

dr n. farm. Bogusław Pilarski¹
prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki²

¹Cerko Sp. z o.o. Sp. K.

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki

Zastosowanie mocznika we współczesnej dermatologii

Synteza mocznika, dokonana przez Friedricha Wöhlera w roku 1828, rozpoczęła rozwój chemii organicznej. Jednak dopiero w latach siedemdziesiątych XX wieku dostrzeżono korzyści ze stosowania tej prostej substancji w dermatologii. Od tego czasu mocznik, jako jeden z najczęściej stosowanych i zalecanych składników preparatów dermokosmetycznych, przeżywa renesans.

Nowe kierunki i mechanizmy działania oraz kojarzenie z innymi substancjami bioaktywnymi stanowią przedmiot licznych prac badawczych w wielu ośrodkach naukowych całego świata. Obecnie w przemyśle mocznik jest otrzymywany w reakcji dwutlenku węgla z amoniakiem, która przebiega w autoklawach pod ciśnieniem 100-200 atm., w temperaturze 160-200°C.



Mocznik – właściwości fizykochemiczne oraz fizjologia

Mocznik, określane często jako karbamid, diamid kwasu węglowego o wzorze sumarycznym $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ $[(\text{NH}_2)_2\text{CO}]$, jest substancją polarną doskonale rozpuszczalną w wodzie, higroskopijną, a jej roztwór wodny ma pH zbliżone do obojętnego. Jest to niezwykle ciekawa, prosta cząsteczka, której przypisuje się również właściwości hydrotropowe, modyfikujące rozpuszczalność innych

substancji w wodzie. Ma to szczególne znaczenie w przypadku substancji biologicznie aktywnych, a zwłaszcza leków. Substancja hydrotropowa tworzy asocjaty z substancją rozpuszczaną poprzez wiązania (np. wodorowe) i w ten sposób wpływa korzystnie na parametr rozpuszczalności leków. Należy podkreślić, że wodne roztwory mocznika nie są stabilne i ulegają alkalizacji ($\text{pH} > 8$), co w konsekwencji może komplikować wytwarzanie formułacji z mocznikiem w warunkach aptecznych. W procesie technologicznym wytwarzając emulsje, żele czy też roztwory z mocznikiem, należy brać to pod uwagę i stosować układy stabilizujące. Alkalizacja produktów mocznikowych jest konsekwencją rozkładu mocznika do amoniaku (NH_3) oraz dwutlenku węgla (CO_2). Proces alkalizacji postępuje w czasie i sprzyja temu podwyższona temperatura. Warto zwracać uwagę na przechowywanie preparatów z mocznikiem, szczególnie o wysokich jego stężeniach, w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.

Mocznik jest substancją produkowaną głównie w wątrobie człowieka, w wyniku metabolizmu białek w cyklu mocznikowym lub ornitynowym. Ostatecznym etapem tego cyklu jest hydroliza argininy, w przebiegu której powstają mocznik oraz ornityna. Organizm ludzki produkuje dziennie do 30 g mocznika i jest on obecny we wszystkich narządach oraz płynach ustrojowych. Zawartość mocznika w NMF (naturalny czynnik nawilżający) wynosi około 7%. W zdrowej skórze zawartość mocznika w *stratum corneum* (SC) równa jest około 28 µg/2,5 cm². W przypadku suchej skóry zawartość mocznika obniża się o 50%, a w AZS oraz wyprysku atopowym stwierdza się spadek stężenia mocznika odpowiednio o 70% oraz 80%^[1]. Przedstawione dane pokazują zmienność stężenia mocznika w różnych stanach chorobowych skóry. Na poziom mocznika w skórze mają wpływ czynniki zarówno endo-, jak i egzogenne. Zmienność stężenia mocznika w skórze uzasadnia częstotliwość stosowania emolientów z różną zawartością mocznika, zwykle 5-15%. Emolienty z mocznikiem klasyfikować można jako emolienty nawilżające^[2].

Toksyczność mocznika

Mocznik uważany jest za substancję nietoksyczną, która podawana w postaci różnych formułacji dermokosmetycznych nie może być przedawkowana. Dotychczas nie

opisano przypadków alergii na mocznik. W przypadkach obrzęku mózgu, także u dzieci, mocznik jako diuretyk podawany i.v. w dawce 1 g/kg wagi ciała nie wywoływał żadnych reakcji niepożądanych. Mocznik stosowano również jako substancję osmotycznie czynną bez skutków niepożądanych.

Na podstawie analizy ponad 200 produktów z zawartością mocznika od 0,01% do 10% przeprowadzonej przez Food and Drug Administration (FDA) mocznik w kosmetykach należy uznać jako substancję bezpieczną^[3].

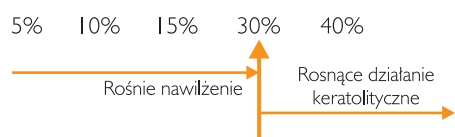
Mocznik w dermatologii

Mocznik wykazuje różnorodne kierunki działania: nawilżające, keratolityczne, antyproliferacyjne, przeciwświądowe oraz hamuje wzrost drobnoustrojów (bakterii i grzybów), wpływając korzystnie na mikrobiom naskórka. Największe znaczenie kliniczne ma działanie nawilżające oraz keratolityczne tej substancji.

Najnowsze badania wskazują na to, że mocznik stymuluje ekspresję enzymów zaangażowanych w syntezę ceramidów podobnie jak kwas L-mlekowy oraz ekspresję AQP-3 (aquagliceroproteina-3) w keratynocytach. AQP-3 odpowiedzialna jest za transport małych cząsteczek: glicerolu oraz wody, a zatem jej ekspresja przekłada się na nawilżenie naskórka. Obniżenie poziomu AQP-3 w łuszczycy uzasadnia

Tab. 1. Toksyczność mocznika.

Dane toksykologiczne	<p>Ostra toksyczność: Doustnie: LD50 = dawka 14300 mg/kg (szczur) Skóra: LD50 = dawka 8200 mg/kg (szczur)</p>
Narażenie na działanie substancji	<p>Działanie miejscowe: Skóra: brak podrażnienia (królik) Oczy: brak podrażnienia (królik) Działanie uczulające: nie stwierdzono (człowiek) Działanie mutagenne: test Ames in vitro – negatywny</p>



Ryc. 1. Kierunek działania mocznika w funkcji stężenia.

stosowanie preparatów mocznikowych w tej chorobie^[4,5].

Niskie stężenie mocznika wpływa pozytywnie na koloryt skóry, natomiast preparaty z 30-40% zawartością mocznika stosowane są jako piling chemiczne.

Poza wielokierunkowym działaniem podkreślić należy interakcje mocznika z różnymi lekami, co przekłada się na zwiększoną absorpcję leków w konsekwencji nawilżenia skóry. Zwiększoną dostępnością leku można tłumaczyć również tworzenie kompleksów

hydrofilowych lek-mocznik. Mocznik jako substancja hydrotropowa jest modyfikatorem rozpuszczalności innych substancji o działaniu biologicznym. Preparaty z zawartością mocznika powyżej 5% zwiększają biodostępność leków sterydowych przeciwgrzybiczych i innych. Liczne doniesienia literaturowe dotyczą terapii skojarzonej mocznika ze sterydami, imidazolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, polidokanolem, cygnoliną, tretynoiną oraz kwasem salicylowym (Tabela II). Ostatnie połączenie, kwas salicylowy/mocznik, jest kontrowersyjne – w szczególności w przypadku dzieci. Uważa się, że kwas salicylowy nie powinien być stosowany u dzieci na duże powierzchnie ciała. Przyczyną jest ogólnoustrojowa penetracja kwasu salicylowego, co może prowadzić do reakcji niepożądanych określanych w piśmiennictwie jako „salicylism”^[6].

Tab. 2. Przykładowe terapie skojarzone z mocznikiem.

Wskazanie	% urea	Współlistniejące leczenie	Sposób podania	Rok / lit
rybia łuska (ichtyosis)	10	kwas mlekowy – 5%	2x dziennie – 8 tygodni	1998 [7]
	5		2x dziennie – 6 tygodni-4 miesiące	2011 [8]
	10	salicylowy kwas –2%	2x dziennie – 2 tygodnie	1972 [9]
	10	hydrokortizon – 1%	2x dziennie – 2 tygodnie	1969 [10]
	10	krem glicerynowy	2x dziennie – 4 tygodnie	2011 [11]
nadmierne rogowacenie - (xerosis)	10	12% mleczan amonu 1% hydrokortizon krem	2x dziennie – 4 tygodnie	2011 [12]
	15		2x dziennie – 2 tygodnie	2009 [13]
	40	1x – tydzień	2002 [14]	
	10	12% mleczan amonu	2x dziennie – 3 tygodnie	1969 [15]
10		2x dziennie – 3 tygodnie		
atopowe zapalenie skóry	10	1% hydrokortizon 0,1% betametazon	2x dziennie – 4 tygodnie	1975 [16]
	10		1x dziennie – 2-3 tygodnie	1979 [17] 1974 [18]
	10	17 valerate	1x dziennie – 10 dni	1971 [19]
łuszczyca (psoriasis)	40	1% bifonazol maść	Wielomiesięczna terapia	2000 [20]
	10	–	3x dziennie – 2 tygodnie	1996 [21]
	17	0,1% ditranol	2x dziennie – 6 tygodni	1983 [22]
grzybica paznokci	40	1% flukonazol	1x dziennie – 6-12 miesięcy	2011 [23]
	20	1% flukonazol	1x dziennie – 12-18 miesięcy	2005 [24]
	40	1% bifonazol	1x dziennie – 3 miesiące	1998 [25]

Podsumowanie

Mocznik jest jednym z najczęściej stosowanych składników w preparatach o profilu nawilżającym oraz keratolitycznym. Wykorzystywany od dziesiątek lat uznawany jest za substancję nietoksyczną, której nie można przedawkować. Wpływa na przezskórną penetrację leków oraz działa synergistycznie z mGKS, co pozwala obniżyć ich dawki oraz wydłużyć okres remisji wielu dermatoz. Liczne terapie skojarzone z mocznikiem oraz jego wielokierunkowe działanie, bezpieczeństwo i niski koszt terapii sprawiają, że mocznik powinien być brany pod uwagę przez klinicystów jako opcja terapeutyczna dla pacjentów w przypadkach wielu dermatoz przebiegających z objawem suchej, łuszczącej się skóry.

Piśmiennictwo:

1. Raab W. Biological functions and therapeutic properties of urea. *J. Appl. Cosmetol.* 1997;15,115-123.
2. Olszański R, Pilarski B. Emolienty – klasyfikacja oraz konsekwencje kliniczne. *Aesthetica* 2017, 4(22), 2017.
3. Cosmetic Ingredient Review Panel: Final report of the safety assessment of Urea. *Int J Toxicol.* 2005;24(3):1-56.
4. Draelos Z.D. Modern moisturizer myths, misconceptions, and truths. *Cutis* 2013, 91 (6) 308-314.
5. Bristow I. Emollients in the care of the diabetic foot. *The Diabetic Foot Journal* 2013,16, 63-66.
6. Brubacher J.R, Hoffman R.S. Salicylism from topical salicylates: review of the literature. *J. Toxicol Clin Toxicol* 1996, 34:431-436.
7. Küster W, Bohnsack K, Rippke F et al. Efficacy of urea therapy in children with ichthyosis. A multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind, semilateral study. *Dermatology (Basel).* 1998;196(2): 2017-222.
8. Bassotti A, Moreno S, Criado E. Successful treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis. *Pediatr Dermatol.* 20; 28(4):451-455.
9. Pope FM, Rees JK, Wells RS, et al. Out-patient treatment of ichthyosis: a double-blind trial of ointments. *Br. J. Dermatol.* 1972;86(3):291-296.
10. Wilson WJ. Pleomorphism, as exhibited by bacteria grown on media containing urea. *J Pathol Bacteriol.* 1906;11:394-404.
11. Tadini G, Giustini S, Milani M. Efficacy of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream. *Curr Med Res Opin,* 2011;27:2279- 2284.
12. Castello M, Milani M. Efficacy of topical hydrating and emollient lotion containing 10% urea ISDIN® plus dexpanthenol (Ureadin Rx 10) in the treatment of skin xerosis and pruritus in hemodialyzed patients: an open perspective pilot trial. *G Ital Dermatol Venereol.* 2011; 146(5): 321-326.
13. Rosado C, Pinto P, Rodrigues LM. Assessment of moisturizers and barrier function restoration using dynamic methods. *Skin ResTechnol.* 2009;15:77-83.
14. Ademola J, Frazier C, Kim SJ, et al. Clinical Evaluation of 40 Urea and 12 Ammonium Lactate in the Treatment of Xerosis. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(3):217-222.
15. Stewart WD, Danto JL, Maddin WS. Urea cream. *Cutis.* 1969;5(7): 1241-1242.
16. Fredriksson T, Gip L. Urea creams in the treatment of dry skin and hand dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 1975;14(6):442-444.
17. Marion-Landais G, Krum R. Specialized vehicles to augment percutaneous penetration of topical steroids. *Curr Ther Res.* 1979;25(1):56-66.
18. Jacoby R, Gilkes J. *Cur Med Res Opi* 1974;2(8): 474-481.
19. Hindson TC. Urea in the topical treatment of a topic eczema. *Arch Dermatol,* 1971 ;104(3):284-295.
20. Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B, et al. Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int J Dermatol* 2000;39(7):532-534.
21. Hagemann I, Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 1996;76(5):353-356.
22. Guerrier CJ, Porter DI. An open assessment of 0,1% dithranol in a 17% urea base ('Psoradrate' 0,1%) in the treatment of psoriasis of children. *Curr Med. Res Opin.* 1983;8(6): 446-450.
23. Bassiri-Jahromi S, Ehsani A, Houshang A. A comparative evaluation of combination therapy of fluconazole 1% and urea 40% compared with fluconazole 1% alone in a nail lacquer for treatment of onychomycosis: therapeutic trial. *Journal of Dermatological Treatment.* 2011 Jul 24;1-4.
24. Baran R, Coquard F. Combination of fluconazole and urea in a nail lacquer for treating onychomycosis. *Journal of Dermatological Treatment.* 2005 Jan;16(1):52-55.
25. Tsuboi R, Unno K, Komatsuzaki H, et al. Topical treatment of onychomycosis by occlusive dressing using bifonazole cream containing 40% urea. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 1998;39(1):11-16.