

LEXICON

Volume XXVI

VEVY EUROPE

Nr 1 November 2011

Active Epidermal Moisturization: Filaggrin Modulator from Fractions of Vegetable Unsaponifiables

Filagrinol®

What is it?

Filagrinol® is a clear liposoluble active ingredient, composed of fractions of vegetable unsaponifiables, modulating filaggrin production, and carrying out a specific epidermal moisturizing action.

It doesn't contain any preservative.

Its INCI Name is: Pollen Extract, Glycine Soja (Soybean) Oil Unsaponifiables, Olea Europaea (Olive) Oil Unsaponifiables, Triticum Vulgare (Wheat) Germ Oil Unsaponifiables.

What is filaggrin?

Filaggrin (FILament AGGRegating proteIN) is an epidermal protein synthesized in the *Stratum Granulosum*. It has a key role in the keratinization process:

- It promotes the organization and aggregation of keratinous protein chains of the *Stratum Corneum*;
- As a consequence of its degradation, it generates a pool of hydro-soluble molecules which composes the Natural Moisturizing Factor (NMF).

This means integrity and good health of the *Stratum Corneum* and therefore of all epidermis.

Which are its applications?

Cosmetic products

- Treatment of dehydrated, sensitive, dry and reddening skin;
- Treatment of skin blemishes and other forms of reddening;
- Treatment of skin aging, sun damages;
- Functional make-up preparations.

Dermopharmaceutical products

- Topic treatment of diskarotosis, parakeratosis and rhagades.

Since **Filagrinol®** exerts its activity in the upper layers of the skin, it is recommended to be used in association with Hyaluramine-S®, an active that carries out a deep and long lasting moisturizing action.

Moisturization of epidermis is efficient only if:

- Water supplied by dermis is sufficient to balance the skin *Perspiratio Insensibilis*;
- Water retention capacity of the upper layers of the skin system is effective and constant;

Therefore, the correct management of the lipids used in the chosen cosmetic form is involved too.

This management necessarily shall take account of any modifications of their ratio during the whole process of differentiation and maturation of keratinocytes.

It is also helpful against free radicals as it exerts a strong anti-lipoperoxidant activity.

How should it be used?

Filagrinol® should be added to the lipid phase.

The recommended use levels are between 3% and 10%, for the formulation of O/W and W/O emulsions, lotions, masks, oils and ointments:

- Continuous use: 3% - 5%;
- Shock treatment: 6% - 10%.

How does it work?

Filagrinol® accomplishes its action on specific metabolic steps of the epidermal keratinization process.

ATPase [Adenosine TriPhosphatase] Activity

ATPase activity is involved in the maturation process from profilaggrin (precursor) to filaggrin in epidermis.

The profilaggrin molecules contain ATP. It has been demonstrated that **Filagrinol®** increases

International information on dermo-pharmaceutics cosmetics and toiletries

Publisher: VEVY EUROPE, via Semeria 16A, 16131 Genova, Italy. **Managing Editor:** Giorgio Rialdi. **Deputy Editor:** Raffaele Rialdi. **Editorial and Advisory Boards:** Skin Applied Sciences Associates (SASA); **Copyright©** 1984-2011 by VeVy Europe S.p.A. All rights reserved. Texts are original and registered; no part may be reproduced in any manner or by any



means without written permission from the publisher. **Mailing:** registered for delivery by post, free of charge to branch specialists. **Circulation:** 13'500 copies. **Document Type:** Trade/Scholarly Publication. Printed in Italy. Publication legally protected by the Literary, Artistic and Scientific bureau of the Italian Presidential Council of Ministers.



Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana

Printed by Flyalarm - Italy

Autor. Tribunale di Genova 31/84, del 18/6/84. Iscrizione al Registro Operatori di Comunicazione (ROC) al n. 6411 del 10.12.01. Spedizione in abb. Postale

the ATPase activity. (See Figures 1 and 2)

Immunohistochemical Determination of Filaggrin

Filaggrin is a marker of the final process of keratinization and it states the proper epithelial maturation.

Using a specific anti-filaggrin antibody (Dale Method), the effect of **Filagrinol®** has been studied by checking the production of filaggrin after topical application. (See Figures 3 and 4)

Histochemical Determination of Bound Histidine

Profilaggrin and filaggrin are proteins with a high content of histidine. The intensity of the red-brownish coloration clearly drawing the *Stratum Granulosum* is proportional to the presence of Filaggrin (Pauly Method). (See Figures 5 and 6)

Clinical Evaluation

Treatment of 8% **Filagrinol®** O/W emulsion, applied on 30 volunteers (40-50 year old women - Double Blind).

Corneometer

Increase of epidermis water content. **Table A.**

Days	Corneometer
10	13%
30	26%
60	44%

Dermatologist Evaluation

Improvement of skin conditions. (Evaluated Parameters: Skin wrinkling, Moisturization, Elasticity and Appearance). **Table B.**

Days	Dermatologist Evaluation
10	12%
30	26%
60	42%

Protective Action Against Lipid Peroxidation Caused by UV Rays [Okawa]

Treatment with a 8% **Filagrinol®** O/W emulsion. A proportional decrease in Malondialdehyde production was shown:

- 35.4% - single topical application;
- 49.8% - after 10 days of repeated topical application.

(See **Table C**).

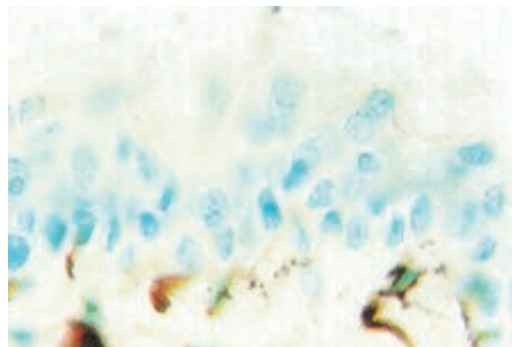


Fig. 1. Skin of mice untreated (control). ATPase reaction 5 minutes. At 5 minutes incubation the *Stratum Granulosum* is not yet evident as is the case of treated skin samples.

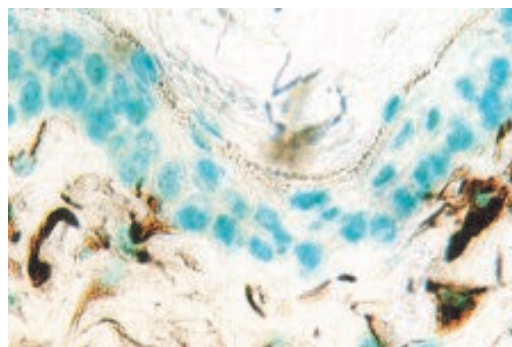


Fig. 2. Skin of mice treated with **Filagrinol®** for 1 month. ATPase reaction 5 minutes. At the *Stratum Granulosum* level the presence of lead sulfide granules (the appearance resembles to a necklace of pearls) is highlighted, index of ATPase activity in this site. The overlying *Stratum Corneum* is colorless.

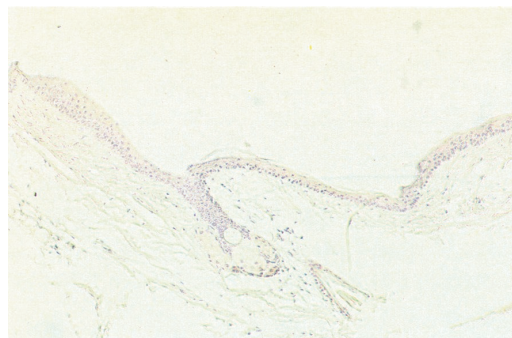


Fig. 3. Normal mouse skin appearance. Immunohistochemical reaction marking a scarce presence of filaggrin.

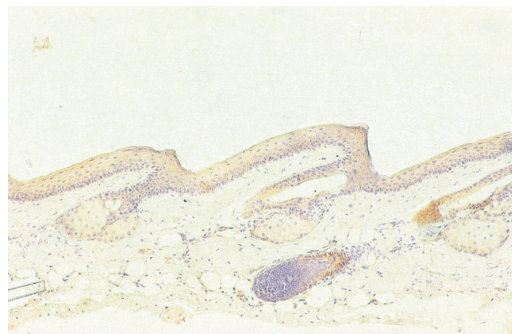


Fig. 4. Mouse tail skin treated with **Filagrinol®**. Immunohistochemical reaction marking abundant filaggrin into *Stratum Granulosum*.

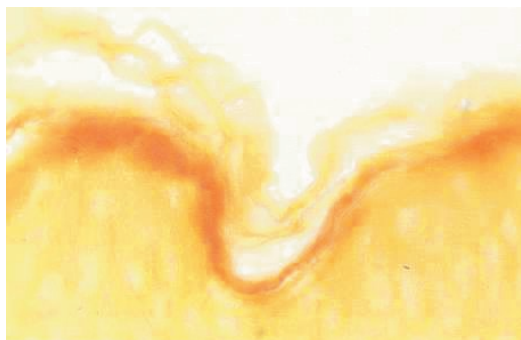


Fig. 5. Normal skin of mouse back (control animal). Histochemical reaction marking bound histidine. *Stratum Granulosum* positivity in untreated mouse is less evident and intense than in treated mouse.

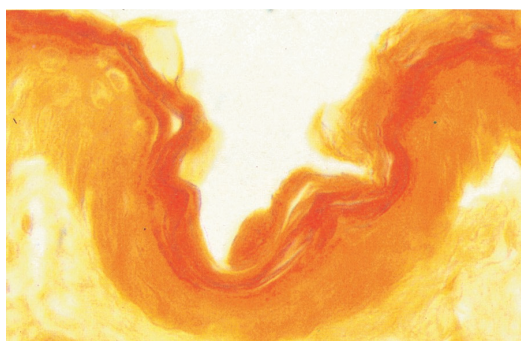


Fig. 6. Skin of mouse back after 1 month treatment with 5% Filagrinol® in olive oil. Histochemical reaction marking bound histidine in the *Stratum Granulosum* containing filaggrin.

Malondialdehyde (nmol / mgprotein)			
Mouse Number	Vehicle [†]	Filagrinol [†]	Reduction (%)
1	7.1	3.4	52.1
2	4.9	2.7	44.9
3	5.4	2.5	53.7
4	3.8	2.1	44.8
5	6.3	2.9	54.0
6	6.7	3.1	53.7
7	5.9	4.0	32.2
8	5.2	2.3	55.8
9	7.4	2.9	60.8
10	4.6	2.5	45.7
Mean	5.73	2.84**	49.8
S.D.	1.16	0,56	8.08

TABLE C. **p-value <0.01 compared to control animals (vehicle only)
[†]Mean of 2 determinations of each sample

Filagrinol® (Vevy codex 13.2423)

Specific epidermal moisturizer.

Directly acting through filaggrin modulation!

SCC 2011 - New York

➔ Filagrinol®

Idratazione Epidermica Attiva: modulatore della filaggrina da frazioni di insaponificabili vegetali

Cosa è?

Filagrinol® è un principio attivo liquido liposolubile, composto da frazioni di insaponificabili da vegetali, che modulano la produzione di filaggrina e apportano un'azione specifica idratante epidermica.

Non contiene alcun preservante.

Il suo INCI Name è: Pollen Extract, Glycine Soja (Soybean) Oil Unsaponifiables, Olea Europaea (Olive) Oil Unsaponifiables, Triticum Vulgare (Wheat) Germ Oil Unsaponifiables.

Che cos'è la filaggrina?

Filaggrina (FILament AGGREGating proteIN) è una proteina epidermica sintetizzata nello *Stratum Granulosum*. Ha un ruolo chiave nel processo di cheratinizzazione:

- promuove l'organizzazione e l'aggregazione delle catene proteiche cheratiniche dello *Stratum Corneum*;
- come conseguenza della sua degradazione genera un *pool* di molecole idrosolubili che compone il *Natural Moisturizing Factor* (NMF).

Questo si traduce in integrità e benessere dello *Stratum Corneum* e quindi di tutta l'epidermide.

Quali sono le sue applicazioni?

Prodotti cosmetici

- Trattamento della pelle disidratata, sensibile, secca e arrossata;
- Trattamento degli arrossamenti diffusi e localizzati;
- Trattamento dell'invecchiamento della cute e dei danni provocati dall'esposizione al sole;
- Preparazioni di cosmetici decorativi funzionali.

Prodotti dermofarmaceutici

- Trattamento topico delle discheratosi, paracheratosi e ragadi.

Poiché Filagrinol® esercita la sua attività negli strati superiori della cute, si suggerisce l'uso in associazione con Hyaluramine-S®, un principio attivo che conferisce un'azione idratante profonda e duratura. L'idratazione dell'epidermide è efficiente solo se:

- l'acqua fornita dal derma è sufficiente a bilanciare la *Perspiratio Insensibilis* della cute;
- la capacità di ritenzione di acqua degli strati superiori dell'apparato cutaneo è efficace e costante;

Inoltre è coinvolta anche la corretta gestione della fase lipidica utilizzata nella forma cosmetica prescelta.

La suddetta gestione deve necessariamente tenere in considerazione ogni modifica del rapporto durante l'intero processo di differenziazione e maturazione dei cheratinociti.

È anche utile contro i radicali liberi poiché esercita una forte attività antilipoperossidante.

Come può essere usato?

Filagrinol® deve essere aggiunto nella fase oleosa.

Le dosi di impiego raccomandate sono fra il 3% e il 10%, per emulsioni O/A e A/O, latti, maschere, oli e unguenti:

- uso continuativo: 3% - 5%;
- trattamento d'urto: 6% - 10%.

Come agisce?

Filagrinol® svolge la sua azione su specifici *step* metabolici del processo di cheratinizzazione epidermica.

Attività ATPasica [Adenosine TriPhosphatase]

L'attività ATPasica è coinvolta nell'epidermide nel processo di maturazione da profilaggrina (precursore) a filaggrina.

Le molecole di profilaggrina contengono ATP. È stato dimostrato che **Filagrinol®** aumenta l'attività ATPasica. (Vedi Fig. 1 e 2)

Determinazione immunoistochimica della filaggrina

La filaggrina è un indicatore del processo finale di cheratinizzazione e attesta l'adeguata maturazione epiteliale.

Utilizzando uno specifico anticorpo antifilaggrina (Metodo di Dale), l'effetto del **Filagrinol®** è stato studiato controllando la produ-

zione di filaggrina dopo applicazione topica. (Vedi Fig. 3 e 4)

Determinazione istochimica dell'istidina legata

La profilaggrina e la filaggrina sono proteine con un elevato contenuto di istidina. L'intensità della colorazione rosso-bruna che evidenzia lo *Stratum Granulosum* è proporzionale alla presenza di filaggrina (Metodo di Pauly). (Vedi Fig. 5 e 6)

Valutazione clinica

Trattamento con un'emulsione O/A all'8% di **Filagrinol®**, applicata su 30 volontari (donne di 40-50 anni - doppio cieco).

Corneometro

Aumento del contenuto di acqua nell'epidermide. (Vedi *Table A*)

Valutazione del dermatologo

Miglioramento delle condizioni cutanee. (Parametri valutati: rugosità, idratazione, elasticità e aspetto). (Vedi *Table B*)

Azione protettiva contro la lipoperossidazione causata dai raggi UV [Okawa]

Trattamento con un'emulsione O/A all'8% di **Filagrinol®**. Viene evidenziata una diminuzione della produzione di malondialdeide:

- 35.4% - singola applicazione topica;
- 49.8% - dopo 10 giorni di applicazione topica ripetuta. (Vedi *Table C*)

EXAMPLES OF FORMULATIONS

5% FILAGRINOL® O/W EMULSION		10% FILAGRINOL® LIPID GEL	
Xalifin-15® (Emulsifier)	20,0	Filagrinol®	
Trioxene-LV®		(Epidermal Powerful Moisturizer)	10,0
(Citric Ester Eudermic Antilipoperoxidant)	5,0	Keratoplast® (Keratoplastic Agent)	10,0
Filagrinol®		Trioxene-LV®	
(Epidermal Powerful Moisturizer)	5,0	(Citric Ester Eudermic Antilipoperoxidant)	15,5
Undebenzofene-C® (Preservative)	1,3	Isostearene® (Eudermic Oil)	13,0
Propylene Glycol (Humectant)	5,0	Undebenzofene-C® (Preservative)	0,5
Demineralized Water	61,4	Nesatol® (Eudermic Oil)	3,0
Idroramnosan® (Viscosity Modifier)	1,0	Syntesqual® (Eudermic Oil)	7,5
Siliconed Oil 350 (Anti Foam)	1,0	Hydroessential Thymus®	
Hydroessential Matricaria®		(Natural Fragrance)	0,5
(Natural Fragrance)	0,3	Lipogelag® (Gelling Agent)	40,0
<i>total</i>	<i>100,0</i>	<i>total</i>	<i>100,0</i>