



Sassari 2 maggio 2013

EFFICACIA PROTETTIVA ED IDRATANTE DI UN DETERGENTE MANI (URADERM - LINEA UREA - DETERGENTE LIQUIDO) VALUTATA CON UNO SHORT TERM TEST

INTRODUZIONE

Le mani sono continuamente esposte a numerosi pericoli - in tutte le nostre attività quotidiane - che possono causare microtraumi. Le dita sono i siti più comuni per microtraumi e per danni meccanici come tagli o abrasioni. Anche le sostanze chimiche spesso agiscono come irritanti o sensibilizzanti della pelle. Questi danni portano ad una alterazione della barriera cutanea che predispone allo sviluppo di dermatiti oppure diventa un importante porto di entrata per molti agenti biologici come batteri, funghi o virus. Poichè la pelle delle mani è particolarmente suscettibile a danno, l'utilizzo di prodotti idratanti specifici può essere di grande beneficio per la prevenzione della pelle secca o di irritazioni o dermatosi professionali come l'eczema.

Oggi sono disponibili sul mercato una vasta gamma di prodotti idratanti (sotto forma di detergenti, balsami, creme, unguenti), e la domanda dei consumatori, per questi prodotti, è in continua crescita. Più del 90% delle donne si applicano prodotti idratanti per il viso e le mani, ogni giorno, per la maggior parte della loro vita. Il desiderio di spalmare sostanze grasse sulla pelle è quasi istintivo e può essere antico quanto l'uomo stesso. Gli idratanti sono anche i prodotti più prescritti in dermatologia. Un recente studio statunitense ha scoperto che essi sono il terzo prodotto topico

più comunemente utilizzato (13,4%) dietro l'idrocortisone (27,6%) e gli antimicrobici (23,4%) (Vogel 2004).

Che cosa sono gli idratanti?

Un cosmetico idratante è un prodotto moderno, che è efficace nel ridurre i segni ed i sintomi della pelle secca (Klingman 2006) e si propone di mantenere l'integrità e il benessere della pelle, fornendo un aspetto sano della persona. Gli idratanti sono una componente fondamentale della cura della pelle normale ma soprattutto di quella secca caratterizzata da un'alterazione della barriera epidermica e ridotto contenuto d'acqua nel corneo (Del Rosso 2005). Servono per ripristinare la funzione barriera dell'epidermide, per coprire piccole fessure nella pelle, creare una pellicola protettiva e aumentare il contenuto d'acqua dell'epidermide. I prodotti idratanti più recenti affermano di avere anche altre proprietà, come anti-invecchiamento, rassodante, anticellulite e foto-protettiva. Gli idratanti sono quindi adatti a svolgere molti ruoli sulla superficie della pelle. Quasi tutti contengono una combinazione di emollienti, occlusivi e umettanti.

Prove basate sull'evidenza sull'efficacia delle creme idratanti.

Numerosi lavori in campo dermo-cosmetologico dimostrano l'efficacia di questi prodotti. Immediatamente dopo l'applicazione di creme idratanti, il contenuto d'acqua nello strato corneo aumenta (Lodén 1996) e si osserva un allisciamento della superficie cutanea a seguito del riempimento degli spazi tra i corneociti che desquamano (Nicholls 1978, Garber 1976). Con un loro utilizzo continuato si è osservato un cambiamento della meccanica (Jemec 1999), una maggiore degradazione dei desmosomi corneocitari (Rawlings 1995) e un rafforzamento della funzione di barriera cutanea, il che può rendere la pelle meno suscettibile agli attacchi di sostanze nocive e prevenire lo sviluppo di eczema (Lodén 1996, Lodén 1999). Questo potrebbe spiegare perché idratanti vengono utilizzati anche nel trattamento utile nelle dermatosi infiammatorie (Lodén 2005).

Miglioramenti indotti dagli umettanti. E' stato dimostrato, in studi controllati, che sono efficaci nel trattamento della pelle secca gli alfa-idrossiacidi e composti strettamente correlati (Van Scott 1974.) e anche altri umettanti (Urea, pantenolo, glicerolo, acido pirrolidone carbossilico sotto forma di sale di sodio) inclusi in alcuni veicoli (Grice 1973, Middleton 1978, Dahl 1983, Lodén 2002, Kuster 1998, Pigatto 1996, Proksch 2002). L'azione sulla TEWL per questi prodotti ha dato risultati contrastanti. Infatti ci si potrebbe aspettare un miglioramento nella funzione di barriera cutanea

in associazione con il miglioramento dei segni clinici di secchezza nella realtà sperimentale è emerso che il miglioramento clinico non deve necessariamente indurre la normalizzazione della TEWL. Infatti l'utilizzo di Lattato di ammonio al 12% non ha avuto effetti sulla TEWL nonostante il miglioramento clinico della xerosi atopica (Vilaplana 1992). Una crema idratante con 5% di acido lattico e 20% di glicole propilenico ha aumentato la TEWL in pelle ittiosica (Ganemo 1999). Gli stessi risultati sono stati riscontrati anche in gambe xerotiche trattate con acido glicolico al 15% (Kolbe 2000). Tuttavia, una crema idratante con urea ha ridotto la TEWL in pazienti ittiosici (Grice 1973), atopici (Andersson 1999) e con pelle secca non patologica (Serup 1992). Un idratante a base di urea è stato anche superiore a una crema a base di glicerolo nel ridurre TEWL in uno studio in doppio su pazienti atopici (Lodén 2001). Il pantenolo ed il glicerolo stimolano la riparazione della barriera cutanea (Proksch 2002).

Miglioramenti indotti dagli occlusivi. Le sostanze occlusive sono di natura lipidica e idratano perchè producono uno strato idrofobico sulla pelle che porta una semplice riduzione della evaporazione di acqua dalla parte esterna della cute. Comuni sostanze occlusive, in idratanti, sono per esempio vaselina, cera d'api, lanolina e oli vari (Lodén 1991). Questi lipidi per uso topico hanno anche la capacità di penetrare nella pelle (Rawlings 1995) per cui si pensa che siano più efficienti di altri prodotti per correggere la xerosi e che siano in grado di influenzare l'infiammazione cutanea a causa di una possibile azione anti-infiammatoria (Lodén 2005). Queste sostanze riducono la TEWL. Infatti la vaselina, in una concentrazione minima del 5%, riduce TEWL di oltre il 98% ed è il più efficace occlusivo, seguita da lanolina, olio minerale, e siliconi (ad esempio il dimeticone) che riducono la TEWL del 20-30% (Lynde 2001, Ghadially 1992).

Miglioramenti indotti dagli emollienti. Gli emollienti, che sono principalmente lipidi e oli, idratano e migliorano l'aspetto della pelle dando ad essa maggiore flessibilità e morbidezza. La pelle resa liscia, lubrificata ma non scivolosa, da questi componenti, contribuisce alla soddisfazione del consumatore e alla *compliance* nei confronti del prodotto (Rawlings 2004). Gli emollienti servono a riempire le fessure tra i corneociti desquamanti e di solito non sono occlusivi a meno che non vengano pesantemente applicati. Acidi grassi saturi a lunga catena vengono comunemente utilizzati in prodotti farmaceutici e formulazioni cosmetiche. Essi esercitano i loro benefici effetti sulla barriera cutanea riparandola e rendendola più impermeabile (Lynde 2001, Mao-Qiang 1995, Lodén 1996) esempi includono l'acido stearico, linoleico, linolenico, oleico e laurico e la lanolina.

La struttura e la funzione di creme idratanti sono sorprendentemente sofisticate, e molte formulazioni sono equidistanti tra cosmetici e farmaci. La chimica e la funzione della pelle secca e degli idratanti è un argomento impegnativo per il Dermatologo, così come per chi si occupa dello sviluppo di questi prodotti nell'industria farmaceutica e cosmetica.

Purtroppo, nonostante l'alto fatturato di vendita, sono ancora un argomento sottovalutato dai medici e dai pazienti. Molti operatori sanitari e non li considerano "trattamenti attivi" e pochi medici sono sufficientemente informati su quali creme idratanti siano più efficaci, tra le centinaia presenti sul mercato, per il trattamento e la prevenzione dei sintomi della pelle secca.

Molti prodotti cosmetici in commercio vantano proprietà idratanti e protettive, spesso attribuite alla presenza nel prodotto di alcune sostanze funzionali, ma anche al complesso di tutti gli ingredienti. Infatti le sostanze funzionali, per agire in modo adeguato, devono essere impiegate in quantità adeguata e devono essere inserite in veicoli in grado di ottimizzare la loro penetrazione cutanea. Basse concentrazioni di sostanze attive sono insufficienti a garantire un buon risultato, mentre un iperdosaggio può in alcuni casi provocare fenomeni irritativi indesiderati o apportare alti costi produttivi, senza per questo ottenere migliori risultati. I concetti di ottimizzazione formulativi e di verifica scientifica dell'attività dichiarata, nel passato un pò empirici in cosmetica, hanno trovato nell'ultimo decennio validi metodi di verifica con una nuova branca delle scienze cosmetico-dermatologiche, la bioingegneria, rivolta alla ricerca e sperimentazione di metodiche non invasive di misurazione delle caratteristiche cutanee. Inoltre secondo la più recente normativa CEE le proprietà dichiarate da un cosmetico devono sempre essere supportate da prove obiettive che garantiscano la loro veridicità (Giogilli 1993).

Abbiamo pertanto voluto valutare, con uno studio condotto su volontari umani, l'efficacia idratante e protettiva di un prodotto cosmetico per le mani, della ditta URADERM, denominato "DETERGENTE LIQUIDO", contenente al suo interno emollienti ed umettanti.

MATERIALE E METODI

PRODOTTO

Si tratta di un prodotto cosmetico della ditta URADERM SRL via A. Gramsci 10 - 20900 Monza (MB), denominato URADERM - LINEA UREA - DETERGENTE LIQUIDO, che contiene al proprio interno diverse sostanze funzionali ad attività umettante/emolliente. La principale sostanza funzionale idratante emolliente presente nel prodotto è: GLYCOL DISTEARATE; quelle ad attività umettante sono: GLYCERIN, HYDROXYETHYL UREA, SODIUM HYALURONATE, AMMONIUM LACTATE e LACTIC ACID.

SOGGETTI

Per questo studio sono stati arruolati 20 volontari, di sesso femminile, di età compresa tra 20 e 60 anni, con pelle normale o secca. Tutte le volontarie avevano le seguenti caratteristiche: buono stato di salute, assenza di patologie cutanee e di trattamenti farmacologici topici o sistemici in atto, anamnesi negativa per atopia e DAC. Sono state escluse: donne in gravidanza o in allattamento e le minorenni. Ogni soggetto, messo al corrente delle modalità della prova, ha firmato un consenso scritto prima del trattamento.

STRUMENTI IMPIEGATI

L'efficacia idratante e protettiva, è stata valutata come: indice di idratazione e indice di evaporazione dell'acqua misurati utilizzando i sensori di un Multiprobe Adapter System MPA5 della Courage & Khazaka Electronic GmbH (Cologne, Germany).

In modo particolare per la valutazione strumentale della capacità idratante dei prodotti è stato utilizzato il CORNEOMETER CM 825 che consente di misurare l'idratazione cutanea attraverso misure di capacità tra lo strato corneo e il sensore della sonda dell'apparecchio. Premendo la superficie frontale del sensore sulla cute, appare sul monitor del computer un numero: tale cifra è correlata al livello di idratazione sulla superficie cutanea. La misurazione è stata eseguita su una zona cutanea il più possibile piana, avendo cura di esercitare una pressione costante per un tempo prestabilito dallo strumento stesso. Il sensore è stato tenuto pulito di volta in volta. L'indice di idratazione viene di solito misurato sull'avambraccio. Una cute sana in condizioni di 20°C circa di

temperatura e 40-60% circa di umidità ambientale dovrebbe, nella regione monitorata, avere un indice di idratazione >45.

L'indice di evaporazione dell'acqua dall'epidermide (TEWL) dell'area cutanea trattata è stata misurata tramite il TEWAMETER® TM300. La pelle perde costantemente acqua in forma di vapore e la TEWL è il parametro più importante per valutare l'efficienza della barriera d'acqua della pelle. La misura della evaporazione dell'acqua si basa sul principio di diffusione in una camera aperta e la base fisica della misurazione è la legge della diffusione scoperta da Adolf Fick nel 1855. Questo strumento permette di valutare il flusso di vapore acqueo attraverso una determinata unità di superficie mediante le variazioni di concentrazione di acqua e di temperatura nell'atmosfera prossima allo strato corneo. La sonda di misurazione è un cilindro poco profondo (diametro 10 mm e 20 mm lunghezza) allo scopo di minimizzare le influenze dovute a turbolenze aeree all'interno della sonda. Essa è costituita da due coppie di sensori che misurano l'umidità e i gradienti di temperatura in due diverse distanze. Dopo aver rilevato l'umidità risultante e i gradienti di temperatura la TEWL viene automaticamente calcolata e mostrata sul monitor del computer.

MODALITA' DI EFFETTUAZIONE

Il campione è stato applicato in funzione delle sue caratteristiche d'uso: usato giornalmente. La sua efficacia è stata valutata con uno *Short Term Test* durato 1 ora.

L'area utilizzata per il test è stata una zona di cute della regione dorsale della mano delimitata con un nastro chirurgico sul quale è stato praticato un taglio quadrato, con un area di 6 cm². Tale adesivo è stato mantenuto per tutta la durata dello *Short Term Test*.

Le valutazioni strumentali sono state effettuate al tempo t0 (valore basale), a distanza di 15 (t15m), 30 (t30m), 60 minuti (t60m) dopo la prima applicazione del prodotto. Le misurazioni sono state quattro per ogni area partendo dall'angolo supero-mediale con direzione oraria

Prima dello *Short Term Test* a ciascuna volontaria è stato chiesto di non detergere le mani, per almeno 3 ore antecedenti l'esperimento.

Prima dello *Short Term Test* i soggetti sono rimasti per 30 minuti a mani scoperte e ferme, per far acclimatare la pelle alla temperatura e all'umidità della stanza climatizzata in cui sono state effettuate le prove. Passato tale periodo si è proceduto alla misurazione dei valori basali di

corneometria e TEWL. Se, dopo la fase di acclimatazione, si osservavano almeno 2 valori di idratazione molto diversi (superiori a ± 5 unità corneometriche) si attendeva altro tempo prima di procedere con la valutazione. Le volontarie che anche dopo questa precauzione, mostravano ancora differenze di lettura costante e superiore a ± 5 u.c., sono state scartate.

Dopo la rilevazione dei valori basali di idratazione e TEWL, ai soggetti è stato consegnato il prodotto ed hanno subito praticato la prima applicazione per il *Short Term Test*.

ELABORAZIONE STATISTICA

I dati sono stati analizzati tramite test t di student per dati appaiati. I dati sono stati considerati statisticamente significativi quando il valore del test è inferiore a 0.05 ($p < 0.05$). In particolare:

$p < 0,05$ * significativo

$p < 0,01$ ** molto significativo

$p < 0,001$ *** Estremamente significativo

RISULTATI

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DEL CAMPIONE

Tutti i 20 soggetti hanno completato lo studio e le loro caratteristiche demografiche sono riportate nella tabella sottostante.

Demographic characteristics of the patients

Patients characteristics

	n = 20
Male	0 (0%)
Female	20 (100%)
Age (range)	22 - 36
Age (mean and SD)	25,7 \pm 4,9
Normal Skin (Corneometry >45)	2 (10%)
Dry Skin (Corneometry <45)	18 (90%)

Tabella 1

MISURE STRUMENTALI

Tutti gli esami strumentali sono stati effettuati nello stesso ambulatorio, ad una temperatura media di $20^{\circ} \pm 2^{\circ}$ e ad una umidità media di $49\% \pm 2\%$, tra le 9 e le 11 del mattino. Le misurazioni sono state effettuate sempre dallo stesso sperimentatore.

In generale le misure strumentali hanno determinato un aumento della idratazione ed una riduzione della TEWL (tabella 2 e 3, figura 1).

Detergente liquido LT RS 9813	t0	t15m	t30m	t60m
Corneometric measurement	35,91 ± 4,74	39,11 ± 7,22	38,42 ± 8,51	39,09 ± 8,41
p		0,02551378	0,07787356	0,03082985

Tabella 2

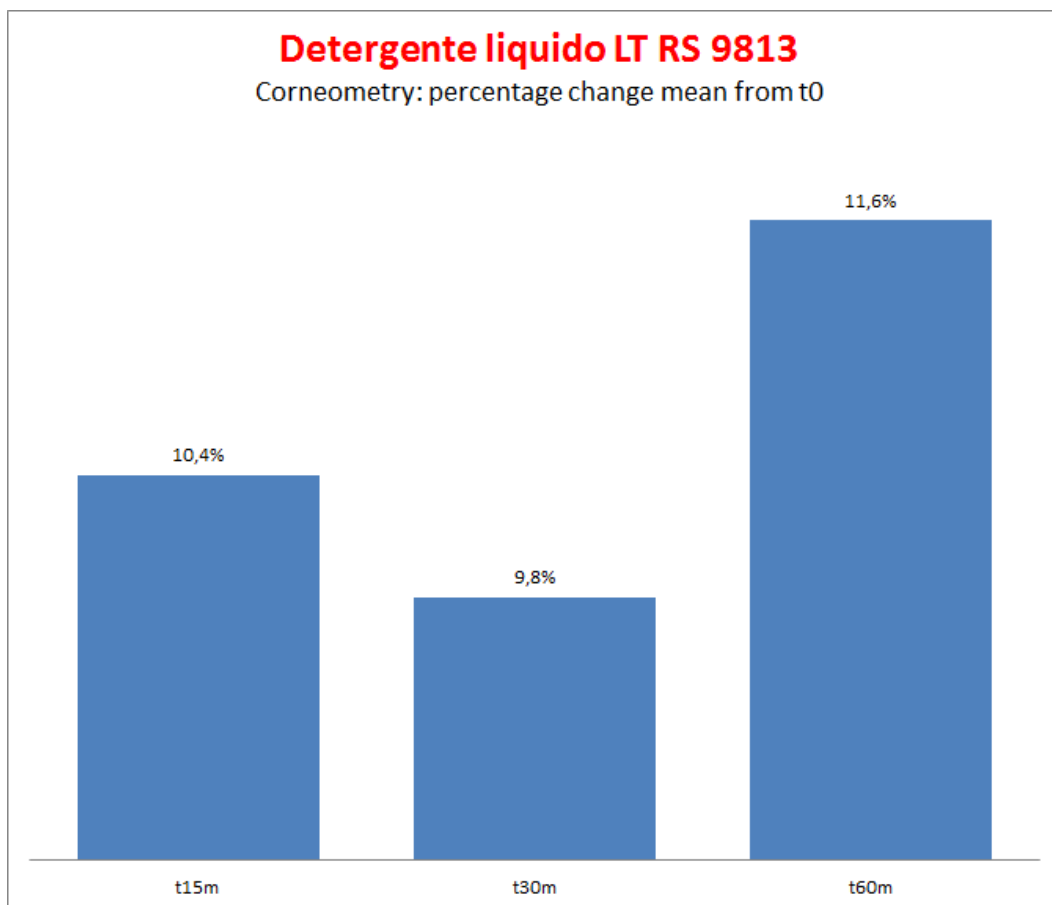


Figura 1

Detergente liquido LT RS 9813	t0	t15m	t30m	t60m
TEWL measurement	9,83 ± 5,73	11,03 ± 6,68	10,6 ± 5,68	9,16 ± 6,41
p		0,15556955	0,22404908	0,30397613

Tabella 3

MISURAZIONI CORNEOMETRICHE

L'applicazione del prodotto DETERGENTE LIQUIDO aumenta, in modo significativo, i valori di idratazione, rispetto al valore medio basale, durante quasi tutti i successivi tempi di studio (tabella 2 e figura 1). L'idratazione aumenta del 10% dopo 15 minuti e dell'11% dopo 1 ora.

MISURAZIONI DELLA TEWL

Il prodotto testato ha determinato una diminuzione non statisticamente significativa della TEWL dopo 1 ora (tabella 3).

CONSUMER TEST

Dopo 1 singola applicazione del prodotto, il campione in esame non ha espresso nessun giudizio negativo (per nulla) alle domande poste e la maggior parte delle intervistate ha dato una valutazione tra la "abbastanza" ed il "molto". Infatti se sommiamo i 2 giudizi positivi, dopo il trattamento, il 90% del campione ha gradito la profumazione; per il 75% la pelle appare più idratata e meno screpolata; per il 70% il prodotto rende la pelle meno ruvida e squamosa e per il 65% la pelle si presenta più morbida dopo l'applicazione del detergente (tabella sottostante).

Detergente liquido LT RS 9813	molto	abbastanza	indifferente	scarso	per nulla
la pelle appare più idratata?	30%	45%	25%	0%	0%
pelle appare più morbida?	15%	50%	30%	5%	0%
la pelle appare meno ruvida e squamosa?	25%	45%	20%	10%	0%
la pelle appare meno screpolata?	20%	55%	25%	0%	0%
La profumazione del prodotto è gradevole?	50%	40%	10%	0%	0%

Tabella 3

VALUTAZIONE DELLA TOLLERABILITÀ

Nessuno dei 20 volontari ha avuto reazioni avverse irritative o allergiche.

DISCUSSIONE

Il nostro studio ha avuto lo scopo di valutare l'efficacia idratante e protettiva di un prodotto denominato URADERM - LINEA UREA - DETERGENTE LIQUIDO prodotto dalla ditta URADERM SRL via A. Gramsci 10 - 20900 Monza (MB). Il prodotto è stato testato con la dicitura Detergente liquido LT RS 9813.

L'efficacia dei prodotti idratanti nel migliorare il grado di idratazione e di protezione cutanea sono già stati dimostrati strumentalmente nella letteratura dermatologica (Ghadially 1992, Lodén 1996, Lodén 1999, Lodén 2001, Lynde 2001).

Nel nostro studio abbiamo voluto testare un prodotto a base di principi idratanti prevalentemente umettanti, in uno *short-term test*, per valutare l'efficacia idratante e protettiva e la sua tollerabilità.

Lo *short term test* è importante, negli studi di efficacia, perché potrebbe avere un alto potere discriminante in quanto è possibile raggiungere un miglioramento delle proprietà cutanee dopo una singola applicazione (Belo 2006). Gli studi a lungo termine sono invece importanti per valutare i reali effetti, sugli strati superficiali della pelle, determinati dai principi funzionali presenti nel prodotto (Prall 1986, Berardesca 1997). In entrambi i tipi di test, si consiglia di lavorare con un campione di volontari di mezza età nei quali l'epidermide presenta maggiori alterazioni.

Per queste ragioni, abbiamo studiato l'effetto di idratazione e di protezione su una popolazione di ampio range. La misurazione dei risultati è stata effettuata utilizzando una combinazione di tecniche non invasive elettriche e esame sensoriale soggettivo mediante consumer test.

L'interpretazione dei risultati ha rivelato che ci sono aumenti significativi dell'idratazione e una non modifica della TEWL dopo singola applicazione del prodotto testato.

L'idratazione cutanea aumenta del 10,4% dopo 15 minuti e raggiunge l'11,6% dopo 1 ora dalla singola applicazione del detergente.

La TEWL rimane sostanzialmente immodificata durante lo *short-term test*. Questo risultato è in linea con i dati presenti nella letteratura medica (PUBMED) che mostrano una azione contrastante

degli umettanti sulla TEWL. Infatti numerosi lavori hanno dimostrato che il miglioramento clinico della pelle secca, indotto dagli umettanti, non sempre ha portato ad una normalizzazione della TEWL (Vilaplana 1992, Ganemo 1999, Kolbe 2000). La spiegazione di questi risultati può essere legata al fatto che gli umettanti sono ricchi di acqua e questa evaporando, durante il test, potrebbe dare dei risultati falsamente negativi.

Varrebbe la pena, per valutare meglio l'efficacia protettiva di questo prodotto - visto che cala dopo 1 ora - testarlo anche a 24 ore e/o con un *long term test*.

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha avuto lo scopo di valutare le proprietà cosmetiche di un detergente, della ditta URADERM SRL via A. Gramsci 10 - 20900 Monza (MB), denominato "URADERM - LINEA UREA - DETERGENTE LIQUIDO", ed in modo particolare il suo effetto nel migliorare l'idratazione e funzione di barriera.

Il detergente in esame ha tra i suoi principi sostanze ad attività prevalentemente umettante. I risultati ottenuti dimostrano che questo prodotto, rispetta l'equilibrio fisiologico cutaneo delle mani mostrando una buona efficacia nell'idratarle, come confermato dai test oggettivi e soggettivi.

In sintesi possiamo considerare il prodotto detergente liquido dotato di efficacia idratante.

Il Responsabile della Sperimentazione

Prof. Vittorio Mazzarello, MD

Specialista in Dermatologia e Venereologia



BIBLIOGRAFIA

Andersson A-C, Lindberg M, Lodén M. The effect of two ureacontaining creams on dry, eczematous skin in atopic patients. I. Expert, patient and instrumental evaluation. *J Dermatol Treat* 1999; 10: 165–169.

Dahl MV, Dahl AC. 12% lactate lotion for the treatment of xerosis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 27–30.

Del Rosso JQ. Cosmeceutical Moisturizers. In: Draelos ZD, ed. *Procedures in cosmetic dermatology series: Cosmeceuticals*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, 2005, 97-102.

Ganemo A, Virtanen M, Vahlquist A. Improved topical treatment of lamellar ichthyosis: a double blind study of four different cream formulations. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1027–1032.

Ghadially R, Halkier-Sorensen L, Elias PM. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *J Amer Acad Dermatol*. 1992. 26:387-96.

Giorgilli S, Sirigu S, Rigano L, Secchi GF, Berardesca E, Piana L. L'efficacia idratante dei prodotti cosmetici: una valutazione di alcuni prodotti del mercato. *Cosmetics & Toiletries Ed It*, n5 1993.

Grice K, Sattar H, Baker H. Urea and retinoic acid in ichthyosis and their effect on transepidermal water loss and water holding capacity of stratum corneum. *Acta Derm Venereol* 1973; 54: 114–118.

Jemec GB, Wulf HC. Correlation between the greasiness and the plasticizing effect of moisturizers. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 115–117.

Kligman A. Introduction: Perspectives and Prospects, in *Dry skin and moisturizers: chemistry and function*. CRC Press, 2006, 1-4

Kolbe L, Kligman AM, Stoudemayer T. Objective bioengineering methods to assess the effects of moisturizers on xerotic leg of elderly people. *J Dermatol Treat* 2000; 11: 241–245.

Kuster W, Bohnsack K, Rippke F et al. Efficacy of urea therapy in children with ichthyosis. A multicenter randomized, placebocontrolled, double-blind, semilateral study. *Dermatology* 1998; 196: 217–222.

Lodén M, Andersson AC, Anderson C et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 45–47.

Lodén M, Andersson AC, Andersson C et al. Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. *Skin Res Technol* 2001; 7: 209–213.

Lodén M, Andersson A-C, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm®). *Br J Dermatol* 1999; 140: 264–267.

Loden M, Andersson AC. Effect of topically applied lipids on surfactant-irritated skin. *Br J Dermatol*. 1996. 134(2):215-20.

Lodén M, Lindberg M. The influence of a single application of different moisturizers on the skin capacitance. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 79–82.

Lodén M. The clinical benefit of moisturizers. *JEADV*. 2005. 19, 672–688.

Lodén M. Urea-containing moisturizers influence barrier properties of normal skin. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 103–107.

Lynde CW. Moisturizers: what they are and how they work. *Skin Therapy Lett* 2001.6(13):3-5.

Mao-Qiang M, Brown BE, Wu-Pong S, Feinglod KR, Elias PM. Exogenous non-physiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction. *Arch Dermatol*. 1995. 131(7):809-16.

Middleton JD, Roberts ME. Effect of a skin cream containing the sodium salt of pyrrolidone carboxylic acid on dry and flaky skin. *J Soc Cosmet Chem* 1978; 29: 201–205.

Nicholls S, King CS, Marks R. Short term effects of emollients and a bath oil on the stratum

corneum. J Soc Cosmet Chem 1978; 29: 617–624; Garber CA, Nightingale CT. Characterizing cosmetic effects and skin morphology by scanning electron microscopy. J Soc Cosmet Chem 1976; 27: 509–531.

Pigatto PD, Bigardi AS, Cannistraci C et al. 10% urea cream (Laceran) for atopic dermatitis: a clinical and laboratory evaluation. J Dermatol Treatment 1996; 7: 171–175.96-102.

Proksch E, Nissen HP. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation. J Dermatol Treat 2002; 13: 173–178.

Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. Dermatol Ther. 2004. 17 Suppl 1:49-56.

Rawlings AV, Harding C, Watkinson A et al. The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum. Arch Dermatol Res 1995; 287: 457–464.

Rawlings AV, Scott IR, Harding CR et al. Stratum corneum moisturization at the molecular level. J Invest Dermatol 1995; 103: 731–740.

Serup J. A double-blind comparison of two creams containing urea as the active ingredient. Assessment of efficacy and side effects by non-invasive techniques and a clinical scoring scheme. Acta Derm Venereol Suppl 1992; 177: 34–43.

Van Scott EJ, Yu RJ. Control of keratinization with alpha-hydroxy acids and related compounds. I. Topical treatment of ichthyotic disorders. Arch Dermatol 1974; 110: 586–590.

Vilaplana J, Coll J, Trullás C et al. Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects. Acta Derm Venereol 1992; 72: 28–33.