

## **UREA NELL'USO TOPICO**

Riportiamo innanzitutto i principali parametri dell'Urea:

### **Identificazione**

Urea (Carbamide, Carbonildiamide)

CAS: 57-13-6

EINECS/ELINCS: 200-13-6

INCI name: UREA

### **Caratteristiche chimico-fisiche**

Polvere cristallina, o sferule di color bianco, inodore e incolore dal sapore caratteristico.

Formula bruta: CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O

Peso Molecolare: 60,6

Solubilità: molto solubile in acqua, (1:1,5), solubile in Etanolo (1:12), insolubile in cloroformio e etere

Punto di fusione: 132 / 134 °C

pH: 7,2 sol. Acquosa al 10%

pKa: 0,1

LogP: -2,11

Peso specifico: 1,335

Temperatura di conservazione: 15 / 25 °C (ambiente)

### **Incompatibilità**

Acido Nitrico, Nitriti, Alkali, Formaldeide

### **Parametri tossicologici**

DL50 acuta orale ratto: 8.471 mg/Kg

NOAEL orale acuta ratto: 504 mg/Kg

NOAEL acuta dermica: fino a concentrazioni del 40% assenza di effetti collaterali

NOAEC acuta: 125 mg/m<sup>3</sup>

Irritazione cutanea: non irritante

Irritazione oculare: mediamente irritante per concentrazioni > 30%

Sensibilizzazione: non sensibilizzante

Genotossicità: non genotossica

Mutagenesi: non mutagena (Ames test)

Carcinogenesi: non carcinogenetica,

Teratogenesi: non teratogena

Uso cosmetico: considerata sicura fino a concentrazioni del 4% (CIR – Cosmetic Index Review)

Legislazione cosmetica: presente nel Nomenclatore Europeo in cui è classificata con attività antistatica, tamponante, umettante e condizionante cutanea. Assente negli allegati del Regolamento CE n°1223/2009 (nessuna restrizione d'uso).

### **Applicazioni terapeutiche**

- Idratante: concentrazioni del 3 / 10%
- Terapia delle lesioni squamose della cute
- Cheratolitico: concentrazioni dal 15% fino al 30%
- Denaturante delle proteine: a concentrazione del 40%
- Promotore per l'assorbimento dei principi attivi.

### **Applicazioni cosmetiche**

- Idratante: fino concentrazioni del 4%
- Antibatterico: limita lo sviluppo di batteri nei prodotti cosmetici
- Addolcente: rende la pelle morbida e vellutata
- 

### **Stabilità**

L'Urea è scarsamente stabile in soluzione e necessita di vari accorgimenti.

## **DISCUSSIONE:**

L'Urea, rappresentando circa il 7% del NMF (Natural Moisturing Factor / Fattore Idratante Naturale), può essere definita una molecola fisiologica. La percentuale di Urea nell'NMF decresce con l'età. Nei prodotti per uso topico in concentrazioni dal 3 al 10% svolge azione idratante e vellutante che si esplica attraverso un aumento del contenuto di acqua nello strato corneo. In concentrazioni più elevate, fino al 30%, svolge azione cheratolitica rompendo i legami a idrogeno della Cheratina e quindi denaturandola e solubilizzandola. Ad una concentrazione del 40% arriva a svolgere spinta azione denaturante sulle proteine.

L'urea è un debole accettore di protoni e dovrebbe teoricamente formare soluzioni a pH 7,5 ma deviazioni da tale valore sono possibili a causa di presenza nell'acqua depurata di anidride carbonica.

L'urea in soluzione può decomorsi prima in Ammonio Cianato e poi in Ammoniaca e Acido Carbonico con susseguente innalzamento del pH. Valori di pH marcatamente acidi o basici favoriscono la degradazione. Il valore ottimale di pH per l'Urea è 6,2.

Il continuo aumento di pH e il calore promuovono ulteriormente la decomposizione che può portare a ricristallizzazione dell'Urea con una sorta di effetto sabbia che si nota in alcuni prodotti per uso topico instabili. Per tali ragioni è importante conservare le preparazioni a base di Urea ermeticamente chiuse e al fresco, lontane da fonti di calore.

Le formulazioni con Urea necessitano quindi di stabilizzazione, preferibilmente con acido lattico, molecola fisiologica che rientra nella composizione dell'NMF prodotto dalla cute. L'Acido Lattico va aggiunto fino a pH 6,2 (range tollerabile 4,0 / 8,0) valore di pH ideale per la stabilità. Vengono però spesso adoperati come stabilizzanti anche l'Acido Citrico e il Sodio Lattato.

Un altro elegante metodo di stabilizzazione è adoperare polisaccaridi che oltre ad essere molto ben tollerati, coadiuvano l'azione idratante.

Poiché l'Urea ha una certa azione antibatterica e in considerazione del fatto che le preparazioni magistrali a base di Urea non sono solitamente stabilizzate e dovrebbero avere una shelf-life massima di 30 / 60gg, si può anche evitare di aggiungere conservanti, sempre a condizione che si adoperi Acqua Dep. bollita di fresco.

L'urea durante il processo produttivo non deve mai essere sottoposta a riscaldamento.

Spesso l'Urea viene prescritta insieme ad Acido Salicilico che, se in concentrazione superiore all'1%, abbassando eccessivamente il pH (<4,0), la disattiva. Questa abitudine prescrittiva è da considerarsi un errore e, se si vuole dare al preparato una shelf-life accettabile, i due principi attivi non dovrebbero essere presenti contestualmente in una preparazione.

Fra i solventi non acquosi l'Isopropanolo è quello che maggiormente ritarda la decomposizione dell'Urea.

Riportiamo alcune semplici formulazioni magistrali ad effetto idratante, protettivo ed efficaci nella terapia delle lesioni squamose.

### **FORMULARIO**

#### **Urea 5% crema O/A**

Urea 5g

NaCl 5%

Tween 80 20g

Acqua Dep. FU 40g

Vaselina Bianca qb a 100g

Fonte: Regina P.Raab M.D. - 2°Department of Dermatology Vienna University Medical School – Austria - “Urea from the chemist’s point of View”- J.Appl.Cosmetolog. – Marzo 1991

N.B. l’NaCl può essere sostituito con Sodio Lattato 5%.

#### **Urea 3% + Allantoina 0,2% + Sorbitolo 3% crema O/A**

Urea 3g

Allantoina 0,2g

Sorbitolo 3g

Lanette N (Alcool Cetil-Stearilico e Sodio Cetilstearyl Solfato) 15g

Vaselina Bianca 10g

Acqua Dep. FU qb a a100g

Fonte: Regina P.Raab M.D. - 2°Department of Dermatology Vienna University Medical School – Austria - “Urea from the chemist’s point of View”- J.Appl.Cosmetolog. – Marzo 1991

Per quanto riguarda disturbi di natura più pronunciata quali ittiosi, psoriasi, dermatiti atopiche e cute estremamente secca riportiamo altre due formule in cui l’Urea è al 10% ma, quando è richiesta un’azione più marcata, viene prescritta anche al 15 / 20%:

#### **Urea 10% crema A/O**

Urea 10g

NaCl 10g

Acqua Dep. FU 20g

Unguento agli alcoli di Lanolina qb a 100g

Fonte: Regina P.Raab M.D. - 2°Department of Dermatology Vienna University Medical School – Austria - “Urea from the chemist’s point of View”- J.Appl.Cosmetolog. – Marzo 1991

### **Urea 10% + Acido Lattico 5% crema O/A**

Urea 10g

Acido Lattico 5g

Crema Base O/A qb a 100g

Fonte: Formulario Austriaco – NFA

Nel caso di abrasione chimica dell'unghia micotica:

### **Urea per onicolisi - abrasione chimica dell'unghia micotica**

Urea 40g

NaCl 5g

Acqua Dep. FU 20g

Unguento agli alcoli di Lanolina qb a 100g

Fonte: Regina P.Raab M.D. - 2°Department of Dermatology Vienna University Medical School – Austria - "Urea from the chemist's point of View"- J.Appl.Cosmetolog. – Marzo 1991

Il preparato va adoperato in bendaggio occlusivo per un periodo di 5 / 10gg proteggendo la pelle sana con una pasta. Alla fine del trattamento si può rimuovere l'unghia.

In questa formulazione l'Urea non è solubilizzata ma si presenta in sospensione (portare preventivamente l'Urea a granulometria fine). L'unguento non va passato in raffinatrice per pericolo di separazione.

Riportiamo anche una preparazione in gel al 40% tratta dagli atti del Congresso Nazionale SIFO dell'ottobre 2015:

### **Urea 40% gel**

Urea 40g

Acqua Dep.FU 47,5g

Glicerolo 10g

Idrossietilcellulosa 2,5g

Acido Citrico 0,05g (qb a pH=4,0)

#### **UREA 40% GEL: PREPARAZIONE GALENICA PER USO DERMATOLOGICO**

Nicola Banchieri

Farmacia, AO di Padova

**Introduzione.** Le proprietà idratanti e cheratolitiche dell'Urea sono da tempo conosciute e documentate in campo dermatologico. Le formulazioni di Urea al 10% e 30%, già prodotte tradizionalmente, non sono ritenute abbastanza concentrate dai Dermatologi per patologie come la Psoriasi. La stabilità dell'Urea in soluzione è fortemente influenzata da pH e temperatura. È stata quindi studiata una formulazione che consentisse di preparare un gel molto concentrato di Urea (40%), con metodo "a freddo" e con pH acido, per aumentarne la stabilità. Considerata la numerosità dei pazienti e le limitazioni imposte dalla Farmacopea, è stato studiato un metodo di preparazione per 3kg di prodotto.

**Materiali e metodi.** Il veicolo utilizzato riprende la formula del "Gel base per preparazione semisolida per applicazione cutanea" – FUXII ed – modificato nelle modalità di allestimento. Si solubilizzano 1200g di Urea (in granuli) sotto rapida agitazione in 1425g di acqua, in tre porzioni successive (solubilizzazione endotermica, necessaria 1h:15'). Si aggiungono 300g di Glicerolo e si acidifica con 1,5g di Acido Citrico (q.b.a pH4). Si travasa la soluzione in un contenitore d'acciaio, a bordo alto, e si aggiungono progressivamente 75g di Idrossietilcellulosa, preventivamente setacciata, sotto agitazione rapida con frusta d'acciaio. La polvere deve essere sparsa "a velo" con flusso costante (molto utile una "sessola"). Se la velocità di caduta è troppo elevata, o l'agitazione troppo lenta, si formano dei grumi. L'idrossietilcellulosa si deve bagnare rapidamente e finemente, lasciando subito la superficie senza aggregati. La gelificazione è molto rapida. Interrompendo al più presto l'agitazione, la presenza di piccole bolle d'aria è limitata. Il gel, dopo un periodo di riposo, viene confezionato in tubi di alluminio. La preparazione è stata osservata nel tempo (odore, colore e pH).

**Risultati.** La preparazione "a freddo" e il pH acido migliorano la stabilità del prodotto. Il pH del gel, osservato nel tempo, aumenta progressivamente e si mantiene acido per 2-3 mesi; successivamente, in ambiente alcalino, si comincia a percepire un leggero odore ammoniacale, sino a raggiungere un pH massimo di circa 9, dopo 5-6 mesi di conservazione (odore più marcato). Per confronto, riscaldando artificialmente il gel a bagnomaria per un ora, si raggiunge pH8, con sviluppo di odore caratteristico. La colorazione resta comunque inalterata. Alla preparazione viene attribuita la validità di 1 mese.

**Conclusioni.** Con questa formula e con questa metodica di allestimento vengono conciliate diverse problematiche legate all'alta concentrazione di Urea ed alla sua instabilità. Questa preparazione semplice ed efficace, viene utilizzata con soddisfazione, dal 2011, in Dermatologia.

## CONCLUSIONI

L'urea è un principio attivo molto prescritto ma la cui utilizzazione presenta varie criticità. Bisogna sempre ricordare che:

1. Nelle creme e nei gel l'Urea va sempre preventivamente solubilizzata in acqua.
2. L'Urea è una molecola instabile in soluzione.
3. L'Urea decomponendosi tende nel tempo a rilasciare Ammoniaca che porta ad un graduale aumento del pH.
4. Per tali ragioni i preparati a base di Urea andrebbero sempre stabilizzati.
5. Il pH ottimale per un'accettabile stabilità è di 6,2 (range di tollerabilità 4,0 / 8,0).
6. Per aggiustare il pH ai valori richiesti è consigliabile adoperare un acido debole, preferibilmente l'Acido Lattico, ma anche l'Acido Citrico o il Sodio Lattato.
7. L'aggiunta di Polisaccaridi tende ulteriormente a stabilizzare le preparazioni.
8. Fra i solventi non acquosi l'Isoprpanolo è quello che maggiormente ritarda la decomposizione dell'Urea.
9. L'urea non va mai riscaldata, le preparazioni vanno sempre condotte a freddo (<30°C).
10. I preparati magistrali possono avere una shelf-life massima di 30 / 60gg.
11. Altri principi attivi che naturalmente sono incompatibili col pH richiesto per l'Urea (es. Ac. Salicilico se in conc. > dell'1%) non dovrebbero essere presenti nella stessa formulazione.
12. I preparati magistrali devono essere conservati in contenitori a chiusura ermetica, preferibilmente airless, al fresco (15 / 25 °C) e lontano da fonti di calore.

## BIBLIOGRAFIA

- Atti del Congresso Nazionale SIFO dell'ottobre 2015
- Panyachariwat N., Steckel H.- Stability of urea in solution and pharmaceutical preparations - J Cosmet Sci. 2014 May-Jun;65(3):187-95.
- Regina P.Raab M.D. - 2°Department of Dermatology Vienna University Medical School – Austria - "Urea from the chemist's point of View"- J. Appl.Cosmetolog. – Marzo 1991
- Medicamenta