

ArzneimForsch DrugRES

Arzneimittel Forschung Drug Research

Reimpresión de:

Arzneim.-Forsch./Drug Res 2000; 50(II): 659-663

Efecto de dexpanthenol aplicado tópicamente
sobre la función barrera epidérmica
y la hidratación del estrato córneo

Resultados de un estudio *in vivo* en el ser humano

Wolfgang Gehring y Max Gloor

Drug Screening
Medical Chemistry
Pharmacology
Toxicology
Physiology
Histology
Pharmacokinetics
Biochemistry
Pharmacodynamics
Bioavailability
Bioequivalence
Biostatistics
Clinical Studies
Phase I-IV
Drug Safety
Biotechnology
Diagnostics
Galenics



online
www.ecv.de

50/659-663/Julio 2000

7
2000


Content'Ed Net®
Communications S. L.

Maestro Lassalle, 36
28016 Madrid
Tel: (+34) 913 453 308 - Fax: (+34) 913 430 672
admin@contentednet.com

Título y publicación originales:

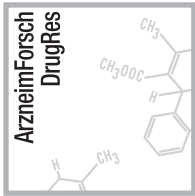
"Effect of Topically Applied Dexpanthenol on Epidermal Barrier Function and Stratum Corneum Hydration". Wolfgang Gehring y Max Gloor. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2000; 50(II): 659-663

© 2000 ECV-Editio Cantor Verlag

Copyright de la traducción al castellano © 2006 Content'Ed Net Communications S.L.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, ECV-Editio Cantor Verlag, sus licenciarios y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos. Sin embargo, la responsabilidad de la exactitud de la traducción es exclusivamente de Content'Ed Net Communications S.L. Antes de la prescripción deberá revisarse la información sobre el producto aprobado.

ES-ECV-BA-031106-MF



Efecto de dexpanthenol aplicado tópicamente sobre la función barrera epidérmica y la hidratación del estrato córneo

Resultados de un estudio *in vivo* en el ser humano

Wolfgang Gehring y Max Gloor

Department of Dermatology (Director: Prof. Dr. M. Gloor), Klinikum der Stadt Karlsruhe gGmbH, Karlsruhe (Alemania)

Resumen

En un estudio controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego se investigó el efecto de dexpanthenol (CAS 81-13-0) formulado en dos vehículos lipófilos diferentes, sobre la función barrera epidérmica *in vivo*. Un tratamiento de siete días con dexpanthenol mejoró la hidratación del estrato córneo y redujo la pérdida de agua transepidérmica. El tratamiento activo fue estadísticamente superior, para los dos parámetros, frente al control. Nuestros resultados sugieren que el empleo de dexpanthenol tópico formulado en cualquiera de los dos vehículos lipófilos estabiliza la función barrera epidérmica.

Summary

Effect of Topically Applied Dexpanthenol on Epidermal Barrier Function and Stratum Corneum Hydration. Results of a human in vivo study

In a randomized, double-blind, placebo-controlled study the effect of topical dexpanthenol (CAS 81-13-0) formulated in two different lipophilic vehicles on epidermal barrier function *in vivo* was carried out. Seven days' treatment with dexpanthenol improved stratum corneum hydration and reduced transepidermal water loss. Active treatment was statistically different from the vehicle control on both measures. Our results suggest that topical dexpanthenol formulated in either lipophilic vehicle stabilizes the skin barrier function.

Palabras clave: CAS 81-13-0 – dexpanthenol – función barrera epidérmica – estrato córneo, hidratación

Arzneim.-Forsch./Drug Res. **50 (II)**, 659-663 (2000)

1. Introducción

Dexpantenol (CAS 81-13-0) es un alcohol biológicamente activo de ácido pantoténico. En los tejidos, el ácido pantoténico interviene en la síntesis de coenzima A y la holo ácido graso sintasa. El ácido pantoténico es un aceite viscoso, extraordinariamente higroscópico, de color amarillo pálido. Su relativa inestabilidad impide utilizarlo en productos para uso externo. En su lugar, se utiliza dexpantenol, el alcohol del ácido pantoténico, más estable e igualmente higroscópico, como principio activo de cosméticos y productos medicinales para uso externo [1]. Sin embargo, el ácido pantoténico es finalmente la forma farmacológicamente activa, ya que en los tejidos, dexpantenol es metabolizado rápidamente para dar lugar a ácido pantoténico [2,3].

El objetivo de este ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con vehículo fue evaluar el efecto de dexpantenol tópico sobre la función barrera epidérmica y la hidratación del estrato córneo. La reducción de la pérdida de agua transepidérmica se considera un efecto favorable para la función barrera epidérmica. Dexpantenol es una sustancia higroscópica. Se espera que su uso tópico aumente el contenido acuoso del estrato córneo, según lo determinado por la valoración de la capacitancia eléctrica.

2. Material y métodos

Se aplicó dexpantenol, formulado en dos vehículos lipófilos diferentes, de manera estandarizada, en la cara volar de ambos antebrazos de voluntarios sanos, dos veces al día durante 7 días en los tres grupos de estudio. Se utilizó un marcador resistente al agua para dibujar una línea transversal que dividía la cara volar de cada antebrazo en dos zonas de prueba de 4×4 cm aproximadamente iguales, con un total de 4 zonas de pruebas por participante. Se determinó en la situación basal (antes de la primera dosis del producto en estudio), la hidratación del estrato córneo y la pérdida de agua transepidérmica (PATE), en cada zona de prueba, mediante un corneómetro CM820 y un Tewameter TM210 (ambos: Courage & Khasaja, Colonia, Alemania), respectivamente.

La corneometría se basa en la determinación de capacitividad de las constantes dieléctricas diferentes del agua y otras sustancias. Un muelle presiona la membrana de una sonda móvil axialmente sobre la superficie cutánea con una fuerza constante de 3,5 N. La conductividad de este sistema cerrado cambia en función de la hidratación del estrato córneo. La onda está conectada a un ordenador, que procesa y presenta la lectura existente en ese momento.

La PATE se considera una medida importante de la función barrera epidérmica. La evaporimetría consiste en aplicar una sonda con dos sensores gemelos directamente en la piel, de tal manera que uno de los sensores mida la humedad y el otro la temperatura. Los datos obtenidos se utilizan para calcular, mediante un microordenador integrado, la presión parcial de vapor de agua en los dos niveles paralelos de cada par de sensores y, a través del gradiente de presión parcial, el índice de evaporación en $\text{g/m}^2 \times \text{h}$.

Anteriormente se ha publicado una información más detallada sobre estos métodos [4-7]. Los participantes aplicaron $200 \mu\text{l}$ del producto en estudio en cada zona de prueba dos veces al día durante 7 días, tal como se hace en el uso clínico de los productos que contienen dexpantenol para uso externo en la piel sensible y seca. Los productos en estudio se suministraron en jeringas de plástico de 5 ml graduadas y transparentes, para una dispensación exacta.

El intervalo de graduación era de $200 \mu\text{l}$. Se extendía una dosis de $200 \mu\text{l}$ de manera uniforme por toda la zona de prueba, aplicando un masaje suave. Se indicó a los participantes que utilizaran un dedo diferente para cada producto en estudio, con objeto de evitar un arrastre del efecto. Se dejó una zona de prueba sin tratar (control nulo) en cada participante.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Independiente del Consejo Médico de Registro del Estado Federal Alemán de Baden-Württemberg antes del inicio de los procedimientos del estudio.

2.1. Productos en estudio¹⁾

2.1.1. Formulación I

Cinco productos se basaron en la Formulación I:

Producto de estudio 1: vehículo sin fármacos (control de vehículo)

Producto de estudio 2: vehículo más aceite de borrajas al 6% (Producto de prueba I)

Producto de estudio 3: vehículo más aceite de borrajas al 6% y dexpantenol al 2,5% (Producto de prueba II, equivalente a Bepanthol[®] crema facial)

Producto de estudio 4: vehículo más dexpantenol al 2,5% (Producto de prueba III)

Producto de estudio 5: vehículo más dexpantenol al 1,0% (Producto de prueba IV)

Composición del vehículo sin fármacos según INCI:

Aqua, Paraffinum Liquidum, Octyl Stearate, Petrolatum, Cetearyl Octanoate, PEG-22/Dodecyl Glycol Copolymer, Propylene Glycol, Sorbitan Oleate, Magnesium Sulfate, Phenoxyethanol, Isopropyl Myristate, Parfum Pantholactone, Lanolin Alcohol, Glycerin, Serine, Sodium Lactate, Sorbitol, Urea, Cetearyl Alcohol, Lactic Acid, Sodium Chloride, Alcohol, Lauryl Aminopropylglycerine, Lauryl Diethylenediaminoglycine, BHT.

Los productos de estudio 1, 2 y 3 se probaron en el Grupo A y los productos de estudio 1, 4 y 5 se utilizaron en el Grupo B.

2.1.1. Formulación II

Producto de estudio 1: vehículo sin fármacos (control de vehículo)

Producto de estudio 2: vehículo más dexpantenol al 2,5% (Producto de prueba, equivalente a Bepanthol Loción)

Composición del vehículo sin fármacos según CTFA:

Aqua, Cetearyl Ethylhexanoate, Borago Officinalis, Cetearyl Isononanoate, Sodium Lactate, Glycerin, Hydrogenated Castor Oil, Caprylic/Capric Triglyceride, Ozokerite, PEG-2 Hydrogenated Castor Oil, Sorbitan Isostearate, Cera Alba, Magnesium Stearate, PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer, Magnesium Sulfate, Parfum, Pantholactone, Phytantriol, Phenoxyethanol, Methylidibromo Glutaronitrile, Ascorbyl Palmitate, Glyceryl Oleate, Glyceryl Laurate, Ethylparaben, Arachis Hypogaea, Tocopherol, Citric Acid.

El producto en estudio se aplicó en el Grupo C.

2.2. Población en estudio

Participaron en el estudio voluntarios sanos de edad igual o superior a 18 años, a los que se asignó aleatoriamente a uno de los tratamientos en estudio. Se consideraron criterios de exclusión los trastornos cutáneos agudos o el uso de productos cutáneos en las zonas de prueba en las 3 semanas previas. Se excluyó también a las mujeres

¹⁾ Los productos en estudio fueron suministrados por Roche Nicholas Deutschland GmbH, Eppstein-Bremthal (Alemania).

embarazadas y a las madres en fase de lactancia. Todos los participantes dieron su consentimiento informado (por escrito).

2.2.1. Grupo A

El Grupo A lo formaron 3 hombres (media de edad, 42,3 años; límites, 30-53) y 17 mujeres (media de edad, 36,9 años; límites 27-58).

2.2.2. Grupo B

El Grupo B lo formaron 4 hombres (media de edad, 38 años; límites, 18-53) y 16 mujeres (media de edad, 36,1 años; límites, 26-53).

2.2.3. Grupo C

El Grupo C lo formaron 2 hombres de 30 y 42 años de edad (media de edad, 36 años) y 18 mujeres (media de edad, 37,4 años; límites, 26-58).

2.3. Análisis estadísticos

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante un ANOVA seguido de la prueba de Friedman tras la prueba de Wilcoxon para datos apareados. Los datos se presentan mediante estadística descriptiva: media, desviación estándar (DE), mediana y caja (de gráfico *box and whisker*).

3. Resultados

3.1. Grupo A

En el Grupo A se estudiaron tres productos: control de vehículo (Formulación I), vehículo más aceite de borrajas al 6% y vehículo más aceite de borrajas al 6% y dexpanthenol al 2,5%.

Tabla 1. Formulación I, corneómetro, n = 20

Grupo A	Tiempo	Media	DE	Mediana	Caja
1	T0	60,9	6,3	61,9	57,4/65,1
	T7	61,8	7,3	62,0	55,8/65,9
	Δ T7-T0	0,9	6,8	-1,2	-3,5/5,1
2	T0	62,6	7,5	63,0	59/68,7
	T7	75,9	6,5	77,3	70,9/79,8
	Δ T7-T0	13,3	7,3	11,9	8,9/17,9
3	T0	62,1	5,8	63,4	58,9/66,4
	T7	78,5	6,5	79,1	76,3/82,5
	Δ T7-T0	16,4	6,6	16,8	10,4/21,4
4	T0	62,3	7,8	63,8	56,9/69,1
	T7	79,6	6,0	79,7	74,8/84,3
	Δ T7-T0	17,3	6,9	17,8	12,1/21,5

1 no tratado, 2 vehículo, 3 vehículo más aceite de borrajas al 6%, 4 vehículo más aceite de borrajas al 6% más dexpanthenol 2,5%. T0: día 0, T7: día 7.

Grupo B	Tiempo	Media	DE	Mediana	Caja
1	T0	64,6	6,6	63,0	60,7/68,9
	T7	66,7	8,4	65,5	61,5/72,0
	Δ T7-T0	2,1	6,3	2,2	-1,8/4,2
2	T0	63,5	10,0	64,6	56,7/71,5
	T7	77,9	9,6	80,8	71,7/85,0
	Δ T7-T0	14,4	9,1	12,8	9,6/21,5
4	T0	64,3	7,4	63,1	60,3/68,8
	T7	78,6	11,3	76,5	70,8/87,9
	Δ T7-T0	14,3	10,0	14,5	9,6/21,4
5	T0T7	63,7	9,5	64,4	56,7/69,5
	Δ T7-T0	80,4	8,7	81,2	75,3/86,8
		16,7	8,4	16,1	10,1/24,9

1 no tratado, 2 vehículo, 4 vehículo más dexpanthenol al 2,5%, 5 vehículo más dexpanthenol al 1,0%. T0: día 0, T7: día 7.

3.1.1. Hidratación del estrato córneo

El uso del vehículo solo durante siete días produjo una mejoría estadísticamente significativa de la hidratación del estrato córneo ($p < 0,01$), que se incrementó con aceite de borrajas ($p < 0,05$ frente al vehículo) y más aún con la combinación de aceite de borrajas y dexpanthenol ($p < 0,01$ frente al vehículo). Ambos productos activos fueron significativamente diferentes del control de vehículo ($p < 0,01$), lo cual demostraba la eficacia del aceite de borrajas y de éste combinado con dexpanthenol (Tabla 1).

3.1.2. Pérdida de agua transdérmica

Ninguno de los productos en estudio tuvo un efecto significativo sobre la PATE (Tabla 2).

3.2. Grupo B

Se estudiaron tres productos en el grupo B: control de vehículo (Formulación I), vehículo más dexpanthenol al 1% y vehículo más dexpanthenol al 2,5%.

3.2.1. Hidratación del estrato córneo

El uso del vehículo solo durante siete días produjo una mejoría altamente significativa en el contenido de agua del estrato córneo ($p < 0,0001$), que no aumentó de manera estadísticamente significativa con dexpanthenol (Tabla 1).

3.2.2. Pérdida de agua transepidermica

Las zonas de control nulo y de control con vehículo mostraron un ligero aumento de la PATE al cabo de 7 días. Dexpanthenol produjo una reducción

Tabla 2. Formulación I, pérdida de agua transepidermica; n = 20

Grupo B	Tiempo	Media	DE	Mediana	Caja
1	T0	5,6	2,1	5,5	4/6,4
	T7	5,3	2,3	4,5	3,9/5,9
	Δ T7-T0	-0,3	1,1	-0,2	-0,9/0,2
2	T0	5,5	2,3	5,2	3,7/6,7
	T7	5,2	1,9	5,3	3,8/6,7
	Δ T7-T0	-0,3	1,5	-0,3	-0,9/0,7
3	T0	5,0	1,8	5,3	3,7/6,0
	T7	4,9	2,3	4,4	3,8/5,7
	Δ T7-T0	-0,1	1,7	-0,4	-1,4/0,3
4	T0	5,2	1,9	4,9	3,9/6,2
	T7	4,5	1,9	4,2	3,2/5,8
	Δ T7-T0	-0,7	1,2	-0,5	-1,5/_0,1

1 no tratado, 2 vehículo, 3 vehículo más aceite de borrajas al 6%, 4 vehículo más aceite de borrajas al 6% más dexpanthenol 2,5%. T0: día 0, T7: día 7.

Grupo B	Tiempo	Media	DE	Mediana	Caja
1	T0	6,5	2,3	6,0	5,1/7,5
	T7	6,5	2,1	6,9	5,05/8,1
	Δ T7-T0	0,0	1,7	0,3	-0,5/1,2
2	T0	6,4	2,2	5,9	5,25/7,4
	T7	6,4	2,5	5,9	4,4/8,3
	Δ T7-T0	0,0	1,4	0,4	-0,8/0,9
4	T0	6,5	1,9	6,1	5,3/6,9
	T7	5,8	2,0	5,3	4,6/7,4
	Δ T7-T0	-0,7	1,2	-0,4	-1,8/0,2
5	T0	6,5	2,0	6,4	5,0/7,6
	T7	6,0	1,8	5,5	4,8/7,1
	Δ T7-T0	-0,5	1,2	-0,2	-1/0,3

1 no tratado, 2 vehículo, 4 vehículo más dexpanthenol al 2,5%, 5 vehículo más dexpanthenol al 1,0%. T0: día 0, T7: día 7.

Tabla 3. Formulación II, corneómetro; n = 20

Grupo C	Tiempo	Media	DE	Mediana	Caja
1	T0	60,2	8,00	59,8	54,6/66,0
	T7	61,0	6,2	61,2	56,2/66,5
	$\Delta T7-T0$	0,8	7,6	-1,7	-4/4,4
2	T0	61,5	8,7	62,6	55,7/68,3
	T7	64,8	5,2	65,9	62,4/68,3
	$\Delta T7-T0$	3,3	6,8	3,6	-2,3/7,7
3	T0	62,3	7,3	63,2	57,7/67,6
	T7	68,3	5,1	69	65,9/72,1
	$\Delta T7-T0$	6,0	6,7	5,2	3/9,2

1 no tratado, 2 vehículo, 3 vehículo más dexpantenol al 2,5%. T0: día 0, T7: día 7.

Tabla 4. Formulación II, pérdida de agua transepidermica; n = 20

Grupo C	Tiempo	Media	DE	Mediana	Caja
1	T0	5,8	1,5	6,2	5,1/6,8
	T7	5,4	1,6	5,6	4,4/6,2
	$\Delta T7-T0$	-0,4	0,9	-0,3	-0,9/0,1
2	T0	5,5	1,6	5,6	4,3/6,8
	T7	5,7	1,9	5,65	4,4/6,9
	$\Delta T7-T0$	0,3	1,2	0,25	-0,7/1,1
3	T0	5,7	1,6	5,65	4,6/6,7
	T7	5,1	1,7	4,95	3,8/6,1
	$\Delta T7-T0$	-0,4	1,1	-0,4	-1,2/0,1

1 no tratado, 2 vehículo, 3 vehículo más dexpantenol al 2,5%. T0: día 0, T7: día 7.

estadísticamente significativa de la PATE ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas entre dexpantenol al 1% y al 2,5% (Tabla 2).

3.3. Grupo C

Se comparó el control de vehículo (Formulación II) con el vehículo más dexpantenol al 2,5% en el Grupo C.

3.3.1. Hidratación del estrato córneo

El uso del vehículo solo durante 7 días produjo un aumento (estadísticamente) significativo del contenido de agua del estrato córneo ($p < 0,05$). Dexpantenol alcanzó un aumento adicional estadísticamente significativo de la hidratación del estrato córneo ($p < 0,01$ frente a la ausencia de tratamiento y $p < 0,05$ frente al vehículo, Tabla 3).

3.3.2. Pérdida de agua transepidermica

El uso del vehículo solo durante siete días produjo un aumento de la PATE. Dexpantenol alcanzó una reducción significativa ($p < 0,05$) de la PATE en comparación con el vehículo solo y en comparación con la ausencia de tratamiento (Tabla 4).

Todos los productos en estudio mostraron una excelente tolerabilidad en los tres grupos. No se observó ninguna irritación, por lo que no fue preciso detener la prueba prematuramente.

4. Discusión

Dexpantenol es un precursor alcohólico del ácido pantoténico; este último solamente puede usarse de manera limitada como principio activo de productos para uso externo, debido a su inestabilidad. En los tejidos (incluyendo la piel), dexpantenol es metabolizado

de manera rápida y completa para dar lugar a ácido pantoténico [2,3]. Así pues, el uso de dexpantenol produce los efectos del ácido pantoténico que desempeña un papel casi universal en el anabolismo y catabolismo de hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos. Además, el ácido pantoténico es un precursor esencial de la biosíntesis de coenzima A (CoA), por lo que desempeña un papel importante en la síntesis de ácidos grasos [8] y en el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria [1]. Slyshenkov y colaboradores aportaron una evidencia experimental de un aumento de la actividad de CoA inducido por dexpantenol [9].

Hosemann y colaboradores describieron una cicatrización acelerada de las heridas con dexpantenol tras la etmoidectomía en la sinusitis [10]. Esta afirmación se basaba en una fotodocumentación endoscópica y en signos histológicos de cicatrización de la herida. Kehrl y Sonnemann recomendaron el empleo de dexpantenol para el tratamiento de la rinitis atrófica anterior [11]. Dexpantenol mejoró la cicatrización de las heridas corneales tras una herida superficial causada por un cuerpo extraño [12] y produjo una mejoría clínica significativa en el síndrome de sequedad ocular [13]. En la literatura médica hay pocos estudios que hayan descrito un efecto beneficioso con dexpantenol en indicaciones dermatológicas en el ser humano. Lokkevick y colaboradores observaron una mejoría de la cicatrización de las heridas en la piel tratada con dexpantenol tras la radioterapia [14]. Pugliese observó una mejora de la cicatrización de las heridas con dexpantenol en comparación con el vehículo en el tejido de heridas extirpado experimentalmente al evaluarlo con un examen histológico [15]. Girard y colaboradores observaron una mejora de la cicatrización de las heridas en zonas donantes de injertos de piel de grosor parcial utilizando criterios clínicos [16].

Nuestros resultados sugieren claramente que dexpantenol tiene unos efectos dérmicos que corresponden a una estabilización de la función de barrera cutánea. Por ejemplo, hemos demostrado una reducción significativa de la PATE, que se considera un indicador sensible de la función barrera epidérmica [17]. Esta observación fue más prominente en el Grupo C. Además, dexpantenol, en ambas formulaciones, mejoró la hidratación del estrato córneo. Este efecto puede explicarse por la propiedad higroscópica de dexpantenol y/o, como la reducción de la PATE, por la estabilización de la función de barrera. Imokawa señaló la importancia de la función de una estructura bilaminar indemne de los lípidos de barrera epidérmicos para la hidratación del estrato córneo [18].

Nuestras observaciones concuerdan con la hipótesis de que dexpantenol, a través del ácido pantoténico y del CoA, ejerce indirectamente un efecto favorable sobre la síntesis de lípidos de barrera epidérmicos. Nuestros resultados sugieren claramente que dexpantenol era liberado por los vehículos lipófilos y penetraba en la epidermis, puesto que de lo contrario nuestras observaciones serían difíciles de explicar. Por consiguiente, los resultados confirman la observación de Stüttgen de una absorción percutánea de dexpantenol tritizado [19]. La interpretación de nuestros resultados sugiere que está indicado utilizar dexpantenol tópico en todos los trastornos cutáneos asociados a un deterioro de la función de barrera de la piel, como el eccema atópico y las lesiones cutáneas irritativas.

Un resultado del estudio que conviene mencionar de manera complementaria es la mejoría observada en la hidratación del estrato córneo con el aceite de borrajas. Al igual que el aceite de prímula, el aceite de borrajas es rico en ácido gamma-linolénico. El uso tópico de ácido gamma-linolénico es una cuestión muy controvertida (como hemos demostrado nosotros en el caso del aceite de prímula) y su eficacia varía en función del vehículo. Ha podido demostrarse un efecto estabilizante sobre la reducción de la función de barrera en la dermatitis atópica al formular el aceite de prímula en un vehículo lipófilo [20]. En sentido estricto, el estudio citado de aceite de prímula y este estudio no son totalmente comparables, debido a las diferencias metodológicas, pero el aceite de borrajas parece ser similar al de prímula en lo relativo a la idoneidad del vehículo lipófilo y el efecto beneficioso sobre la hidratación del estrato córneo.

5. Bibliografía

- [1] Biesalski, H. K., Hank, A., Pantothenensäure, in: Vitamine, K. Biesalski, J. Schrezenmeir, P. Weber et al. (eds.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1997)
- [2] Brown, G. M., Reynolds, J. J., Biogenesis of the water soluble Vitamins. *Ann. Rev. Biochem.* **32**, 419 (1963)
- [3] Abiko, Y., Tomikawa, M., Shimizu, M., Enzymatic conversion of pantothenylalcohol to pantothenic acid. *J. Vitamin.* **15**, 59 (1969)
- [4] Wienert, V., Hegner, G., Sick, H., Ein Verfahren zur Bestimmung des relativen Wassergehaltes des Stratum corneum der menschlichen Haut. *Arch. Dermatol. Res.* **270**, 67 (1981)
- [5] Berardesca, E., EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Research Technol.* **3**, 126 (1997)
- [6] Nilsson, G. E., Measurement of water exchange through skin. *Med. Biol. Eng. Comput.* **15**, 209 (1977)
- [7] Pinnagoda, J., Tupker, R. A., Agner, T. et al., Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. *Contact Dermatitis* **22**, 164 (1990)
- [8] Proksch, E., Biosynthesis of fatty acids in the skin and their role in epidermal barrier function, in: *Fatty Acids and Inflammatory Skin Diseases*, J. M. Schröder (ed.). Birkhäuser Verlag, Basel (1999)
- [9] Slyshenkov, V. S., Rakowska, M., Moiseenok, A. G. et al., Pantothenic acid and its derivatives protect tumor cells against lipid peroxidation. *Free Radic. Biol. Med.* **19**, 767 (1995)
- [10] Hosemann, W., Wigand, M. E., Gode, U. et al., Normal wound healing of paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. *Eur. Otorhinolaryngol.* **248**, 390 (1991)
- [11] Kehrl, W., Sonnemann, U., Dexpanthenol-Nasenspray als wirksames Therapieprinzip zur Behandlung der Rhinitis sicca anterior. *Laryngo-Rhino-Otologie* **77**, 506 (1998)
- [12] Egger, S. F., Huber-Spitzky, V., Alzner, E. et al., Corneal wound healing after superficial foreign body injury: vitamin A and dexpanthenol versus a calf blood extract. A randomized double-blind study. *Ophthalmologica* **213**, 246 (1999)
- [13] Goebbels, M., Gross, D., Klinische Studie zur Wirksamkeit eines dexpanthenolhaltigen Tränenersatzmittels bei der Behandlung trockener Augen. *Klin. Monatsbl. Augenheilkunde* **209**, 84 (1996)
- [14] Lokkevik, E., Skovlund, E., Reitan, J. B. et al., Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy – a randomized controlled trial. *Acta Oncologica* **35**, 8 (1996)
- [15] Pugliese, P. T., Farina, J. C., Chautems, Y., Efficacy of dexpanthenol in wound healing: a double-blind assessment of excised wound tissue by ultrasound and histologic examination. *Nouv. Dermatol.* **14**, 130 (1995)
- [16] Girard, P., Beraud, A., Goujon, C. et al., Effect of Bepanthen ointment on the graft-donor site wound healing model. A double blind biometrical and clinical study with assessment by the patient versus the vehicle. *Nouv. Dermatol.* **17**, 559 (1998)
- [17] Schnetz, K., Kuss, O., Schmitt, J. et al., Intra- and inter-individual variations in transepidermal water loss on the face: facial locations for bioengineering studies. *Contact Dermatitis* **40**, 243 (1999)
- [18] Imokawa, G., Hattori, M., A possible function of structural lipids in the water holding properties of the stratum corneum. *J. Invest. Dermatol.* **84**, 282 (1985)
- [19] Stüttgen, G., Krause, H., Die percutane Absorption von tritium-markiertem Panthenol bei Mensch und Tier. *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* **209**, 578 (1960)
- [20] Gehring, W., Bopp, R., Rippke, J. et al., Effect of topically applied evening primrose oil on epidermal barrier function in atopic dermatitis as a function of vehicle. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **49 (II)**, 635 (1999)

Correspondencia: Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Gehring, Hautklinik am Klinikum der Stadt Karlsruhe gGmbH, Moltkestr. 120, 76133 Karlsruhe (Alemania)

