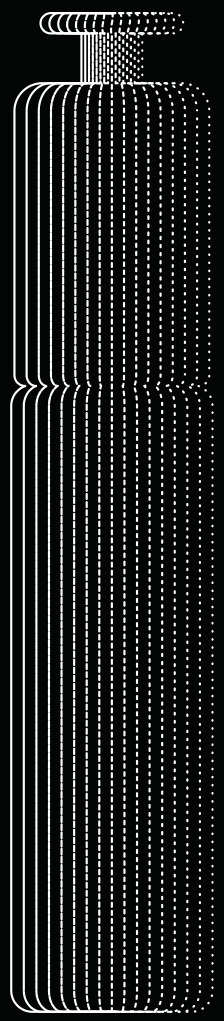
LABORATOIRES

FILORGA

PARIS



HYDRA-AOX

DOSSIER CIENTÍFICO

Confidencial: este documento y la información que contiene están destinados exclusivamente a los distribuidores y socios de FILORGA.

ÍNDICE

1 ESTRÉS CUTÁNEO Y OXIDATIVO **4**

1/ Respiración celular 5

2/ Especies reactivas del oxígeno 5

3/ Antioxidantes 5

4/ Estrés oxidativo 5

2 ENTREVISTA CON EXPERTOS: ANTIOXIDANTES Y MEDICINA ESTÉTICA **7**

3 INGREDIENTES ACTIVOS **8**

1/ ERGOTIONEÍNA, α-TOCOFEROL Y NIACINAMIDA 8

2/ GLUCÓSIDO DE ASCORBILO 11

3/ ASTAXANTINA. 12

4/ ÁCIDO HIALURÓNICO DE BAJO PESO MOLECULAR 14

5/ NCEF 15

4 FÓRMULA **16**

5 RESULTADOS DE EFICACIA **17**

1/ RESULTADOS DE ESTUDIOS *IN VITRO* Y *EX VIVO* 17

1.1. Eficacia antioxidante 17

1.2. Protección contra los efectos de influencias externas. 17

1.3. Efecto sobre la barrera cutánea. 18

1.4. Efecto sobre la microcirculación 19

2/ RESULTADOS DEL ESTUDIO *IN VIVO* 19

2.1. Hidratación de la piel 19

2.2. Integridad de la función de barrera 20

2.3. Efecto alisador. 20

2.4. Evaluación de la luminosidad. 21

3/ CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN 21

6 PRUEBAS DE TOLERANCIA **22**

7 CONCLUSIÓN **23**

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **24**

9 NOTAS **25**

LABORATOIRES
FILORGA
PARIS
HYDRA-AOX [5]
Sérum antioxydant intensif
Intensive antioxidant serum

LABORATORIOS FILORGA HA DESARROLLADO HYDRA-AOX, UN SÉRUM FACIAL QUE PROTEGE LA PIEL DE LOS EFECTOS DE LAS AGRESIONES EXTERNAS PARA EVITAR EL ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO Y CORREGIR LA CALIDAD DE LA PIEL, GRACIAS A UNA COMBINACIÓN DE 5 INGREDIENTES ANTIOXIDANTES.

1 ESTRÉS CUTÁNEO Y OXIDATIVO

1/ RESPIRACIÓN CELULAR

El oxígeno es un elemento químico imprescindible para la respiración y, por tanto, para la vida de muchos seres vivos. De hecho, la respiración es un fenómeno biológico que permite producir energía para el organismo, gracias a los intercambios de gases con el medio exterior.

En los humanos, la ventilación pulmonar es solo la fase visible de este fenómeno respiratorio. El núcleo del proceso tiene lugar a nivel celular, lo que se conoce como «respiración celular».

La respiración celular es una serie de reacciones químicas similares a la combustión de nutrientes. Consiste en convertir la energía química contenida en la glucosa de los alimentos en energía que pueda reutilizar la célula para realizar reacciones biológicas y garantizar su funcionamiento. En todos los seres vivos conocidos, la energía se encuentra en forma de molécula: ATP (trifosfato de adenosina).

La mayoría de las reacciones que se llevan a cabo durante la respiración celular son reacciones de oxidorreducción, que consisten en transferencias de electrones entre un donador de electrones (reductor) y un aceptor de electrones (oxidante). El oxidante más frecuente es el oxígeno.

Las células contienen pequeños órganos, llamados orgánulos, que les permiten funcionar. El orgánulo clave en la respiración celular es la mitocondria. Nuestras células producen energía a través de las mitocondrias a partir del oxígeno (O2) del aire.

2/ ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO

Al igual que una caldera que libera gases tóxicos, las mitocondrias también generan productos de desecho, incluidas las especies reactivas del oxígeno (ERO). Las especies reactivas del oxígeno pueden ser radicales libres, iones de oxígeno y peróxidos. Estas moléculas tienen uno o más electrones desparejados en su capa exterior, como el anión superóxido O_2•–, el radical hidroxilo HO•, el peróxido de hidrógeno H_2O_2 o el ozono O_3.

Estas especies químicas son extremadamente inestables y tóxicas para las células. Para estabilizarse, oxidarán otros compuestos en la célula para eliminar un electrón, haciéndolos a su vez inestables. **(1)**.

Nota: como en todos los procesos biológicos, todo es una cuestión de equilibrio. En pequeñas cantidades, los radicales libres estimulan los mecanismos de defensa y reparación de las células.

3/ ANTIOXIDANTES

Para neutralizar los radicales libres, las células cuentan con sistemas de defensa naturales en forma de enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa.

Por ejemplo: si corta una manzana y la deja al aire libre, se oxida y se vuelve marrón. Si le añade zumo de limón, la reacción se ralentiza.

Además, hay una increíble diversidad de antioxidantes en el reino vegetal. Los más conocidos son la vitamina C y la vitamina E, pero también los polifenoles. Algunos alimentos son especialmente ricos en antioxidantes, como el té verde y la cúrcuma.

Los minerales también pueden tener propiedades antioxidantes, como el zinc y el selenio.

4/ ESTRÉS OXIDATIVO

Los factores externos como la contaminación, el tabaquismo, los rayos UV, la dieta y el estrés también pueden generar especies reactivas del oxígeno. Se han observado cantidades de HO• y H_2O_2 en la piel 15 minutos después de la exposición a los rayos UV, y continúan aumentando hasta 60 minutos después de la exposición **(2)**. La generación de ERO después de la irradiación UVA y UVB implica la absorción de fotones por moléculas fotosensibilizantes endógenas, como los citocromos, la riboflavina, el hemo y la porfirina. Así, el fotosensibilizador excitado reacciona con el oxígeno, lo que da como resultado la producción de ERO, incluido el anión superóxido O_2•–. La superóxido dismutasa convierte el O_2•– to H_2O_2, que puede cruzar fácilmente las membranas celulares junto con metales de transición como Fe(II) o Cu(II), dando como resultado la generación del radical hidroxilo altamente tóxico HO• *(Figura 1)*.

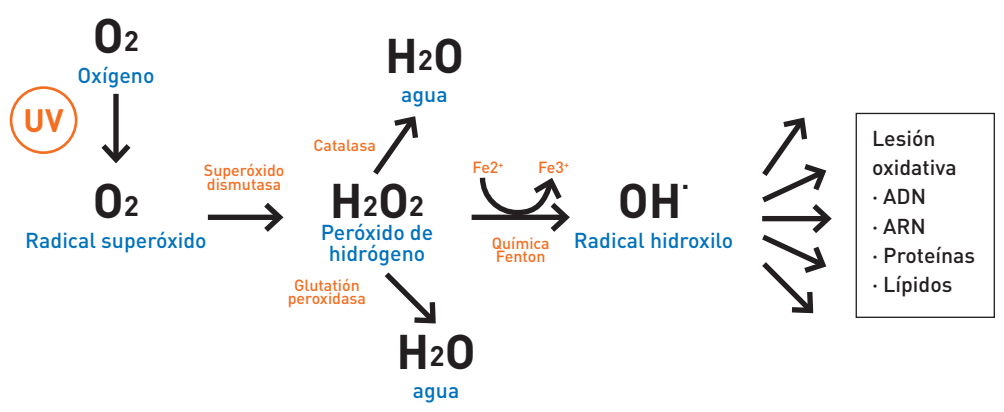


*Figura 1: La radiación UV genera radicales libres como el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo **(3)**. Fuente: D'Orazio et al. Int J Mol Sci. 7;14 **(6)**:12222-48, 2013*

Los óxidos de nitrógeno de la contaminación del aire pueden favorecer significativamente la oxidación de la superficie de la piel. El ozono (O3) se genera cuando los contaminantes como el óxido nitroso (NOx) y los compuestos orgánicos volátiles reaccionan con la radiación UV. Aunque el O3 no pueda penetrar en la piel, produce estrés oxidativo a través de la formación de productos de peroxidación lipídica en las capas más externas de la piel. Asimismo, se ha informado de que el estrés psicológico crónico provoca estrés oxidativo en la piel.

La acumulación de especies reactivas del oxígeno provoca numerosos ataques a la célula, que se ve abrumada y ya no puede defenderse adecuadamente *(Figura 2)*, a este fenómeno se le denomina estrés oxidativo. La célula y el ADN acumulan daños y se acelera el envejecimiento celular.

Este fenómeno también podría desencadenar una inflamación.

El estrés oxidativo provoca una modificación de la membrana corneal y, por tanto, a una reducción de la función de barrera de la piel. Los radicales libres provocan la degradación de los componentes de la matriz extracelular, sobre todo las fibras de colágeno y elastina. Estos cambios provocan la aparición de arrugas, textura desigual de la piel, falta de brillo y trastornos de la pigmentación.

Aportar a la piel antioxidantes podría ser, por tanto, una solución para luchar contra el estrés oxidativo y evitar el envejecimiento cutáneo.

Por eso, los médicos estéticos siempre recomiendan incluir antioxidantes en la rutina de cuidado de la piel. FILORGA consulta a los expertos de su comité científico durante el proceso de desarrollo del producto.

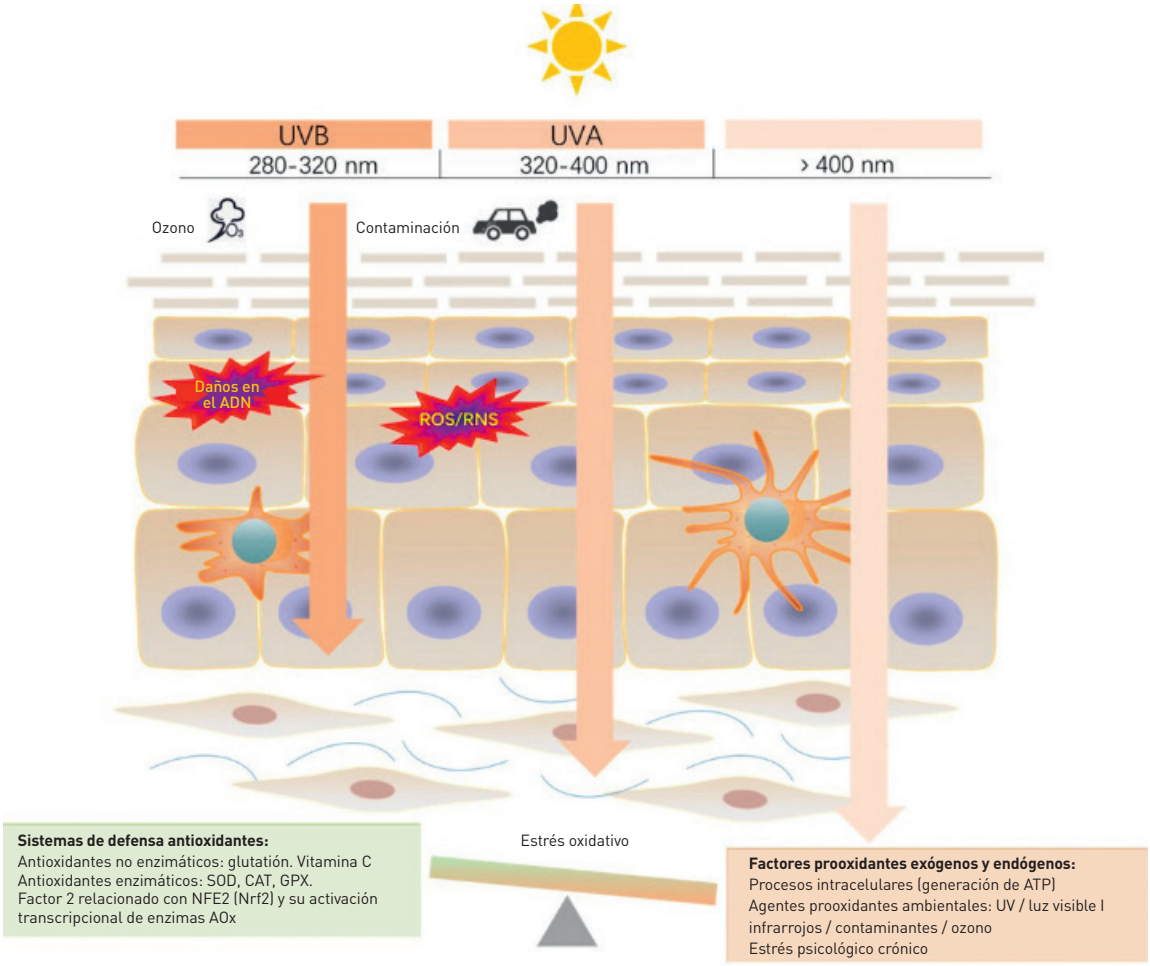


Figura 2: Factores endógenos y exógenos responsables del estrés oxidativo.
Fuente: Chen J et al. Int J Cosmet Sci. 43(5):495-509, 2021

2 ENTREVISTA CON EXPERTOS: ANTIOXIDANTES Y MEDICINA ESTÉTICA

ENTREVISTA CON

la Dra. Claire SABATIER-CABROL,

MÉDICA ESTÉTICA EN NIZA (FRANCIA)

¿Por qué prescribir antioxidantes?

En primer lugar, debemos reconocer que nuestra alimentación ha cambiado, nuestras frutas y verduras tienen una carga nutricional en oligoelementos que está disminuyendo. Por eso, es importante tomar complementos curativos, según la temporada, tomando complementos alimenticios que ayuden a nuestro organismo a luchar contra la oxidación.

¿Se recomienda usar antioxidantes después de un procedimiento?

En nuestros procedimientos de medicina estética, el estrés oxidativo se desencadena mediante inyecciones y exfoliaciones. Para ayudar a los pacientes a recuperarse, podemos recomendar complementos alimenticios. Además, podemos aplicar antioxidantes en la piel para ayudarla a recuperarse. De manera temporal, antes y después de un tratamiento es importante, pero también es un tratamiento general. Cuando entra algún paciente tratamos de identificar su estilo de vida, si fuma, si se expone mucho al sol, qué come...

¿Existen técnicas de medicina estética con antioxidantes?

La tendencia actual también es integrar antioxidantes en los productos que se inyectan para reducir los efectos deletéreos del estrés oxidativo. Se pueden combinar distintas inyecciones, pero sobre todo ahora se encuentran además antioxidantes, directamente en los productos, en las inyecciones de ácido hialurónico, por ejemplo. Estos antioxidantes también protegen el ácido hialurónico que así durará más.

¿Cómo recomienda usar antioxidantes?

En la piel por la mañana, por ejemplo, vitamina C y vitamina E, para proteger la piel. Asimismo, se pueden tomar antioxidantes por vía oral por la noche, cuando el cuerpo se está reparando.

Figura 3: Cornezuelo de centeno.

© Manfred Ruckszio / Shutterstock.com.

3 INGREDIENTES ACTIVOS

El sérum **HYDRA-AOX** contiene una combinación de activos para luchar contra el estrés oxidativo y evitar y corregir el envejecimiento cutáneo:

- Complejo patentado que combina ergotioneína, α-tocoferol y niacinamida (pendiente de patente)
- Glucósido de ascorbilo
- Astaxantina
- Ácido hialurónico de bajo peso molecular
- NCEF [New Cellular Encapsulated Factors], el complejo único de FILORGA

1/ ERGOTIONEÍNA, α -TOCOFEROL Y NIACINAMIDA

El sérum HYDRA-AOX contiene una combinación patentada de 3 ingredientes de FILORGA Research (pendiente de patente): ergotioneína, α-tocoferol y niacinamida.

1.1 Ergotioneína

La ergotioneína es un aminoácido derivado de la histidina. Se identificó por primera vez en 1909 a partir del cornezuelo del centeno, un hongo parásito *(Figura 3)*.

Esta molécula tiene 2 grupos funcionales: 1 grupo para transferir ácidos grasos a la mitocondria y estimular la producción de ATP y 1 grupo antioxidante *(Figura 4)*.

La ergotioneína que se utiliza en HYDRA-AOX es de origen vegetal, se produce a partir de la biofermentación de la glucosa vegetal.

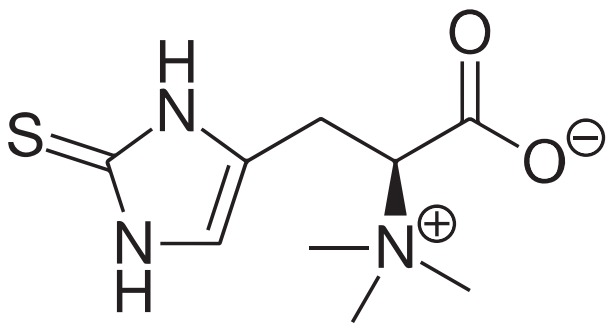


Figura 4: Estructura química de la ergotioneína.

El proyecto ha demostrado las propiedades antioxidantes de la ergotioneína sobre el anión superóxido O_2•– **(4)** *(Figura 5)*.

Reduce la expresión de la metaloproteinasa MMP-1 inducida por UV-A, una enzima responsable de la degradación del colágeno, en fibroblastos humanos. Además, reduce el nivel de FNT-alfa, un mediador de la inflamación, después de la radiación UV-B.

Por lo tanto, la ergotioneína protege la piel de los efectos de la radiación UV al neutralizar los radicales libres.

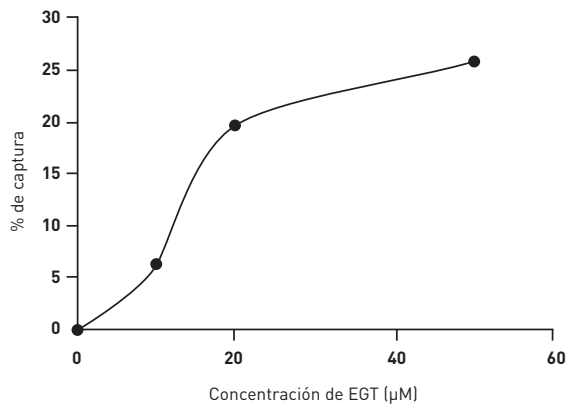


Figura 5: Eficacia de la ergotioneína en la neutralización del anión superóxido. Fuente: Obayashi et al. J. Cosmet. Sci. 56: 17, 2005

1.2 α-tocoferol

El α-Tocoferol es una de las formas de la vitamina E *(Figura 6)*. Es una de las formas mejor absorbidas por los humanos. La vitamina E es una vitamina liposoluble, presente en grandes cantidades en los aceites vegetales. Se trata de una molécula antioxidante fundamental **(5)**.

Debido a su naturaleza lipófila, la vitamina E se encuentra principalmente en las membranas biológicas.

Para obtener un producto puro y reducir el impacto sobre los recursos naturales, la vitamina E que se utiliza en HYDRA-AOX es de origen sintético.

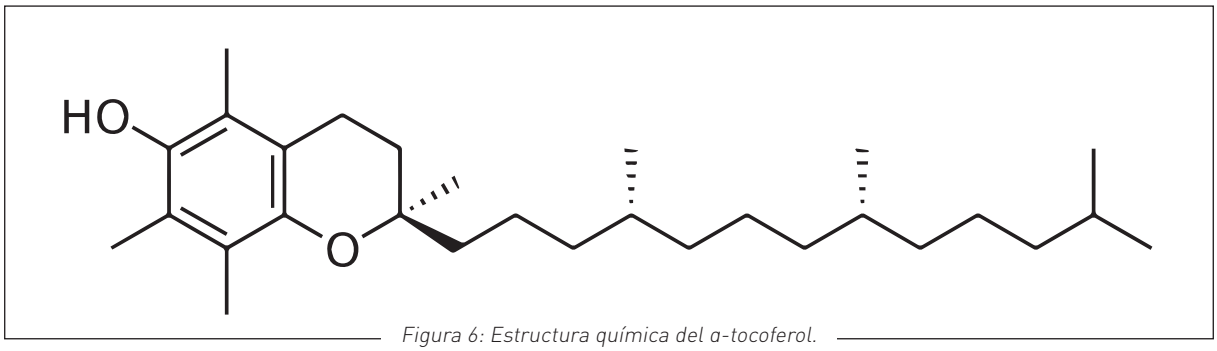


Figura 6: Estructura química del α-tocoferol.

Concentración de EGT (µM)

La vitamina E tiene la capacidad de capturar y estabilizar el electrón único de los radicales libres, siguiendo la reacción: tocoferol-OH + LOO• → tocoferol-O• + LOOH (LOO•: radical libre de lípidos).

El tocoferol portador de un radical puede reaccionar con un nuevo radical libre para formar una especie neutra.

Los antioxidantes de bajo peso molecular forman una red antioxidante al reaccionar entre sí **(6)**. El tocoferol ubicado en las membranas reduce la ERO formada en la zona lipófila de la célula, dando como resultado la formación del radical tocoferoxilo (la forma oxidada del tocoferol). Este radical puede reducirlo directamente otro antioxidante liposoluble de bajo peso molecular, el ubiquinol. Asimismo, se puede reducir con ácido ascórbico (vitamina C). La forma oxidada, el deshidroascorbato, puede volver a convertirse mediante glutatión y, finalmente, mediante NADPH *(Figura 7)*.

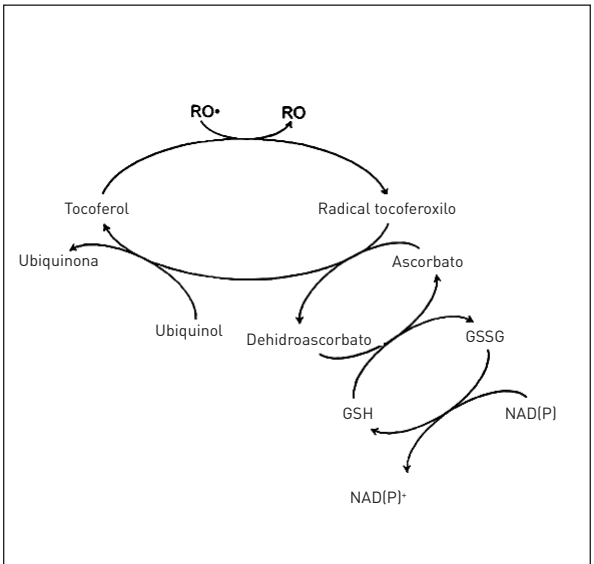


Figura 7: Red antioxidante.
Fuente: Podda et at. Clinical and experimental dermatology, 26(7), pp. 578-582,2001

1.3 Niacinamida

La niacinamida, también conocida como nicotinamida, se corresponde a la vitamina B3 *(Figura 8)*. Se trata de una vitamina hidrosoluble presente en legumbres, cereales, cacahuetes, pescados y carnes.

En cosmética, la niacinamida se obtiene sintéticamente de forma muy sencilla. La niacinamida que se utiliza en HYDRA-AOX respeta los 12 principios de la química verde.

La niacinamida es un precursor de la coenzima NAD+ (Nicotinamida Adenina Dinucleótido). La NAD+ participa en el metabolismo como transportador de electrones en las reacciones de oxidorreducción.

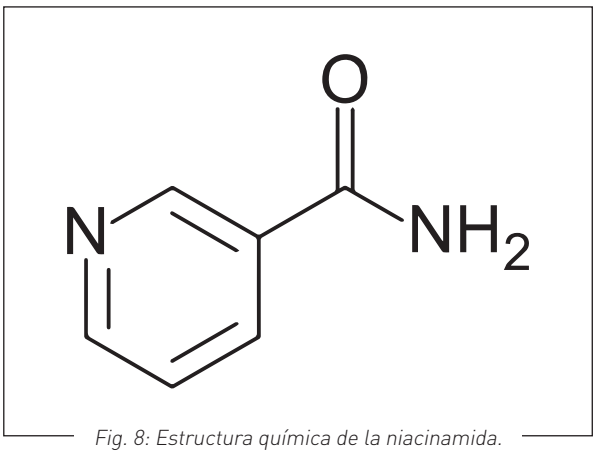


Fig. 8: Estructura química de la niacinamida.

Por lo tanto, la niacinamida tiene una función fisiológica importante, que se refleja en la diversidad de sus propiedades.

Tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias **(7)**.

Aplicar niacinamida sobre la piel ha demostrado ser eficaz sobre el acné **(8)**, la función barrera y las manchas de hiperpigmentación. Estimula la producción de ceramidas intercorneocitarias, lo que permite una mejor integridad de la función de barrera y, por tanto, una mejor hidratación de la piel **(9)**. La niacinamida también actúa sobre las manchas de hiperpigmentación al inhibir la transferencia de melanosomas a los queratinocitos **(10) (11)**.

1.2 Efecto sinérgico

La investigación de FILORGA ha probado la acción sinérgica de estos 3 ingredientes sobre la reducción de ERO.

La combinación de los 3 ingredientes ha sido patentada (pendiente de patente).

Se ha comprobado in vitro que la combinación de ergotioneína, vitamina E y niacinamida tiene una mejor acción sobre la reducción de la cantidad de ERO, que cada ingrediente por separado *(Figure 9)*.

A continuación, se determinó in vitro la relación entre los distintos ingredientes para una eficacia óptima. La proporción óptima es 1:1:3 de α-tocoferol: ergotioneina: niacinamida *(Figura 10)*.

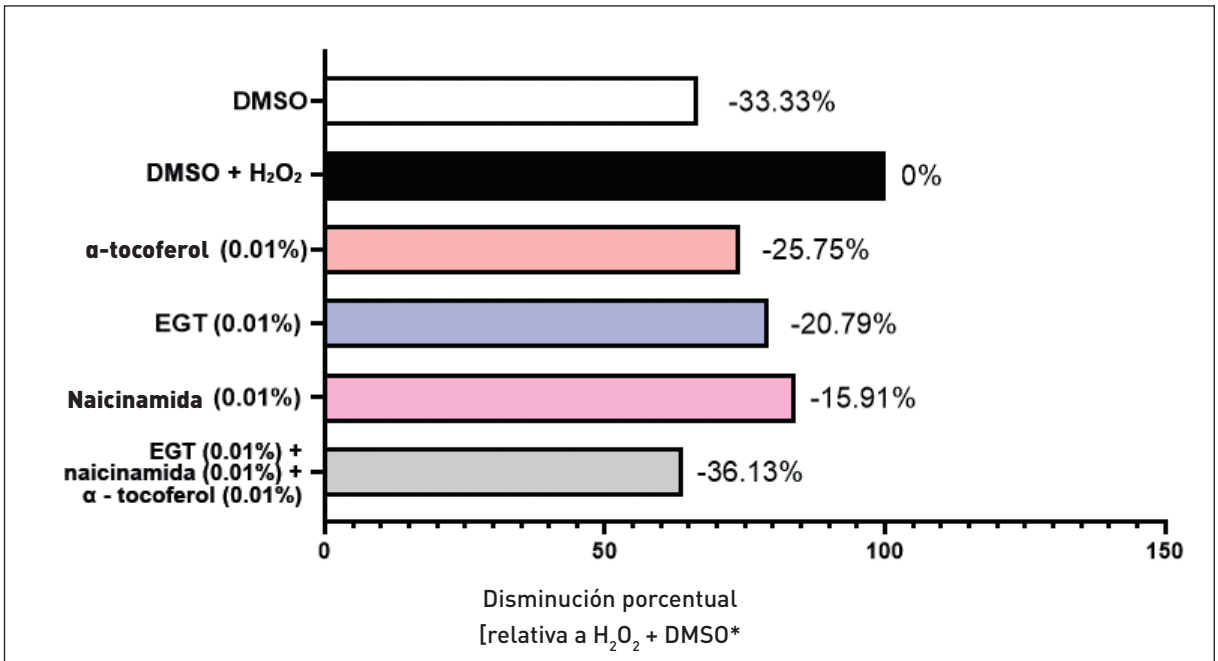


Figura 9: Reducción in vitro de ERO en presencia de los ingredientes solos y en combinación.

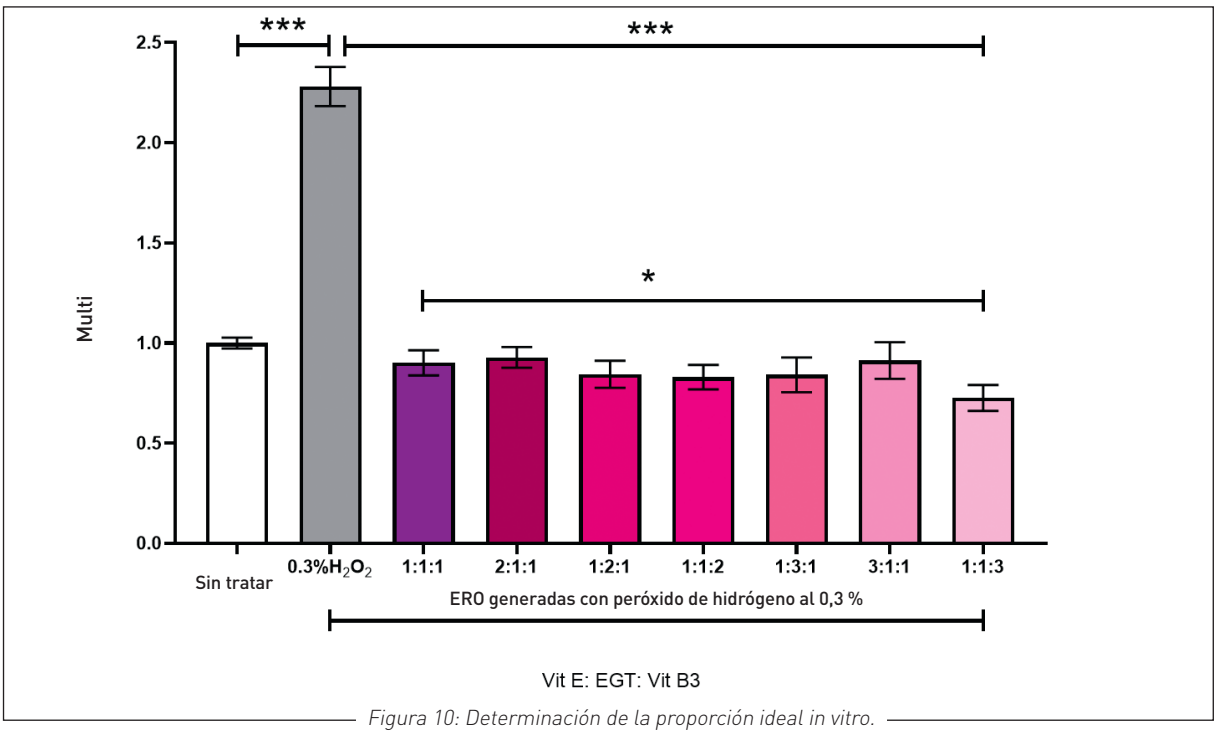


Figura 10: Determinación de la proporción ideal in vitro.

2/ GLUCÓSIDO DE ASCORBILO

HYDRA-AOX contiene un 2 % de GLUCÓSIDO DE ASCORBILO, un derivado de la vitamina C.

La vitamina C o ácido L-ascórbico es una molécula antioxidante y antienvejecimiento de referencia. Se trata de una vitamina hidrosoluble. El organismo la recibe a través de la dieta, especialmente de frutas y verduras.

El glucósido de ascorbilo se obtiene mediante un proceso enzimático a partir de ácido ascórbico y almidón de patata. En su forma natural, la vitamina C es una molécula altamente inestable y sensible a la oxidación (debido a sus propiedades antioxidantes). Para hacerla más estable y garantizar su eficacia, la vitamina C se acopla a la glucosa, para obtener el glucósido de ascorbilo *(Figura 11)*. Esto se debe a que la glucosa protege el grupo hidroxilo del segundo carbono de la vitamina C y evita que se reduzca *(Figura 12)*. Una vez en la epidermis, la enzima α-glucósido escinde la glucosa para liberar la vitamina C.

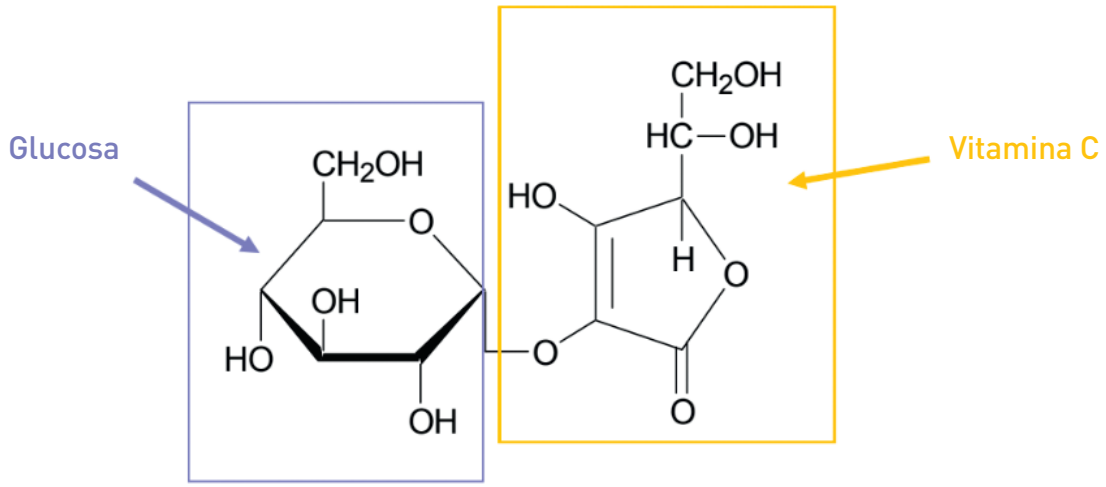


Figura 11: Estructura química del glucósido de ascorbilo.

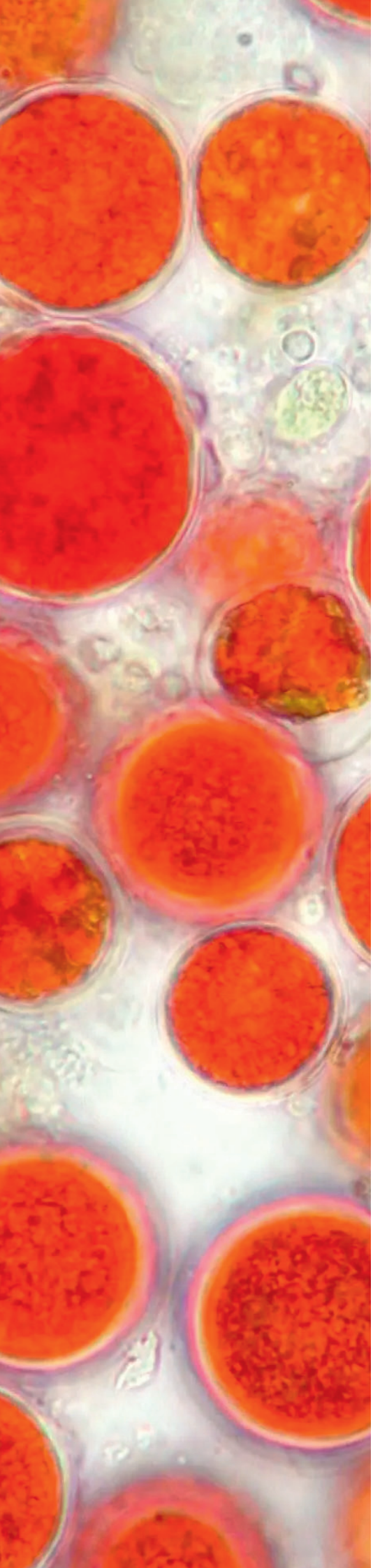


Figura 13: Haematococcus pluvialis: microscopia fotónica (x400) - quistes maduros.© MNHN - L. Giraud

Gracias a sus propiedades antioxidantes, la vitamina C neutraliza los radicales libres. Evita el daño celular provocado por el estrés oxidativo.

La vitamina C también tiene la capacidad de estimular la síntesis de colágeno y las fibras elásticas, las proteínas esenciales para mantener una piel firme y elástica **(12)**. Además, interviene en la regulación de la producción de melanina y ayuda a reducir la aparición de manchas de hiperpigmentación. Estimula la proliferación celular, aumenta la formación de la envoltura corneal y fortalece la barrera cutánea.

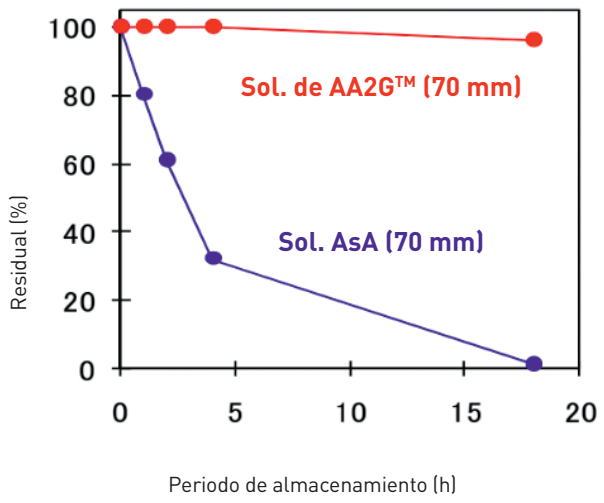


Figura 12: Estabilidad del glucósido de ascorbilo en comparación con el ácido ascórbico en una solución acuosa a 50 °C.

3/ ASTAXANTINA

La astaxantina es un pigmento rojo anaranjado perteneciente a la familia de los carotenoides y producido por la microalga ***Haematococcus pluvialis*** *(Figura 13)*. Se obtiene por extracción con CO_2 de las microalgas molidas y secas.

La *Haematococcus pluvialis* es un representante habitual de las aguas estancadas temporales (abrevaderos, almejas, depresiones rocosas inundadas...). En condiciones de estrés (deficiencia de nitrógeno o fósforo, choque osmótico, exceso de luz), acumula astaxantina **(13)**.

Debido a sus propiedades hidrófilas y lipófilas, la astaxantina puede penetrar completamente en la célula mientras mantiene la integridad de las membranas biológicas. Su estructura se compone de grupos hidrófilos polares en los extremos y una cadena de enlaces conjugados en el medio *(Figura 14)*. Estas dos partes de la molécula son reactivas y pueden neutralizar los radicales libres, lo que le da a la astaxantina sus propiedades antioxidantes.

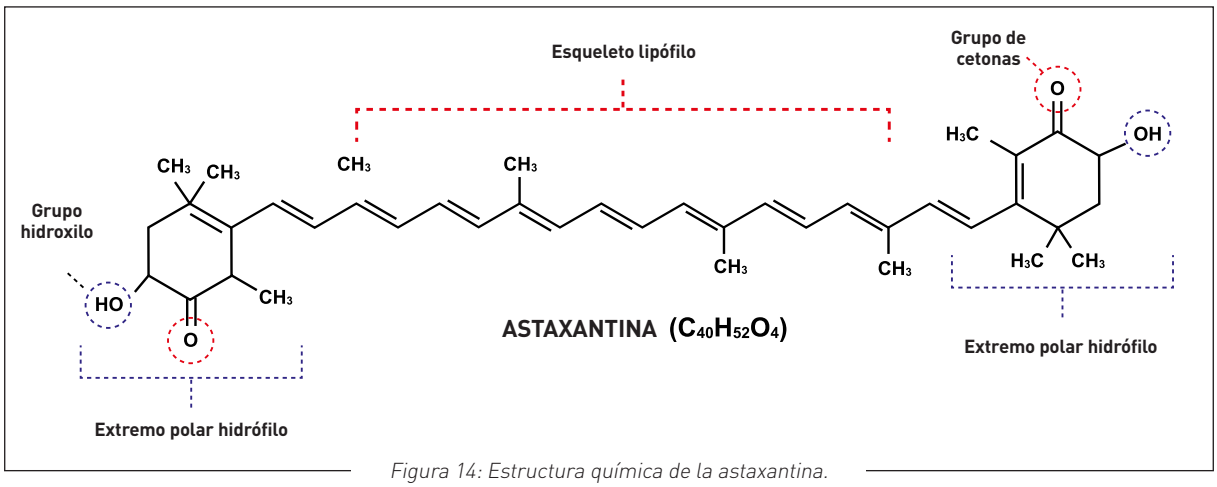


Figura 14: Estructura química de la astaxantina.

La astaxantina inhibe la formación de ERO y regula la expresión de enzimas marcadoras de estrés oxidativo como la hemooxigenasa 1 (HO-1). La HO-1 la regulan factores de transcripción sensibles al estrés, incluido el factor nuclear eritroide similar al factor 2 (Nrf2), que estimula la respuesta antioxidante **(14)**.

El trabajo ha demostrado que la astaxantina activa la vía antioxidante Nrf2/HO-1 al generar pequeñas cantidades de ERO. Por lo tanto, las propiedades antioxidantes de la astaxantina no solo están relacionadas con la neutralización directa de ERO, sino también con la activación del sistema de defensa antioxidante celular a través de la modulación del Nrf2.

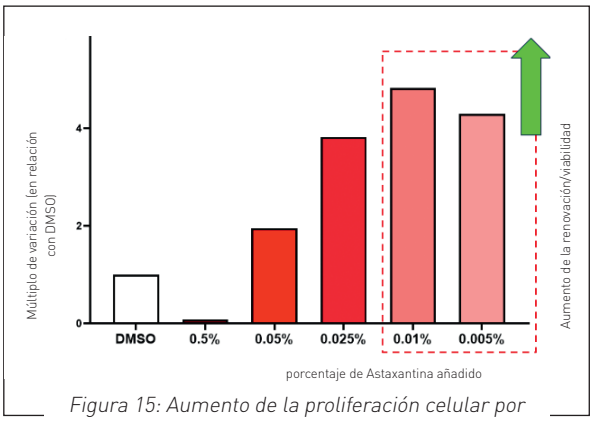


Figura 15: Aumento de la proliferación celular por astaxantina.

La eficacia antioxidante de la astaxantina al 0,01 %, 0,05 % y 0,1 % se ha demostrado in vitro en queratinocitos humanos.

Además, se ha demostrado que la astaxantina estimula la proliferación celular in vitro a diferentes concentraciones *(Figura 15)*.Se hizo una prueba de absorción de luz UV visible con astaxantina al 1 % diluida en aceite de oliva. Se demostró que la astaxantina absorbe la luz azul con un pico de absorción a 476 nm *(Figura16)*.

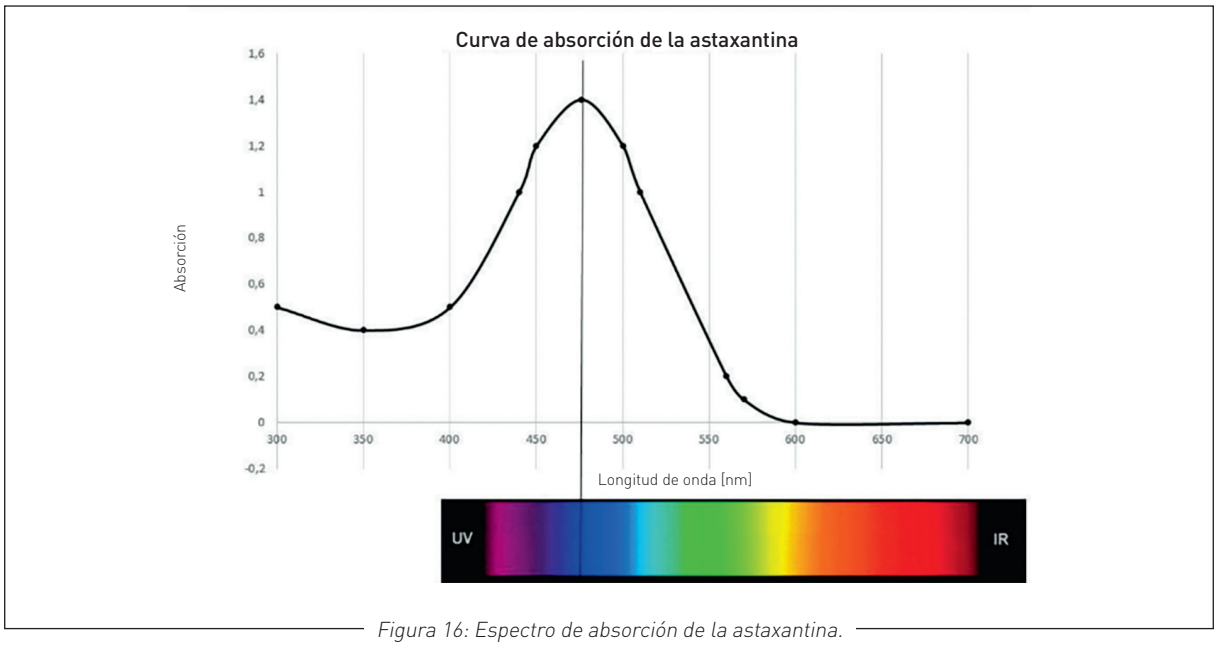


Figura 16: Espectro de absorción de la astaxantina.

4/ ÁCIDO HIALURÓNICO DE BAJO PESO MOLECULAR

HYDRA-AOX contiene ácido hialurónico de bajo peso molecular (50 kDa), que penetra en las capas profundas de la piel.

El ácido hialurónico es una molécula que pertenece a la familia de los hidratos de carbono, más concretamente a los glicosaminoglicanos (GAG). Se encuentra de forma natural en la piel. El ácido hialurónico tiene capacidad de retener agua. Se hincha con el agua como una esponja y forma una especie de gel que rellena los espacios vacíos y protege la piel de los golpes. Actúa como un reservorio de humedad y mantiene la piel hidratada y tersa **(15)**.

El ácido hialurónico que utiliza FILORGA es de origen natural, se obtiene por biofermentación del salvado de trigo, coproducto obtenido durante el proceso de transformación del trigo en harina. El salvado de trigo, rico en glucosa y péptidos, sirve como medio nutritivo para las bacterias del ácido láctico.

Estas bacterias producen y secretan de forma natural ácido hialurónico para construir su pared celular y utilizarlo como «escudo» para protegerse de las agresiones externas. Después, se llevan a cabo las etapas de purificación y precipitación. El ácido hialurónico que se obtiene tiene una estructura química idéntica a la del ácido hialurónico presente en la piel.

TEl ácido hialurónico utilizado mejora la hidratación y las propiedades biomecánicas de la piel. Refuerza las uniones estrechas entre los queratinocitos de la capa granular de la epidermis. Estas uniones forman un estrecho contacto entre las células para evitar la pérdida de agua hacia el exterior. Las pruebas in vitro en queratinocitos humanos mostraron un aumento en la síntesis de las proteínas constituyentes de la unión estrecha, ZO-1 y ocludina, en comparación con el control *(Figura 17)*.

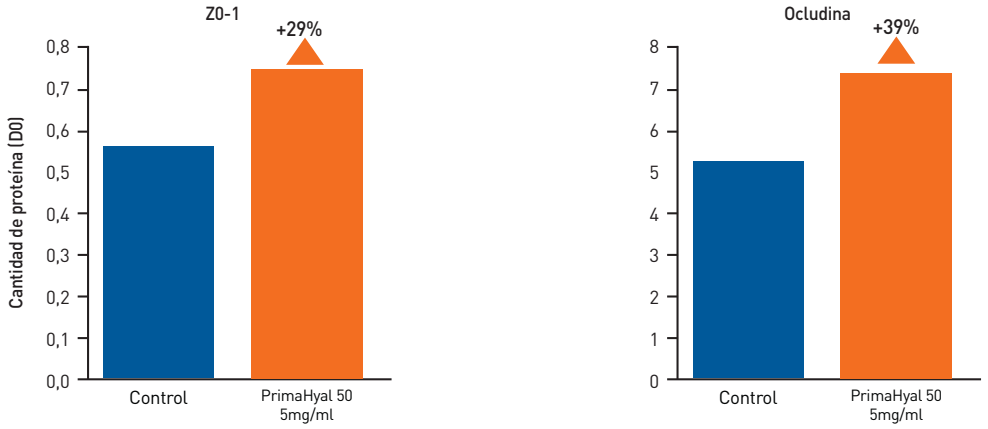


Figura 17: Aumento de la síntesis de uniones estrechas (ZO-1 y ocludina) por el ácido hialurónico.

El ácido hialurónico de bajo peso molecular también tiene la capacidad de estimular la síntesis del procolágeno I, el precursor de la fibra de colágeno. Se ha demostrado in vitro un aumento en la cantidad de procolágeno I tras la aplicación de ácido hialurónico a fibroblastos humanos, en comparación con el control *(Figura 18)*.

Asimismo, se ha demostrado que el ácido hialurónico aumenta la penetración del glucósido de ascorbilo en la piel *ex vivo (Figura19)*.

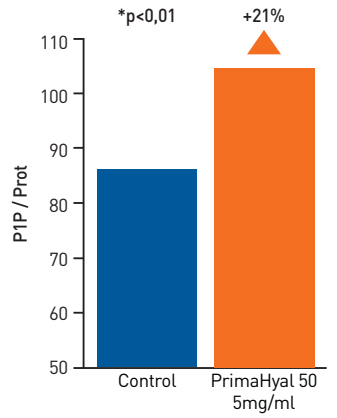


Figura 18: Aumento de la síntesis de procolágeno I por el ácido hialurónico.

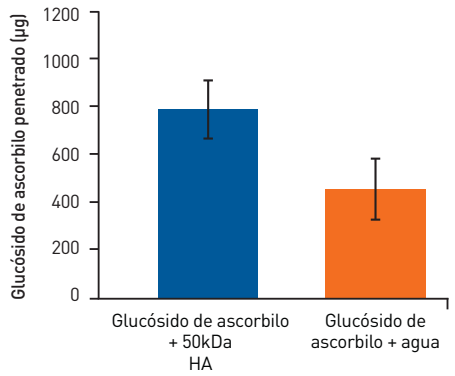


Figura 19: Aumento de la penetración del glucósido de ascorbilo en presencia de ácido hialurónico.

5/ NCEF

NCEF [New Cellular Encapsulated Factors] es el corazón de fórmula único de Laboratorios FILORGA. Integra ácido hialurónico de alto peso molecular e ingredientes revitalizantes utilizados en inyecciones (aminoácidos, vitaminas, minerales, coenzimas). NCEF aporta elementos básicos para el buen funcionamiento de las células respetando los mecanismos naturales de la piel. Para atravesar la barrera de la piel, los ingredientes se encapsulan en liposomas multilamelares.

NCEF actúa como un verdadero refuerzo que activa los mecanismos celulares naturales de la piel para luchar contra los signos del envejecimiento. Para verificar la eficacia de NCEF, FILORGA hizo pruebas ex vivo en explantes de piel humana. Los resultados mostraron una estimulación de la actividad de los fibroblastos con un aumento significativo del 70 % del colágeno 1 y del 22 % de la elastina en comparación con el control *(Figura 20).*

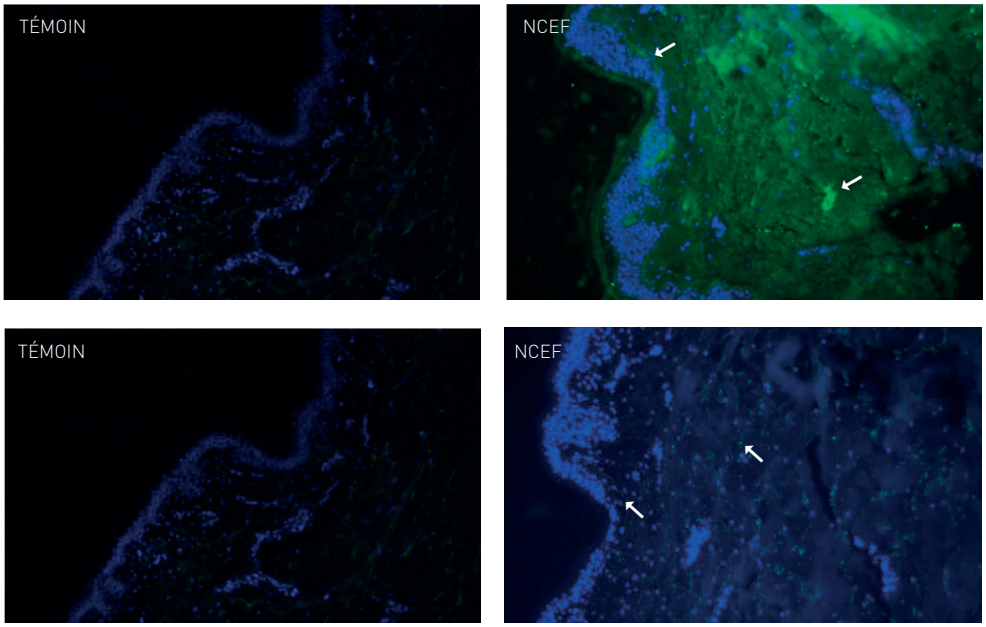


Figura 20: Explantes de piel observados por microscopia de fluorescencia. Medición de la cantidad de colágeno antes (arriba a la izquierda) y después de la aplicación de NCEF (arriba a la derecha). Medición de la cantidad de elastina antes (abajo a la izquierda) y después de la aplicación de NCEF (abajo a la derecha).

4 FÓRMULA

HYDRA-AOX tiene una textura no pegajosa, ni grasienta, lograda mediante la precisa selección y unión de los emolientes y humectantes en la fórmula.

El color de la fórmula es naranja. La fórmula se ha desarrollado sin colorantes artificiales. Es la astaxantina contenida en la fórmula la que le otorga ese color naranja.

El producto tiene el aroma característico único de Filorga de bergamota, rosas y té verde.

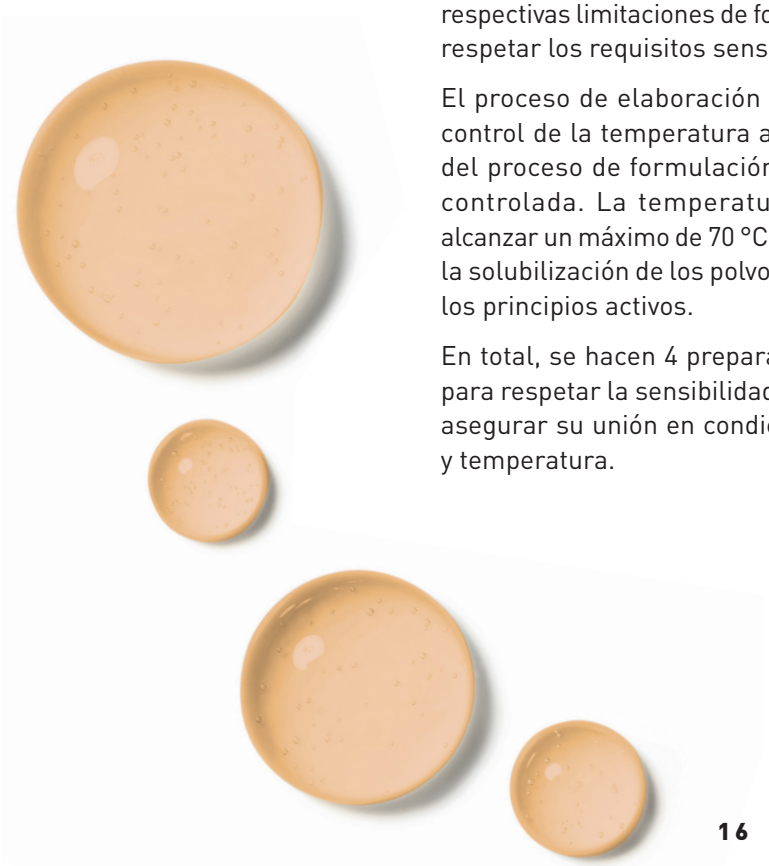
El producto ha sido formulado sin aceite mineral, silicona, parabenos ni ingredientes animales.

La fórmula es natural al 69 % (calculada según ISO16128).

El desarrollo del producto precisó un alto nivel de técnica de formulación para integrar cada principio activo en la concentración para la cual se ha demostrado eficacia clínica, teniendo en cuenta sus respectivas limitaciones de formulación y buscando respetar los requisitos sensoriales de FILORGA.

El proceso de elaboración se fundamenta en el control de la temperatura adecuada. Cada etapa del proceso de formulación está perfectamente controlada. La temperatura se controla para alcanzar un máximo de 70 °C, un compromiso entre la solubilización de los polvos y la conservación de los principios activos.

En total, se hacen 4 preparaciones por separado para respetar la sensibilidad de los ingredientes y asegurar su unión en condiciones óptimas de pH y temperatura.



5 RESULTADOS DE EFICACIA

1/ RESULTADOS DE ESTUDIOS *IN VITRO* Y *EX VIVO*

1.1 Eficacia antioxidante

La expresión de los genes NFE2L2 (también conocido como Nrf2) y TXNRD1 se midió ex vivo en explantes de piel de una mujer de 53 años. El Nrf2 es un factor de transcripción que regula la expresión de los genes que codifican las enzimas antioxidantes. El gen TXNRD1 codifica la tiorredoxina reductasa 1, una enzima antioxidante.

La eficacia de HYDRA-AOX se evaluó en comparación con un control y un producto comercializado de referencia de la competencia. Se demostró que HYDRA-AOX aumenta la expresión de los genes NFE2L2 y TXNRD1 en comparación con el control *(Figura 21)*.

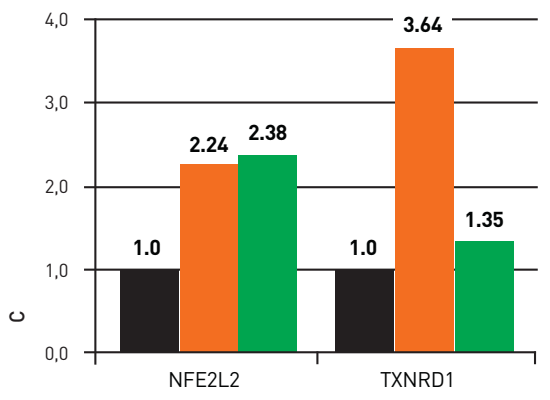


Figura 21: Medida de la expresión de los genes NFE2L2 y TXNRD1 implicados en la defensa de antioxidantes, en control (negro), en presencia de HYDRA-AOX (naranja) y un producto de la competencia (verde).

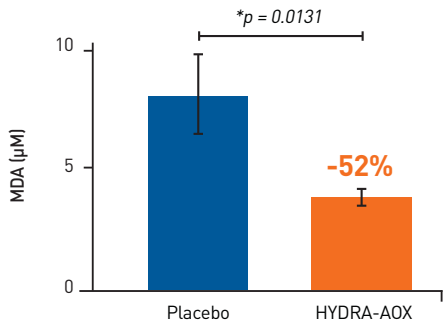


Figura 22: Medición de la cantidad de MDA después del tratamiento con ozono.

1.2 Protección contra los efectos de influencias externas

Para evaluar el efecto protector frente al estrés oxidativo, se midió in vitro el nivel de malondialdehído (MDA) en la epidermis reconstruida en presencia de contaminación (ozono). El MDA es un marcador de oxidación de lípidos, que aumenta en presencia de contaminación.

Después del tratamiento con ozono, HYDRA-AOX reduce la cantidad de MDA en un 52 % en comparación con el placebo *(Figura 22)*. Por lo tanto, HYDRA-AOX evita la peroxidación lipídica, lo que indica protección contra los efectos de la contaminación.

Asimismo, se evaluó la protección contra los efectos de los rayos UV. La síntesis del colágeno y la longitud de la fibra de elastina se midieron ex vivo en explantes de piel de una mujer de 53 años después del tratamiento con UV.

Se demostró que HYDRA-AOX protege el colágeno I y la longitud de la fibra de elastina de la degradación, incluso después del tratamiento con UV *(Figura 23)*.

Además, se hizo una prueba de absorción. La fórmula mostró una absorción de luz azul con un pico de absorción a 470 nm *(Figura 24)*.

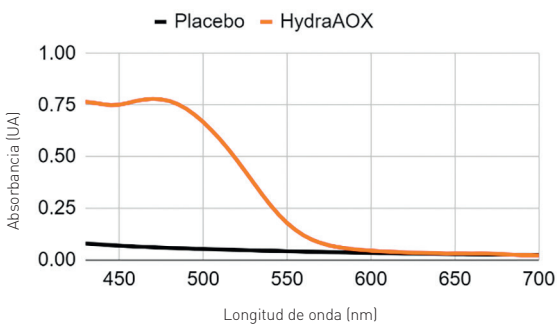


Figura 24: Espectro de absorción de la fórmula HYDRA-AOX.

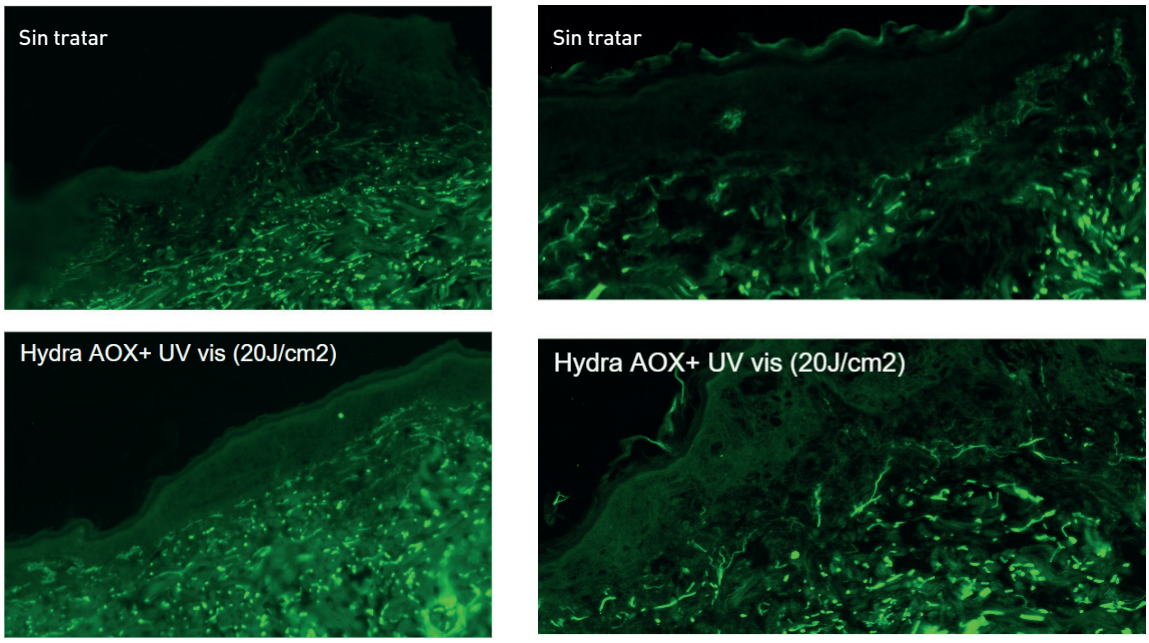


Figura 23: Análisis de la cantidad de colágeno I y elastina, en control sin tratar (arriba) y después del tratamiento con UV y aplicación de HYDRA-AOX (abajo). Marcador verde: colágeno (izquierda), elastina (derecha).

1.3 Efecto sobre la barrera cutánea

HYDRA-AOX estimula los genes implicados en la función de barrera, TGM1 y ELOVL1 en ex vivo (explante de piel de una mujer de 53 años) *(Figura 25)*. TGM1 codifica una enzima transglutaminasa implicada en el desarrollo de la membrana córnea. ELOVL1 codifica para la proteína «Alargamiento de la proteína 1 de ácidos grasos de cadena muy larga», implicada en la síntesis de los lípidos de la membrana.

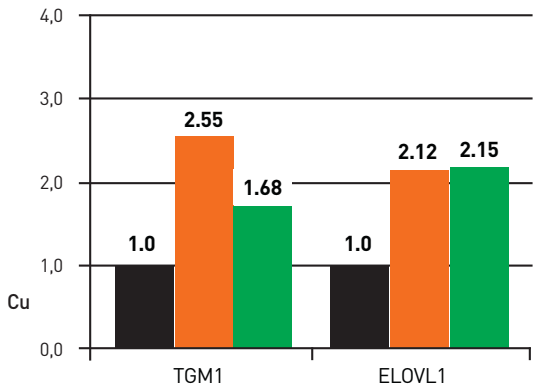


Figura 25: Medida de la expresión de los genes TGM1 y ELOVL1 implicados en la función de barrera, en control (negro), en presencia de HYDRA-AOX (naranja) y un producto de la competencia (verde).

1.4 Efecto sobre la microcirculación

HYDRA-AOX también estimula ex vivo el gen VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), una proteína implicada en la formación de nuevos vasos sanguíneos *(Figura 26)*. Se trata de un marcador de luminosidad de la piel.

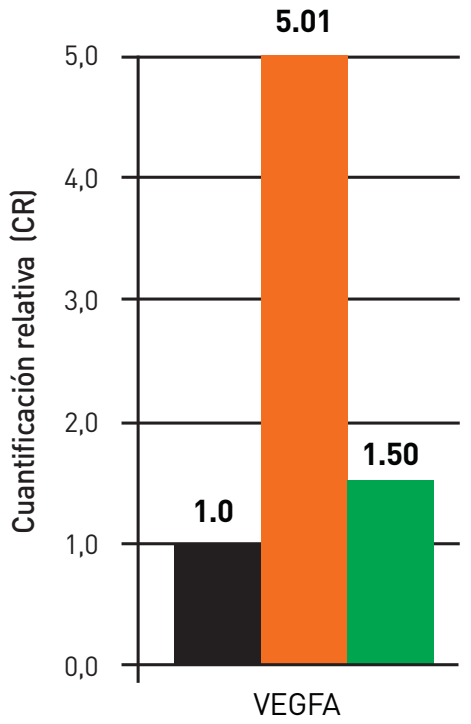


Figura 26: Medición de la expresión del gen VEGF implicado en la microcirculación, en control (negro), en presencia de HYDRA-AOX (naranja) y un producto de la competencia (verde).

2/ RESULTADOS DEL ESTUDIO *IN VIVO*

PROTOCOLO DEL ESTUDIO CLÍNICO LLEVADO A CABO CON EL SÉRUM HYDRA-AOX:

/ 33 voluntarias con edades comprendidas entre los 28 y los 47 años (edad media = 38,9).

/ Tipos de piel: seca, normal, mixta, grasa.

/ Aplicación del producto dos veces al día sobre todo el rostro durante 28 días.

/ Cada sujeto era su propio control.

El objetivo del estudio fue evaluar la hidratación de la piel, la función de barrera, la textura de la piel y la luminosidad después de 7 y 28 días de uso.

2.1 Hidratación de la piel

La hidratación de la piel se midió con corneometer®:

- **A corto plazo:** 30 minutos y 8 horas después de una sola aplicación
- **A largo plazo:** después de 7 y 28 días

Tras una única aplicación, la piel queda notablemente hidratada durante 8 horas (Figura 27).

Después de 7 y 28 días de uso de **HYDRA-AOX**, dos veces al día, la hidratación de la piel mejora en comparación con el D0.

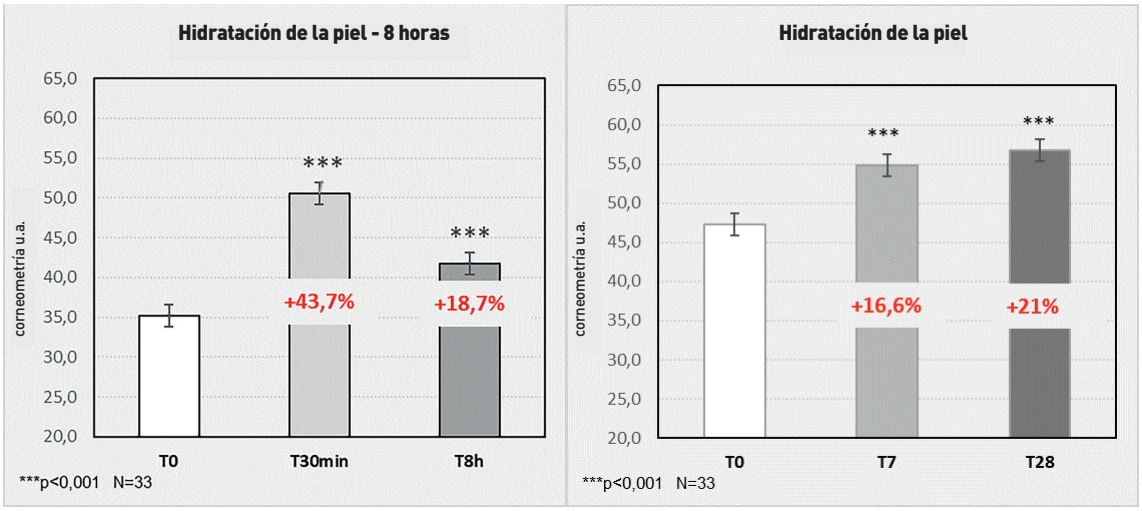


Figura 27: Medición de la hidratación de la piel después de 30 minutos, 8 horas, 7 días y 28 días de uso de HYDRA-AOX.

2.2 Integridad de la función de barrera

La integridad de la función de barrera se midió con Tewameter®:

- **A corto plazo:** 30 minutos y 8 horas después de una sola aplicación
- **A largo plazo:** después de 7 y 28 días

Después de una sola aplicación, la pérdida de agua de la piel se redujo durante 8 horas, lo que indica una mejora en la barrera cutánea (Figura 28).

Después de 7 y 28 días de uso de HYDRA-AOX dos veces al día, la barrera cutánea mejora en comparación con el día 0.

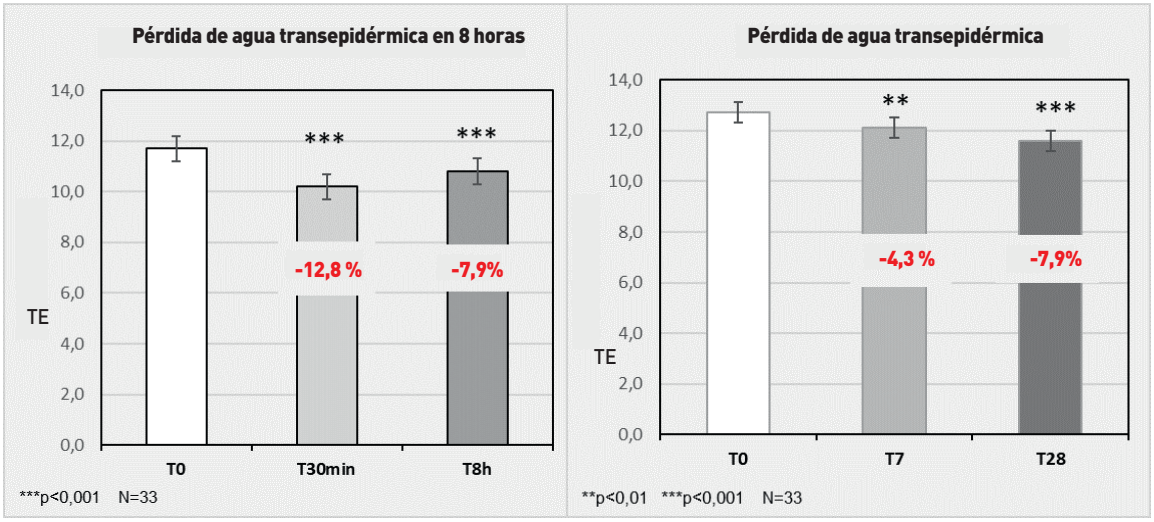


Figura 28: Medición de la pérdida de agua transepidérmica después de 30 min, 8 horas, 7 días y 28 días de uso de HYDRA-AOX.

2.3 Efecto alisador

El microrrelieve cutáneo se midió mediante perfilometría (PRIMOS 3D) a los 7 y 28 días de uso. Después de 28 días de uso dos veces al día, HYDRA-AOX redujo significativamente las líneas finas de la piel en un -4,9 %, en comparación con el D0 *(Figura 29A).*

La puntuación clínica demostró un efecto alisador después de 7 días (+12,5 %) y después de 28 días (+37,5 %) de uso dos veces al día (Figura 29B).

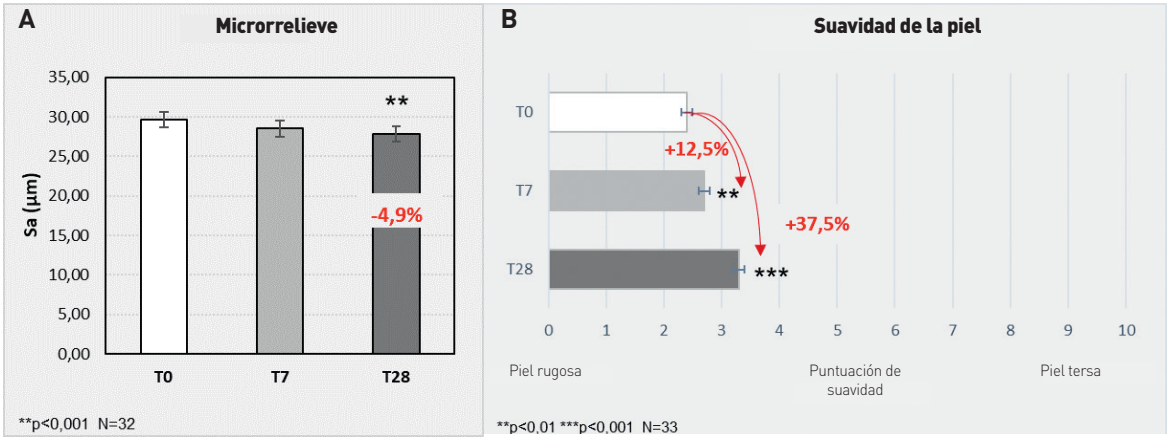


Figura 29: Medición del microrrelieve cutáneo mediante perfilometría (A) y evaluación del efecto alisador mediante puntuación clínica (B) tras el uso de HYDRA-AOX.

2.4 Evaluación de la luminosidad

La puntuación clínica demostró una mejora en el tono de la piel después de 7 días (+16 %) y después de 28 días (+22 %) de uso de HYDRA-AOX dos veces al día (Figura 30).

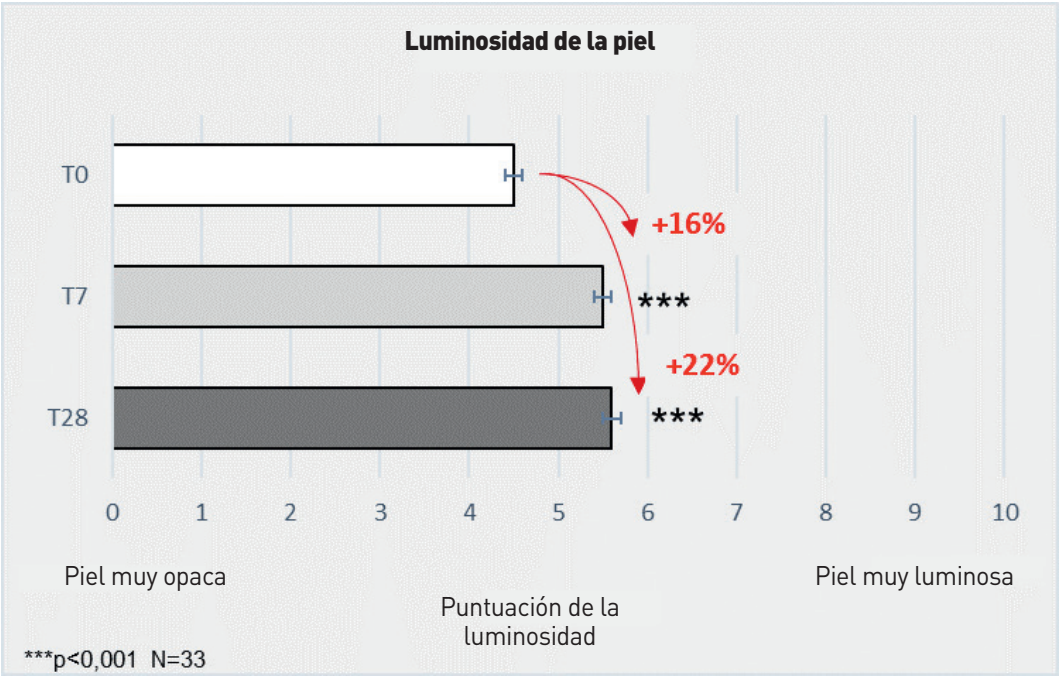


Figura 30: Evaluación de la luminosidad mediante puntuación clínica después de usar HYDRA-AOX.

3/ CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN

Cada voluntaria completa un cuestionario de autoevaluación sobre la eficacia del producto en cada visita, a los 7 y 28 días de la aplicación del producto, lo que permite medir la apreciación de cada voluntaria después del uso del producto.

Después de solo 7 días de aplicación dos veces al día:

/ el 100 % de las mujeres notaron una textura más suave de la piel

/ el 96 % de las mujeres notaron que las líneas finas se habían suavizado

/ el 78 % de las mujeres notaron una reducción de los poros

/ el 96% de las mujeres experimentaron una piel hidratada

/ el 90 % de las mujeres experimentaron una piel luminosa

Las propiedades organolépticas del producto son muy apreciadas con una muy buena satisfacción en cuanto a la penetración, la textura y la sensación de confort en el D7.

6 PRUEBAS DE TOLERANCIA

La aceptabilidad de la piel del sérum HYDRA-AOX se evaluó bajo la supervisión de un dermatólogo. No se observaron reacciones adversas tras la aplicación del producto durante todo el estudio. El producto probado fue dermatológicamente bien tolerado por todas las sujetos.

7 CONCLUSIÓN

En conclusión, la aplicación tópica del sérum HYDRA-AOX ha demostrado una buena tolerancia cutánea. HYDRA-AOX protege la piel de los efectos del estrés oxidativo provocado por las agresiones externas (UV, contaminación). El estudio clínico mostró una mejora en la hidratación, la función de barrera, y una piel más suave y radiante después de 7 y 28 días de uso dos veces al día.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. Biomolecules. 2015 Apr 21 ;5 **(2)**:545-89. doi: 10.3390/biom5020545. PMID: 25906193; PMCID: PMC4496685.

(2) Chen J, Liu Y, Zhao Z, Qiu J. Oxidative stress in the skin: Impact and related protection. Int J Cosmet Sci. 2021 Oct;43 **(5)**:495-509. doi: 10.1111/ics. 12728. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34312881.

(3) D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. Int J Mol Sci. 2013 Jun 7;14 **(6)**: 12222-48. doi: 10.3390/ijms140612222. PMID: 23749111; PMCID: PMC3709783.

(4) Obayashi K, Kurihara K, Okano Y, Masaki H, 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) Thiele JJ, Hsieh SN, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E: critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. Dermatol Surg. 2005 Jul;31(7 Pt 2):805-13; discussion 813. doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31724. PMID: 16029671.

(6) Podda, M. and Grundmann-Kollmann, M., 2001. Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. Clinical and experimental dermatology, 26**(7)**, pp.578-582.

(7) Wohlrab J, Kreft D. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. Skin Pharmacol Physiol. 2014;27 **(6)**:311-5. doi: 10.1159/000359974. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24993939.

(8) Shahmoradi Z, Iraji F, Siadat AH, 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.

(9) Tanno O, Ota Y, Kitamura N, Katsube T, 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: 10971324.

(10) Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, Greatens A, Hillebrand GG, Bissett DL, 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.

(11) Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, González FJ, Martínez-Ramírez JD, Moncada 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.

(12) Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. Nutrients. 2017 Aug 12;9 **(8)**: 866. doi: 10.3390/nu9080866. PMID: 28805671; PMCID: PMC5579659.

(13) https://www.mnhn.fr/fr/haematococcus-pluviales-flotow-1844

(14) Davinelli S, Nielsen ME, Scapagnini G. Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. Nutrients. 2018 Apr 22;10 **(4)**: 522. doi: 10.3390/nu10040522. PMID: 29690549; PMCID: PMC5946307.

(15) Nusgens BV. Hyaluronic acid and extracellular matrix: a primitive molecule? Ann Dermatol Venereol. 2010 Apr ;137 Suppl 1:S3-8.

9 NOTAS

EL 1ER* LABORATIOR FRANCÉS EN MEDICINA ESTÉTICA

Laboratorios FILORGA originalmente diseñó, desarrolló y fabricó inyectables utilizados por médicos estéticos, dermatólogos y cirujanos plásticos líderes en todo el mundo. Con el fin de poner al alcance de todos su experiencia en medicina estética, Laboratorios FILORGA ha creado una gama de tratamientos antiedad formulados con NCEF [New Cellular Encapsulated Factors], un complejo polirrevitalizante único que encapsula principios activos utilizados en inyectables. La fórmula avanzada condujo al desarrollo de cremas que ofrecían un verdadero rendimiento antienvejecimiento, con resultados visibles después de 7 días**.

WWW.FILORGA.COM

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