de las células y en los procesos de cicatrización de heridas.

VEGFA: Factor A de crecimiento endotelial vascular involucrado en la angiogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos.

SLC2A1: familia 2 de transportadores de solutos, transporte facilitado de glucosa miembro 1, codifica para un transportador de glucosa, fuente de energía para las células.

2.2 Estudio clínico

Se llevó a cabo un estudio clínico de 28 días controlado dermatológicamente, para evaluar la eficacia de **NCEF-REVITALIZE SÉRUM**.

El grupo de voluntarios estaba formado por 32 mujeres de entre 40 y 65 años [media de edad: 59], con un fototipo Fitzpatrick II a III. Estaban representados todos los tipos de piel, con un 50% de pieles sensibles. El sérum se aplicó dos veces al día, mañana y noche, en rostro y cuello.

La eficacia sobre las arrugas profundas de la zona periorbital, la uniformidad del cutis y la luminosidad fueron evaluados mediante puntuación clínica. Los rojeces de la piel y la superficie de las arrugas se evaluaron mediante análisis de imágenes [Figura 18]. La firmeza de la piel se evaluó mediante cutometría. [Tabla 2]. Se entregó un autocuestionario de evaluación a las voluntarias del grupo de estudio.

EN CONCLUSIÓN:

/ Se observó una **significativa reducción en la profundidad y en la superficie de las arrugas y los rojeces de la zona periorbital tras 28 días** de aplicación.

/ Se observó un **significativo aumento en uniformidad y firmeza** tan solo después de **7 días**.

/ Se observó un **significativo aumento en uniformidad, luminosidad y firmeza** después de **28 días**.

/ Tras 7 días, el 91 % de las mujeres encontraron más lisa la textura de su piel y con mucha más vitalidad. El **94% observó que el sérum tiene un efecto revitalizante**.

/ Tras 28 días, el **94% observó su piel más lisa y más tonificada** y el 91 % su piel más bonita.

Parámetro	Método	7 días	28 días
Profundidad de las arrugas periorbitales	Puntuación clínica	ns	-8.5%***
Tez uniforme	Puntuación clínica	+7.6%***	+12.9%***
Tez luminosa	Puntuación clínica	ns	+7.2%*
Rojeces	Puntuación clínica	ns	-5.9%***
Superficie de las arrugas periorbitales	Puntuación clínica	ns	-9%***
Firmeza	Cutometría	+5.6%*	+7.3%*

Tabla 2: Eficacia de los resultados de NCEF-REVITALIZE SÉRUM en parámetros de calidad de la piel. % significa la diferencia relativa comparada con el día 0. ns: no diferencia significativa. *p<0.05; ***p<0.001 comparada con el día D0.



Figura 18. Fotografías del estudio clínico antes y después de la aplicación dos veces al día de NCEF-REVITALIZE SÉRUM. Más luminosidad y uniformidad en el tono de la piel. Fotos estandarizadas.

2.3 Estudio comparativo vs. inyecciones de mesoterapia

Se llevó a cabo un estudio clínico de 9 semanas para comparar la eficacia de **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** en combinación con un protocolo de mesoterapia.

Para ello, se formaron 3 grupos de 25 mujeres cada uno:

- / **Grupo 1:** protocolo de mesoterapia, manteniendo su rutina habitual de cuidado de la piel.
- / **Grupo 2:** protocolo de mesoterapia + uso de NCEF-REVITALIZE SÉRUM dos veces al día, sin otros productos.
- / **Grupo 3:** uso de NCEF-REVITALIZE SÉRUM dos veces al día.

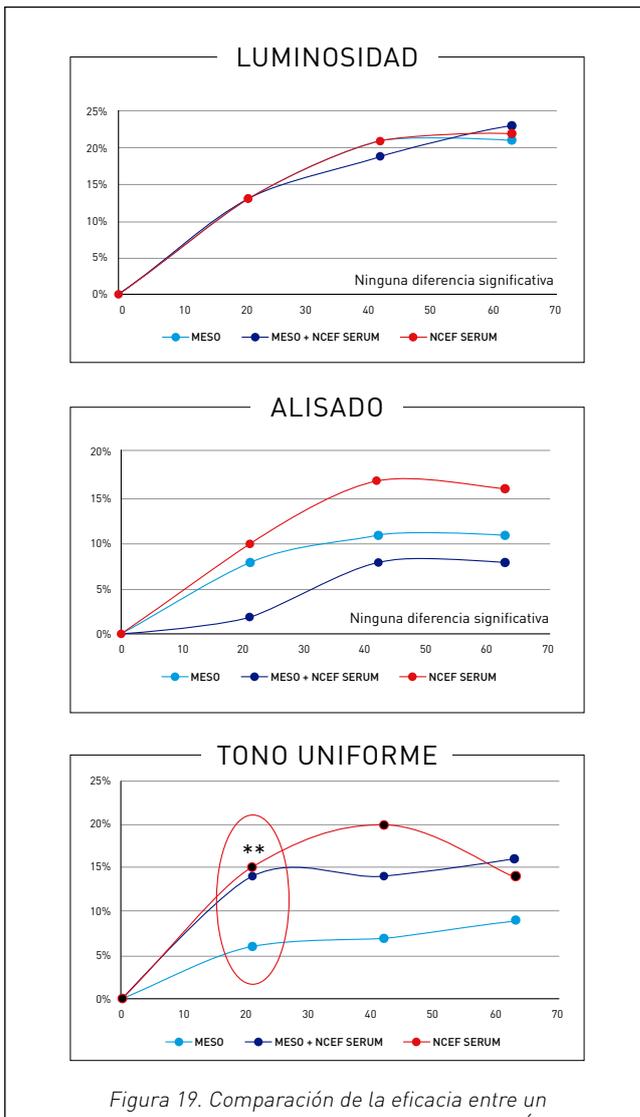
Las características de las voluntarias del estudio clínico eran las siguientes:

- / Mujeres caucásicas
- / Fototipo I a IV
- / Edad 35 a 65
- / Todos los tipos de piel
- / Tez apagada, líneas finas/arrugas, piel deshidratada

El protocolo de mesoterapia consistió en 3 inyecciones, una cada 3 semanas [Días 0, 21 y 42], durante 9 semanas. Se evaluó la eficacia sobre la **luminosidad, la textura y la uniformidad de la piel** mediante puntuación clínica [Figura 19]. **La firmeza de la piel y el tono** fueron evaluados mediante medición instrumental [Tablas 3 y 4]. Se distribuyó un cuestionario de autoevaluación entre las voluntarias del estudio [Figura 20].

EN CONCLUSIÓN:

- / **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** es tan efectivo como el protocolo de mesoterapia para mejorar la luminosidad, la textura, uniformidad del tono y la firmeza de la piel, en todas las etapas de medición del estudio.
- / Tras 3 semanas de uso, **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** fue más eficaz que la mesoterapia para mejorar la uniformidad del tono de la piel.
- / La combinación de mesoterapia con **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** es más eficaz para mejorar la firmeza que el protocolo de mesoterapia solo después de 9 semanas, demostrando un **efecto sinérgico**.
- / La combinación de mesoterapia con **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** proporciona mayor eficacia para la firmeza después de 6 semanas, comparada con la mesoterapia sola después de 9 semanas. El sérum puede aplazar la necesidad de una 3ª sesión de mesoterapia.
- / Después de 9 semanas, el 100% de las voluntarias del estudio clínico que usaron **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** solo o en combinación con mesoterapia declararon una mejoría en los parámetros de mejora de la piel [uniformidad del cutis, firmeza, luminosidad, textura].



Firmeza	NCEF-REVITALIZE SÉRUM		MESOTERAPIA
3 semanas	9%	= ns	9%
6 semanas	17%	= ns	23%
9 semanas	19%	= ns	29%

Tabla 3. Efectividad sobre la firmeza, % de diferencia media relativa respecto a D0. ns : no significando diferencia.

Firmeza	NCEF-REVITALIZE SÉRUM + MESOTERAPIA 9 semanas vs MESOTERAPIA 9 semanas	NCEF-REVITALIZE SÉRUM + MESOTERAPIA 6 semanas vs MESOTERAPIA 9 semanas
% mejoría	52%*** para NCEF-REVITALIZE SÉRUM + MESOTERAPIA	48%** para NCEF-REVITALIZE SÉRUM + MESOTERAPIA

Tabla 4. Comparación de la eficacia sobre la firmeza entre la combinación de NCEF-REVITALIZE SÉRUM + mesoterapia y solo mesoterapia. **p<0.01; ***p<0.001.

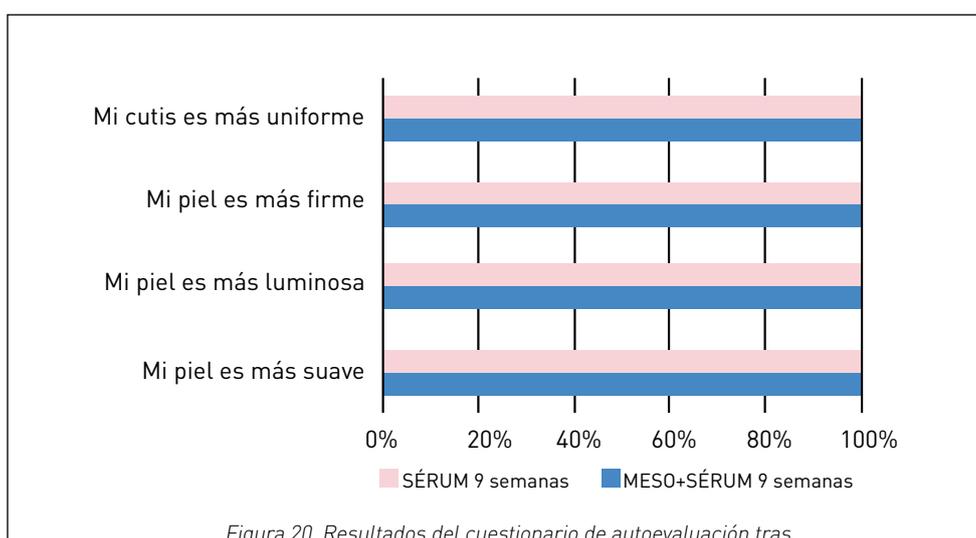


Figura 20. Resultados del cuestionario de autoevaluación tras 9 semanas. % de mujeres que observaron una mejoría.

3/ EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Se evaluó la tolerancia de **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** bajo control dermatológico. El dermatólogo consideró que la tolerancia era muy buena. El sérum es adecuado para pieles sensibles.

EN CONCLUSIÓN:

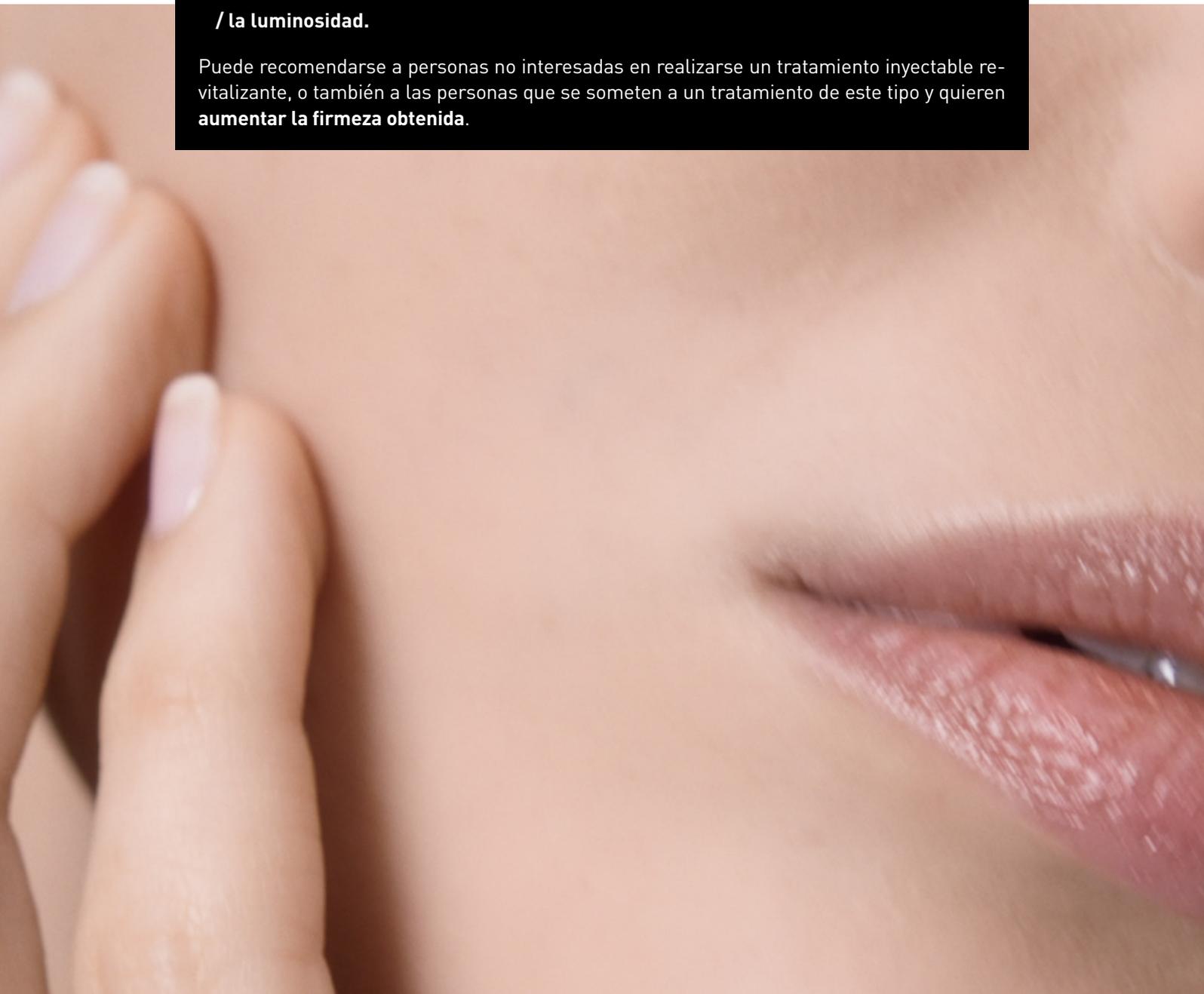
Los tests *In vitro* y *ex vivo* han demostrado que **NCEF-REVITALIZE SÉRUM:**

- / refuerza la integridad de la matriz extracelular;**
- / fortalece la función barrera;**
- / mejora la elasticidad de la piel;**
- / estimula la vitalidad celular;**
- / aumenta la protección antioxidante.**

El estudio clínico realizado sobre **NCEF-REVITALIZE SÉRUM** demostró su eficacia sobre:

- / las arrugas;**
- / la textura de la piel;**
- / el tono de la piel;**
- / la uniformidad de tono de la piel;**
- / la luminosidad.**

Puede recomendarse a personas no interesadas en realizarse un tratamiento inyectable revitalizante, o también a las personas que se someten a un tratamiento de este tipo y quieren **aumentar la firmeza obtenida.**





5

NCEF-REVITALIZE CREMA

1/ LA FÓRMULA

NCEF-REVITALIZE CREMA contiene una combinación de activos:

- / El nuevo complejo de ingredientes revitalizantes NCEF
- / Péptidos reafirmantes
- / Silicona alisadora
- / Extracto de flor de Orfeo

Cabe destacar que en la concentración se han incorporado todos los activos cuya eficacia clínica ha sido demostrada. La textura de **NCEF-REVITALIZE CREMA** es untuosa pero su efecto no es graso ni pegajoso. El producto tiene la característica firma olfativa exclusiva de Filorga, de bergamota, rosa y té verde.

La fórmula está compuesta por un 94% de ingredientes de origen natural [calculados según la norma ISO 16128].

1.1 Péptidos reafirmantes

La fórmula contiene un complejo de diferentes péptidos: acetil tetrapéptido-11, acetil tetrapéptido -9, tripéptido de palmitoilo-1 y tetrapéptido de palmitoilo-7.

Esos péptidos han demostrado que mejoran la densidad y la organización las fibras de colágeno en la dermis.

Los péptidos se obtienen de forma sintética y cumplen con 8 de 12 principios de química sostenible. Los péptidos se han acoplado a un grupo de ácido palmítico para optimizar su estabilidad y su biodisponibilidad.

1.2 Silicio alisador

La fórmula contiene manuronato de metilsilanol. Es un compuesto orgánico rico en silicio combinado con ácido algínico, un polisacárido extraído de algas marinas. El silicio es un oligoelemento esencial para el cuerpo. En la piel, el silicio participa sobre todo en la síntesis de colágeno. También ayuda a restaurar la comunicación entre los queratinocitos en la epidermis y los fibroblastos en la dermis. Ayuda a reducir la aparición de arrugas y mejora el tono de la piel.

1.3 Extracto de flor de Orfeo

NCEF-REVITALIZE CREMA contiene extracto de hoja *Haberlea rhodopensis*, una planta perenne endémica de las montañas de Bulgaria [Figura 21]. También llamada la "planta de la resurrección" o "Flor de Orfeo" por su capacidad para sobrevivir en condiciones extremas de sequía. Se ha usado tradicionalmente por sus propiedades rejuvenecedoras. Los estudios han demostrado que promueve los procesos naturales de reparación de los tejidos dañados.

La Flor de Orfeo es una planta silvestre muy difícil de cultivar ya que requiere condiciones muy específicas. El extracto de Flor de Orfeo se produce en Suiza, mediante agricultura de interior y tecnología LED para recrear las condiciones óptimas de cultivo y asegurar un abastecimiento sostenible a la planta.

Los tests *in vitro* del activo han demostrado su capacidad para regular mecanismos epigenéticos, reduciendo la metilación del ADN en la piel madura. *Ex vivo*, el activo restaura las proteínas alteradas por la edad. Aumenta la luminosidad de la piel y su elasticidad.



Figura 21. Fotografía de *Haberlea rhodopensis*.
Ghislain118 [AD] <http://www.fleurs-des-montagnes.net> :
CC BY-SA 3.0

2/ EFICACIA DE LOS RESULTADOS

2.1 Tests in vitro y ex vivo

La forma de actuar de **NCEF-REVITALIZE CREMA** ha sido testada de varias maneras [Tabla 5].

NCEF-REVITALIZE CREMA ha demostrado **que refuerza la integridad de la función barrera, mejora la elasticidad de la piel, estimula la vitalidad celular y aumenta la protección antioxidante.**

BENEFICIOS	TEST	MODELO	RESULTADO
Barrera Cutánea	Expresión de los genes involucrados en la función barrera [ELOVL1, IVL, KLK5, KLK7, TGM1]	<i>In vitro</i> [epidermis humana EpiDerm]	Aumento vs. piel sin tratar
Elasticidad	Longitud fibras de elastina	<i>Ex vivo</i> [explantes de piel humana donante: mujer, 43 años afroamericana, fototipo Fitzpatrick IV-V, tratada diariamente durante 7 días]	Aumento vs. piel sin tratar
Vitalidad	Expresión de los genes del factor de crecimiento [HBEGF, TGFB2, FGF2]	<i>Ex vivo</i> explantes de piel humana, donante: mujer, 43 años afroamericana, fototipo Fitzpatrick IV-V, tratada diariamente durante 7 días]	Aumento vs. piel sin tratar
Antioxidante	Inhibición de los radicales libres [peróxido de hidrógeno]	<i>In tubo</i>	Aumento protección antioxidante comparada con control

Tabla 5. Resultados de los tests in vitro y ex vivo realizados con NCEF-REVITALIZE CREMA.

ELOVL1: Proteína 1 de Elongación de Ácidos Grasos de Cadena Muy Larga, una enzima involucrada en la síntesis de ácidos grasos esenciales para la formación de las membranas celulares.

IVL: Involucrina, proteína involucrada en el proceso de corneificación.

KLK5 and KLK7: Peptidasa 5 y 7 relacionada con la calicreína, una enzima involucrada en la descamación, que escinde las proteínas en los corneodesmosomas que une el estrato córneo de las células.

TGM1: Proteína-glutamina gamma-glutamyltransferasa K, codifica una enzima transglutaminasa implicada en el proceso de corneificación.

Elastin: proteína clave involucrada en la elasticidad de la piel.

HBEGF: Factor de crecimiento similar al EGF ligado a la heparina que interviene en los procesos de diferenciación celular y cicatrización de heridas

TGFB2: Factor de crecimiento transformante beta 2, involucrado en la diferenciación de las células y en los procesos de cicatrización de heridas.

FGF2: Factor de crecimiento de fibroblastos 2, involucrado en la diferenciación de las células y en los procesos de cicatrización de heridas

2.2 Estudio clínico

Se llevó a cabo un estudio clínico controlado dermatológicamente durante 28 días para evaluar la eficacia de **NCEF- REVITALIZE CREMA**.

El grupo de voluntarios estaba compuesto por 30 mujeres de entre 40 y 65 años [media de edad: 56], con un fototipo Fitzpatrick I a IV. Estaban representados todos los tipos de piel, con un 57% de piel sensible. La crema se aplicó dos veces al día, mañana y tarde, en rostro y cuello.

Mediante puntuación clínica se evaluó la eficacia respecto a la luminosidad, la homogeneidad y la firmeza. La efectividad sobre las arrugas periorbitales se evaluó usando una impresión en silicona. El tono de la piel se evaluó mediante cutometría [Tabla 6]. Se distribuyó un cuestionario entre los voluntarios del estudio.

EN CONCLUSIÓN:

/ Se observó una **reducción significativa de las arrugas periorbitales** después de **28 días** de uso.

/ Se observó un **incremento significativo en la homogeneidad, luminosidad y firmeza** después de **28 días**.

/ Después de 7 días, el 100% de las mujeres observó su piel nutrida y **más elástica**. El 80% de las mujeres encontró su piel **más tonificada**.

/ Después de 28 días, el 87% de las mujeres observó su piel revitalizada y el 90% **más luminosa**.

Parámetro	Método	28 días
Luminosidad de la tez	Puntuación clínica [n=29]	+16%*
Uniformidad de la tez	Puntuación clínica [n=29]	+6%*
Firmeza	Puntuación clínica [n=29]	+9%*
Número de arrugas periorbitales	Impresión [n=26]	-20%*
Superficie de las arrugas periorbitales	Impresión [n=26]	-14%*
Longitud de las arrugas periorbitales	Impresión [n=26]	-18%*
Tono	Cutometría [n=30]	+14%*

Tabla 6. Eficacia de los resultados de NCEF-REVITALIZE crema en parámetros de calidad de la piel. % significa la diferencia relativa comparada con el día 0. *p<0.05 comparada con el día 0.

3/ EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Se evaluó la seguridad de **NCEF-REVITALIZE CREMA** mediante un control dermatológico. El dermatólogo consideró que la tolerancia era buena.

EN CONCLUSIÓN:

/ Los tests *In vitro* y *ex vivo* han demostrado que **NCEF-REVITALIZE CREMA** aumenta la protección antioxidante, mejora la elasticidad de la piel, refuerza la integridad de la función barrera y estimula la vitalidad celular.

/ Los estudios clínicos llevados a cabo con **NCEF-REVITALIZE CREMA** demostraron su eficacia con las arrugas, tonificando y reafirmando, y mejorando la uniformidad y la luminosidad.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6; 153[6]: 1194-217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

[2] Boireau-Adamezyk Ep Baillet-Guffroy Ap Stamatas GN. The stratum corneum water content and natural moisturization factor composition evolve with age and depend on body site. *Int J Dermatol*. 2021 Jul;60[7]:834-839. doi: 10.1111/ijd.15417. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33565637.

[3] Brodsky B, Persikov AV. Molecular structure of the collagen triple hélix. *Adv Protein Chem*. 2005;70:301-39. doi: 10.1016/S0065-3233[05]70009-7. PMID: 15837519.

[4] Obayashi Kp Kurihara Kp Okano Yp Masaki Hp Yarosh DB. L-Ergothioneine scavenges superoxide and singlet oxygen and suppresses TNF-alpha and MMP-1 expression in UV-irradiated human dermal fibroblasts. *J Cosmet Sci*. 2005 Jan-Feb;56[1]:17-27. PMID: 15744438.

[5] Veronese Np Pizzol Dp Smith Lp Domínguez LJP Barbagallo M. Effect of Magnésium Supplémentation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022 Feb 5;14[3]:679. doi:10.3390/nu14030679. PMID: 35277037; PMCID: PMC8838086.

[6] Wohlrab Jp Kreft D. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Piel Pharmacol Physiol*. 2014;27[6]:311-5. doi: 10.1159/000359974. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24993939.

[7] Shahmoradi Zp Irají Fp Siadat AHp Ghorbaini A. Comparison of topical 5% nicotinamid gel versus 2% clindamycin gel in the treatment of the mild-moderate acne vulgaris: A double-blinded randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2013 Feb;18[2]:115-7. PMID: 23914212; PMCID: PMC3724370.

[8] Tanno Op Ota Yp Kitamura Np Katsube Tp Inoue S. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br J Dermatol*. 2000 Sep;143[3]:524-31. doi: 10.1111/j.1365-2133.2000.03705.x. PMID: 10971326

[9] Hakozaiki Tp Minwalla Lp Zhuang Jp Chhoa Mp Matsubara Ap Miyamoto Kp Greatens Ap Hillebrand GGP Bissett DLP Boissy RE. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol*. 2002 Jul;147[1]:20-31. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04834.x. PMID: 12100180.

[10] Navarrete-Solís Jp Castanedo-Cázares Jp Torres-Álvarez Bp Oros-Ovalle Cp Fuentes-Ahumada Cp González FJP Martínez-Ramírez JDP Moneada B. A Double-Blind Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Res Pract*. 2011;2011:379173. doi: 10.1155/2011/379173. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21822427; PMCID: PMC3142702.

[11] Thiele JJP Hsieh SNP Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E: critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. *Dermatol Surg*. 2005 Jul;31[7 Pt 21]:805-13; discussion 813. doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31724. PMID: 16029671.

[12] Poddap M. and Grundmann DKollmann, M.p 2001. Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. *Clinical and experimental dermatology*, 26[7]p pp.578-582.

[13] Nusgens BV. Hyaluronic acid and extracellular matrix: a primitive molecule? *Ann Dermatol Venereol*. 2010 Apr ;137 Suppl 1 :S3-8.

1^{ER}* LABORATORIO FRANCÉS EN MEDICINA ESTÉTICA

Los Laboratorios FILORGA en sus comienzos crearon, desarrollaron y fabricaron inyectables que usan los principales médicos especialistas en medicina estética, dermatólogos y cirujanos plásticos de todo el mundo.

Para hacer que su experiencia en medicina estética fuera accesible para todos, los Laboratorios FILORGA han creado una gama de tratamientos antiedad para la piel con el complejo NCEF [New Cellular Encapsulated Factors], un complejo polirrevitalizante único que encapsula los ingredientes activos que se usan en los tratamientos inyectables.

Su fórmula avanzada ha dado lugar al desarrollo de cremas que ofrecen una auténtica acción antiedad, con resultados visibles después de 7 días**.



ES.FILORGA.COM

*Fundada en 1978. **Probado en todas las cremas de día FILORGA.