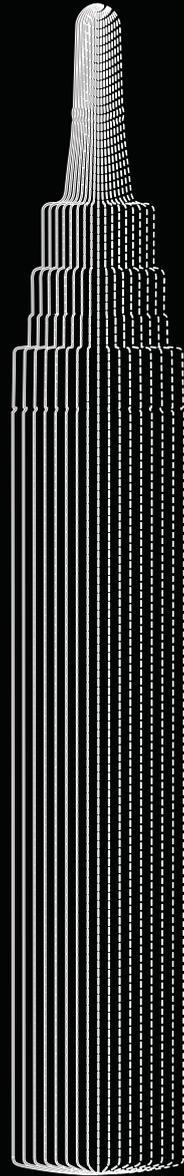


LABORATOIRES
FILOGA
PARIS



TIME-FILLER SHOT 5XP
INFORME CIENTÍFICO

SUMARIO

1	FOCO: MEDICINA ESTÉTICA Y ARRUGAS DE EXPRESIÓN	4
2	LA CIENCIA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR	7
3	EN LA FÓRMULA DE TIME-FILLER SHOT 5XP	8
4	RESULTADOS EFICACES	11
	1/ Resultados del estudio ex vivo	11
	2/ Resultados del estudio in vivo	12
	2.1. Eficacia antiarrugas	12
	2.2. Medición del efecto hidratante	14
	3/ Cuestionario de satisfacción	14
5	EVALUACIÓN DE LA TOLERANCIA	15
6	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15



LABORATOIRES
FILORGA
PARIS

**TIME-FILLER
SHOT 5XP**

Sérum concentré -
correction rides
d'expression visibles

Concentrated serum
visible expression
lines correction

LOS LABORATORIOS FILORGA HAN DESARROLLADO TIME-FILLER SHOT 5XP, UN SÉRUM CON UNA GRAN CONCENTRACIÓN DE PÉPTIDOS, INSPIRADO EN LOS INYECTABLES DE TOXINA BOTULÍNICA, PARA CORREGIR ESPECÍFICAMENTE LAS ARRUGAS DE EXPRESIÓN (FRENTE, ENTRECEJO, PATAS DE GALLO, LABIO SUPERIOR, LABIO INFERIOR, COMISURAS DE LOS LABIOS).



1 FOCO MEDICINA ESTÉTICA Y ARRUGAS DE EXPRESIÓN

¿Cómo se reconocen las arrugas de expresión y cuáles son las causas de su aparición?

Cuando la piel es joven, después de una contracción vuelve a su estado inicial, pero con la edad, la piel es menos elástica y las arrugas se quedan marcadas.

Aparte de la edad, algunos factores ligados al modo de vida pueden agravar las arrugas de expresión. El sol, por ejemplo, tiende a aumentar las contracciones de los músculos faciales para entrecerrar los ojos o fruncir las cejas. El tabaco también aumenta el riesgo de aparición de arrugas en los labios.

¿Cómo corregir las arrugas de expresión?

El tratamiento de referencia es la inyección de toxina botulínica que practican los médicos estéticos a nivel de los músculos. La toxina bloquea la contracción de los músculos y así impide que se formen las arrugas de expresión.

¿A partir de qué edad aparecen las arrugas de expresión?

Las arrugas de expresión pueden aparecer a partir de los veinte años pero la mayoría de las personas que recurren a inyecciones de toxina botulínica tienen entre 40 y 55 años **(1)**. Cada vez más pacientes de medicina estética piden que se les corrijan las arrugas de expresión a partir de los 30 años. Se trata sobre todo de un tratamiento preventivo para retrasar la aparición de las arrugas.

Vemos que ha aparecido la tendencia al «micro bótox» ¿de qué se trata?

El «micro bótox» consiste en inyectar toxina botulínica en menor cantidad que con la inyección clásica. Ello permite prevenir la aparición de arrugas conservando al mismo tiempo un efecto natural.

¿Dónde se inyecta la toxina botulínica?

El producto se inyecta en los músculos responsables de las diferentes arrugas de expresión (Figura 1) (2) :

- Músculo frontal para las arrugas horizontales de la frente (Figura 1A).
- Músculo piramidal de la nariz (Figura 1B) y músculos corrugadores de las cejas (Figura 1C) para las arrugas glabellares, entre las cejas.
- Músculo orbicular del ojo para las arrugas que forman las patas de gallo (Figura 1D).
- Músculo orbicular de la boca para las arrugas verticales del labio superior (Figura 1E).
- Músculo depresor del ángulo de la boca para las arrugas en los ángulos de los labios (Figura 1F).



¿Cuánto tiempo duran los efectos de una inyección?

Los efectos son visibles inmediatamente después de la inyección, el resultado final se aprecia entre 2 y 5 días después y dura 6 meses aproximadamente. Entonces el músculo recupera su capacidad de contracción.



CULTURA MÉDICA

La toxina botulínica es una toxina que segrega la bacteria *Clostridium botulinum*. En su origen, esta toxina se utilizaba para reducir las contracciones musculares en el tratamiento de afecciones en la vesícula, en las migrañas crónicas, los espasmos musculares como el estrabismo o en problemas de transpiración excesiva.

La aplicación estética de la toxina botulínica se descubrió por casualidad a finales de los años 80 **(3)**. La Dra. Jean Carruthers, oftalmóloga, constató una mejoría de las arrugas del contorno de los ojos cuando estaba tratando a una paciente por blefarospasmo.

Entonces inició una investigación con su marido, el Dr. Alastair Carruthers, dermatólogo. A partir de entonces la utilización estética de la toxina botulínica se convirtió en un auténtico fenómeno en Estados Unidos.

A saber: el nombre «bótox» lo utiliza actualmente el gran público en la lengua corriente para designar las inyecciones de toxina botulínica que se usan en medicina estética. Sin embargo, el Botox® es un nombre comercial que le dio el primer laboratorio que comercializó las inyecciones de toxina botulínica.

Es el nombre que se reserva a las inyecciones de toxina botulínica con objetivo terapéutico y no estético.

2

LA CIENCIA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

Para bloquear la contracción de los músculos y prevenir así la aparición de las arrugas de expresión, hay que comprender el mecanismo de comunicación entre un nervio y un músculo, en la sinapsis neuromuscular (Figura 2). Las neuronas liberan mensajeros químicos, llamados neurotransmisores, que son enviados a las células musculares. En función de su naturaleza, estos neurotransmisores «ordenan» a los músculos que no se contraigan, es decir, que permanezcan relajados. Los neurotransmisores se localizan en las neuronas y están alojados dentro de vesículas. Para enviarlos hacia las células musculares, las vesículas que contienen neurotransmisores son expulsadas de la neurona mediante un proceso llamado exocitosis. Este proceso consiste en fusionar las membranas de las vesículas y la membrana de la neurona para liberar su contenido..

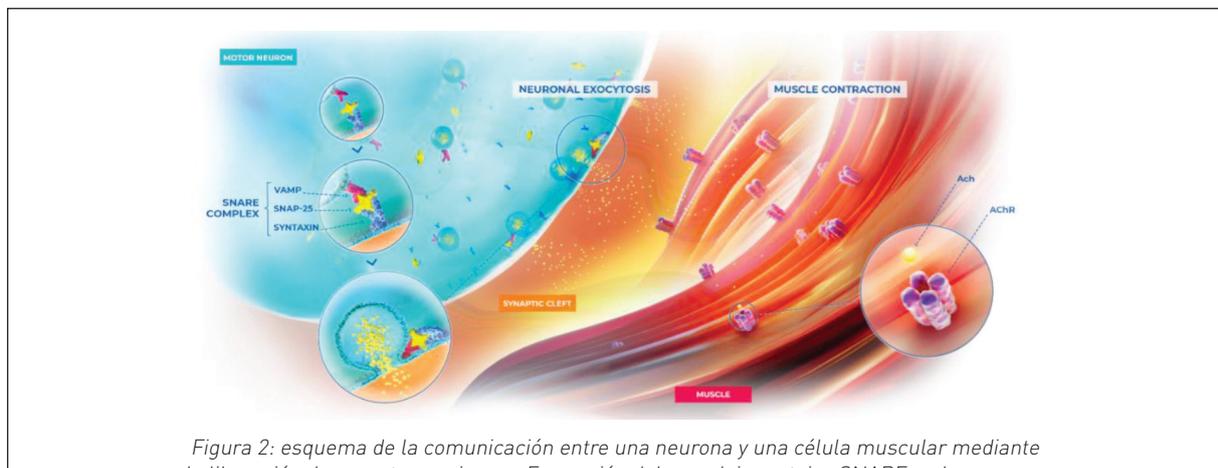


Figura 2: esquema de la comunicación entre una neurona y una célula muscular mediante la liberación de neurotransmisores. Formación del complejo proteico SNARE en la neurona, que permite la fusión de las membranas y la liberación de los neurotransmisores.

La liberación de los neurotransmisores mediante exocitosis está garantizado por el complejo proteico SNARE (Receptor de proteínas solubles de Unión al Factor Sensible a la N-etilmaleimida):

- VAMP (proteína de membranas asociadas a la vesícula) que está ligada a la membrana de vesículas presinápticas;
- Sintaxina, que está ligada a la membrana de la neurona;
- SNAP-25 (-Proteína 25 asociada a sinaptosomas) que une VAMP y Sintaxina. La interacción de estas proteínas conlleva la fusión de las membranas

vesiculares con la membrana plásmica neuronal, lo que permite la liberación de los neurotransmisores en el espacio sináptico. (4).

Por tanto, las etapas clave de la comunicación neurona-célula muscular son:

- Ensamblaje del complejo proteico SNARE con la neurona.
- Liberación de los neurotransmisores en los receptores.
- Fijación de los neurotransmisores en los receptores específicos, localizados en la célula muscular.
- Cascada de señalización y contracción muscular.

¿CÓMO ACTÚA LA TOXINA BOTULÍNICA?

La toxina botulínica de tipo A que se utiliza en medicina estética es una endopeptodasa que desnatura la proteína SNAP-25, cuyo efecto es desnaturar el complejo SNARE (5). Esta modificación bloquea la fusión de las membranas y la liberación de acetilcolina, el neurotransmisor responsable de la contracción muscular. El mensaje de contracción se bloquea y los músculos permanecen relajados.



3

EN LA FÓRMULA DE TIME-FILLER SHOT 5XP

La fórmula de **TIME-FILLER SHOT 5XP** utiliza una asociación de activos para corregir las arrugas de expresión y conseguir una piel más lisa:

- Un complejo péptido
- Polisacáridos
- Un fermento marino

Cabe destacar que todos los ingredientes activos han sido incorporados a la concentración en la que se ha demostrado una eficacia clínica.

La textura de **TIME-FILLER SHOT 5XP** está ligeramente gelificada, lo cual facilita una absorción rápida y un acabado ligero. No deja efecto graso en la piel.

El producto ha sido formulado sin silicona, sin parabenos y sin ingredientes de origen animal.

COMPLEJO PEPTÍDICO

Para corregir las arrugas de expresión, **TIME-FILLER SHOT 5XP** incorpora un complejo peptídico que imita la acción de la toxina botulínica y está compuesto por acetil hexapéptido- 8 y de acetil octapéptido-3.

Estos dos péptidos corresponden a un fragmento de la proteína SNAP-25. Bloquean la formación del complejo SNARE al interactuar por competición con la proteína SNAP-25 (6). Así disminuyen la liberación de los neurotransmisores y bloquean la señal de la contracción muscular. La piel permanece lisa.

Además de inhibir la contracción muscular, el hexapéptido acelera la relajación muscular tras una contracción. El tiempo que necesitan los músculos para relajarse tras una contracción aumenta con la edad, dejando que las arrugas sean visibles durante más tiempo. *In vitro*, en un modelo 3D de tejido muscular humano, el exapéptido acelera en un 63% la relajación muscular en un músculo joven y en un 31% en un músculo maduro (Figura 3). El exapéptido permite volver a tener una piel lisa más rápidamente tras una contracción, tanto en músculos jóvenes como en los de más edad.

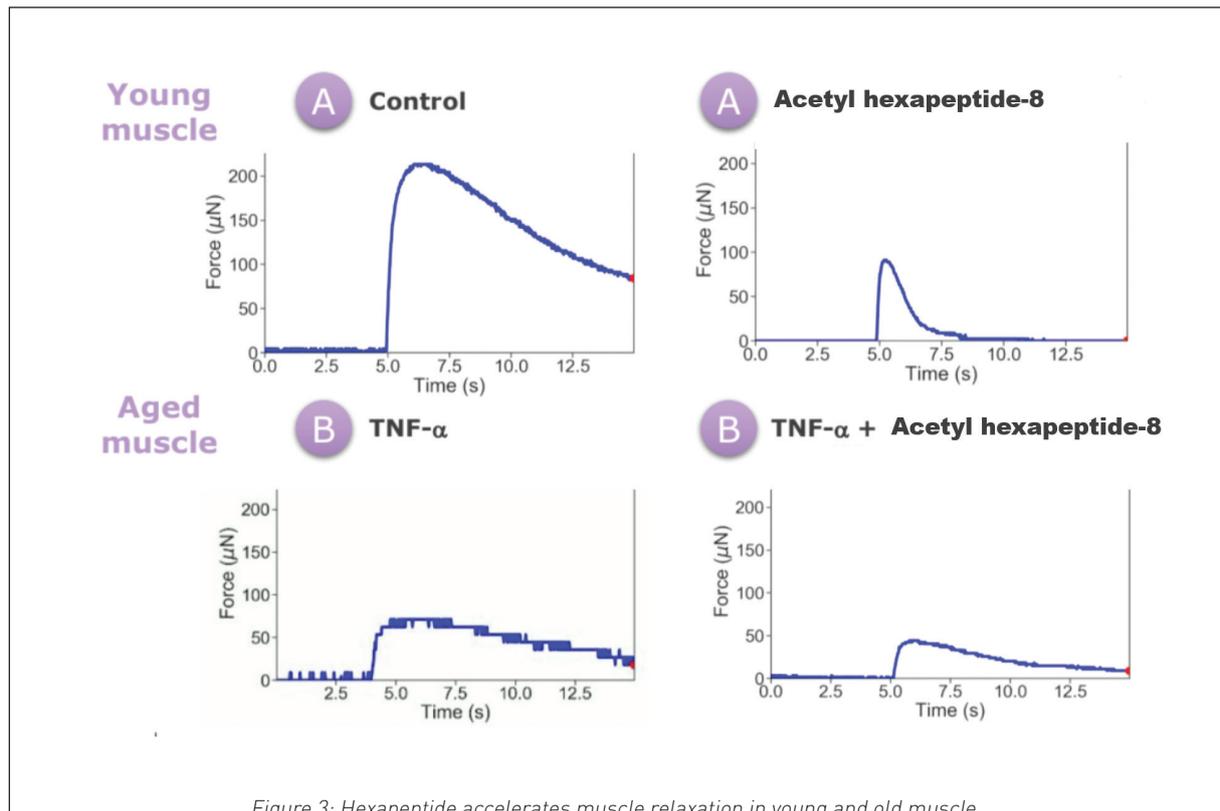


Figure 3: Hexapeptide accelerates muscle relaxation in young and old muscle.

© Lubrizol

PÉPTIDO: DEFINICIÓN

Los péptidos están constituidos por un encadenamiento de aminoácidos y forman la base de las proteínas (Figura 4). Existe una gran variedad de péptidos con numerosas funciones biológicas. Pueden ser antioxidantes, antimicrobianos o mensajeros moleculares. Pueden ser señales para estimular la cicatrización mientras que otros están implicados en la función de los péptidos.

Los péptidos que se utilizan han sido producidos mediante síntesis según los principios de química verde, una química cuyo objetivo es reducir las sustancias nefastas para el medioambiente (evitar producir residuos, desperdicio, no utilizar/producir compuestos tóxicos para el hombre y el medioambiente, utilizar disolventes poco contaminantes, ahorrar energía, utilizar materias primas renovables...).

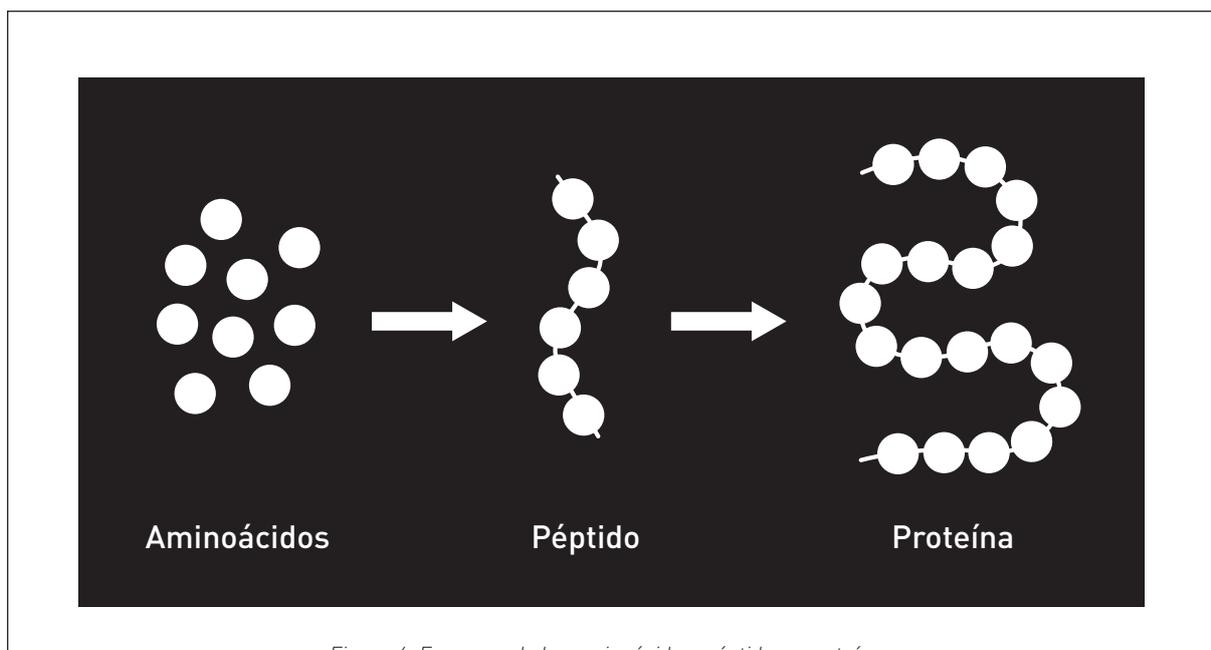


Figura 4: Esquema de los aminoácidos, péptidos y proteínas.

POLISACÁRIDOS

TIME-FILLER SHOT 5XP contiene polisacáridos (goma xantana y carragenanos) extraídos del alga *Chondrus crispus*. Estos polisacáridos son biopolímeros de alto peso molecular y de origen natural. Forman una película en la superficie de la piel para proporcionar una hidratación inmediata y a largo plazo.

Efectivamente, contiene en su estructura química numerosos agrupamientos hidróxilos, que tienen la capacidad de ligarse con el agua y de interactuar con el estrato córneo para tener una gran superficie de contacto con la piel, lo que minimiza la pérdida de agua transepidérmica (TEWL).

Mejoran también la penetración de los activos y participan a la sensorialidad de la fórmula al proporcionar una sensación agradable cuando se aplican.

FERMENTO MARINO

La fórmula incorpora un fermento de origen marino de género *bacillus*, que se obtiene mediante biotecnología. Este fermento acelera el metabolismo en las fibras musculares. *In vitro*, aumenta la liberación de adiponectina por parte de los adipocitos, una molécula que indica a los músculos del esqueleto que aceleren el metabolismo de las fibras musculares de tipo I. Mejora el tono muscular (tensión que se ejerce sobre los músculos en reposo) y aporta un sostén suplementario a la piel para dotarla de más firmeza.



4

RESULTADOS EFICACES

LA EFICACIA DE TIME-FILLER SHOT 5XP HA SIDO EVALUADA MEDIANTE ESTUDIOS EX VIVO E IN VIVO.

1/ RESULTADOS DEL ESTUDIO EX VIVO

Se ha medido la densidad de la epidermis en explantes de piel procedentes de una abdominoplastia que se realizó a una mujer caucásica de 43 años, de fototipo III.

TIME-FILLER SHOT 5XP se aplicó durante 5 días en explantes de piel, después se efectuaron medidas 6 días después de la primera aplicación.

TIME-FILLER SHOT 5XP aumenta de forma significativa la densidad de la epidermis en un 48%, en comparación a la muestra no tratada.

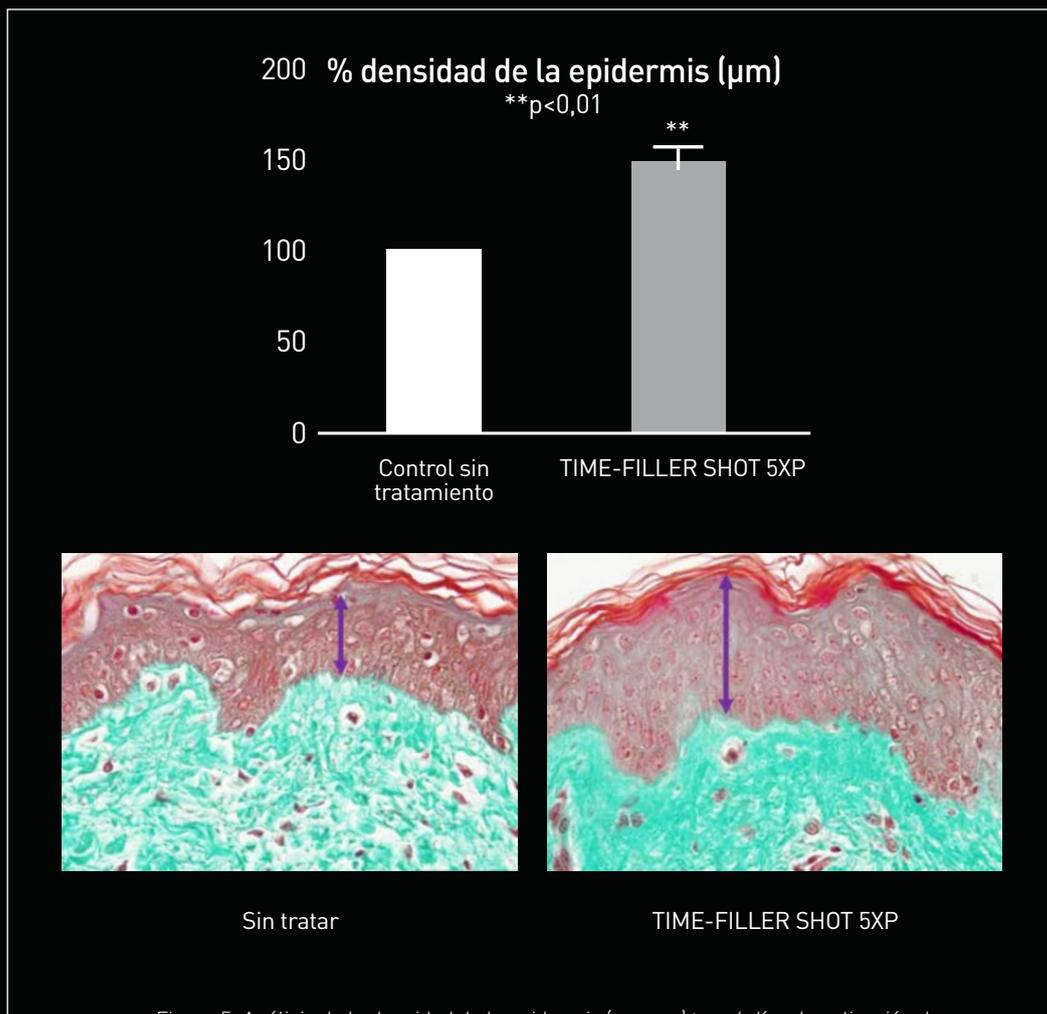


Figura 5: Análisis de la densidad de la epidermis (en rosa) tras 6 días de aplicación de TIME-FILLER SHOT 5XP.

2/ RESULTADOS DEL ESTUDIO IN VIVO

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos independientes para medir la eficacia de **TIME-FILLER SHOT 5XP** sobre las arrugas de expresión y la hidratación.

El primer estudio clínico ha permitido evaluar los distintos parámetros después de 7 y 14 días de aplicación. El segundo estudio ha permitido evaluar los distintos parámetros después de 28, 56 y 84 días de aplicación.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO CLÍNICO:

/ Estudio 7-14 días: 32 voluntarias de entre 44 y 64 años (media de edad: 54,3).

Eficacia antiarrugas mediante score clínico: frente, entrecejo, patas de gallo, labio superior, labio inferior, comisuras de los labios.

Eficacia antiarrugas mediante profilometría: entrecejo, patas de gallo.

/ Estudio 28, 56, 84 días: 31 voluntarias de entre 35 y 55 años (media de edad: 48,9).

Eficacia antiarrugas mediante score clínico: frente, patas de gallo, labio superior.

/ Tipos de pieles: secas, normales, mixtas y grasas.

/ Aplicación del producto sobre el rostro 2 veces al día.

/ Cada individuo aportaba su propio testimonio.

2.1 Eficacia antiarrugas

Se observó mediante score clínico y/o medida instrumental una reducción significativa de los diferentes tipos de expresión (frente, entrecejo, patas de gallo, labio superior, comisuras de los labios) a partir de 7 días de aplicación 2 veces al día de **TIME-FILLER SHOT 5XP** (Tablas 1 y 2; Figura 6).

Las arrugas siguen disminuyendo progresivamente y de forma significativa en las arrugas estudiadas a 28, 56 y 84 días: frente, patas de gallo, labio superior.

Arruga	7 días	14 días
Entrecejo	-6.1%*	-9.6%*
Patas de gallo	-3.8%*	-7.6%*

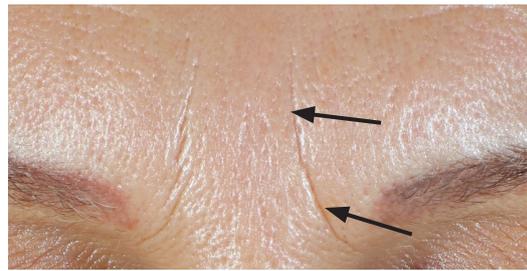
Tabla 1: medida de la eficacia sobre las arrugas mediante profilometría, tras aplicación dos veces al día de **TIME-FILLER SHOT 5XP** (* $p < 0,05$ comparado con J0).

Arruga	7 días	14 días	28 días	56 días	84 días
Frente	-3.6%*	-3.6%*	-3%*	-12%*	-25%*
Entrecejo	/	-10.4%*	/	/	/
Patas de gallo	/	-9.1%*	-7%*	-17%*	-32%*
Labio superior	-5%*	-7.9%*	-5%*	-16%*	-34%*
Comisuras de los labios	-2%*	-2.5%*	/	/	/

Tabla 2: Medida de la eficacia sobre las arrugas por score clínico, tras aplicación dos veces al día de **TIME-FILLER SHOT 5XP** (* $p < 0,05$ comparado con J0).



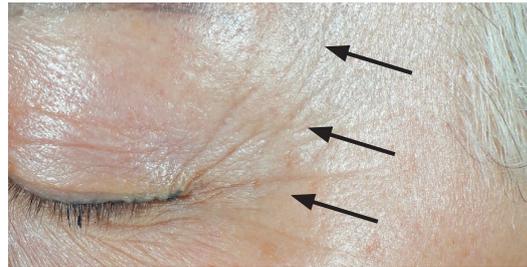
DÍA 0



DESPUÉS 7 DÍAS



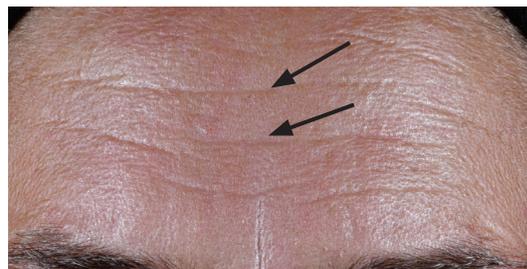
DÍA 0



DESPUÉS 14 DÍAS



DÍA 0



DESPUÉS 56 DÍAS



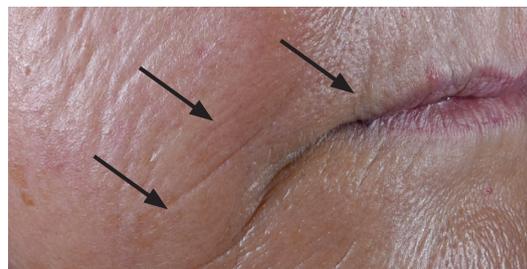
DÍA 0



DESPUÉS 56 DÍAS



DÍA 0



DESPUÉS 56 DÍAS

Figura 6. fotos de las arrugas antes y después de aplicar dos veces al día **TIME-FILLER SHOT 5XP**.
Foto estándar, cada sujeto efectuaba su propio control.

2.2 Medición del efecto hidratante

Se midió la hidratación cutánea mediante corneometría tras 28, 56 y 84 días de aplicación dos veces al día de **TIME-FILLER SHOT 5XP** (Figura 7).

TEl producto hidrata la piel de forma significativa tras 28, 56 y 84 días de aplicación dos veces al día

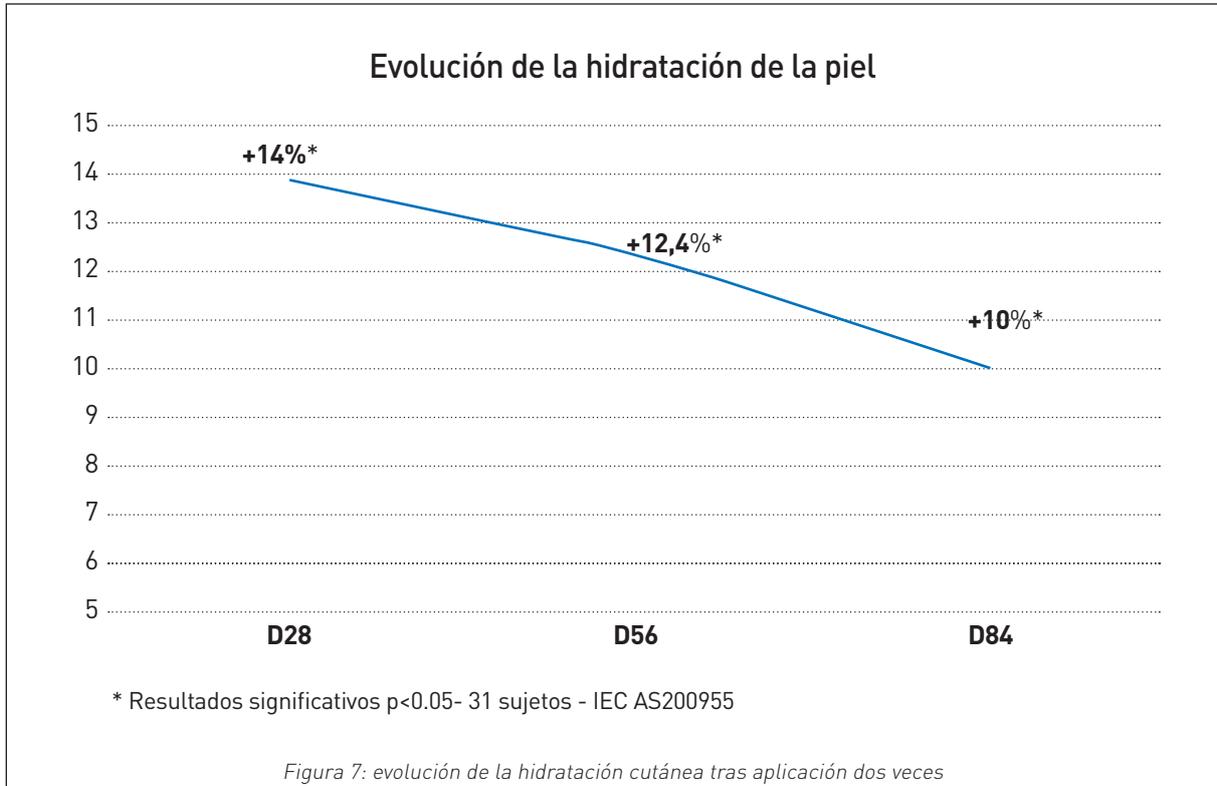


Figura 7: evolución de la hidratación cutánea tras aplicación dos veces al día de **TIME-FILLER SHOT 5XP** (* $p < 0.05$ comparado con J0).

3/ CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN

En cada visita, cada una de las voluntarias cumplimenta un cuestionario de satisfacción. Ello permite saber la impresión de cada voluntaria tras haber utilizado el producto.

DESPUÉS DE SOLO 7 DÍAS,
87% de las mujeres constatan un efecto alisador y el 84% observan que los rasgos se han relajado.

DESPUÉS DE 28 DÍAS,
97% de las mujeres dclaran que la piel se ha alisado.

Las propiedaes organolépticas del producto son muy apreciadas, con mucha satisfacción sobre la penetración, la textura y la sensación de confort en J7.



5

EVALUACIÓN DE LA TOLERANCIA

La tolerancia al sérum **TIME-FILLER SHOT 5XP** ha sido evaluada bajo control dermatológico.

No se ha observado ninguna reacción adversa durante todo el estudio. El producto ha sido bien tolerado dermatológicamente por todos los sujetos.

6

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) 2020 Plastic Surgery Statistics Report : <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>

(2) <https://3d4medical.com/>

(3) Carruthers A, Carruthers JDA, « The Treatment of Glabellar Furrows with Botulinum-A Exotoxin » Movement Disorders. 1990; 16:83.

(4) Reinhard Jahn, Dirk Fasshauer. Molecular machines governing exocytosis of synaptic vesicles. Nature. 2012 Oct 11; 490(7419): 201-207.

(5) Schiavo, G. et al. Botulinum neurotoxin serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. FEBS Lett. 335, 99-103 (1993).

(6) Blanes-Mira C, Clemente J, Jodas G et al. A synthetic hexapeptide (Argireline) with antiwrinkle activity. International journal of cosmetic science. 2002 Oct; 24(5):303-10.

1^{ER}* LABORATORIO FRANCÉS EN MEDICINA ESTÉTICA

Laboratoires FILORGA diseñó, desarrolló y fabricó originalmente inyectables utilizados por los principales médicos estéticos, dermatólogos y cirujanos plásticos de todo el mundo.

Para hacer accesible a todos su experiencia en medicina estética, los Laboratorios FILORGA han creado una gama de tratamientos antiedad formulados con

NCEF [New Cellular Encapsulated Factors], un complejo polirevitalizante único.

Ingredientes activos encapsulantes utilizados en inyectables.

La fórmula avanzada condujo al desarrollo de cremas que ofrecían verdadero rendimiento antienvjecimiento, con resultados visibles después de 7 días**.



WWW.FILORGA.COM

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