

Marzo 2024

Urea

Características generales de la urea

La urea aunque se encuentra de forma natural en ciertas bayas maduras, ciruelas y en algunas algas pardas, actualmente se obtiene mediante síntesis química.

La reacción de síntesis se produce de la combinación de dióxido de carbono (CO₂) y amoníaco. De la reacción se obtiene carbamato de amonio, que posteriormente se descompone en agua y urea.

La urea se encuentra como componente del **Factor Natural de Hidratación** (FNH o NMF en inglés). Su síntesis se da en las últimas fases del proceso de queratinización de las células epidérmicas en el estrato granuloso, a partir de la síntesis de filagrina.

El conjunto de reacciones se conoce como el ciclo de la urea.

El ciclo de la urea es un proceso metabólico en el que a partir de varias reacciones enzimáticas se elimina el amonio que se ha producido por la degradación de ciertos aminoácidos y compuestos nitrogenados.

Las proteínas (formadas por secuencias largas de aminoácidos) al degradarse liberan amonio. Las mitocondrias convierten este amonio en urea.

En este mismo ciclo se sintetiza un aminoácido que forma parte de muchas de las proteínas cutáneas, la arginina.

Esta serie de reacciones depende del estado en como han migrado los queratinocitos desde el estrato basal al estrato granuloso.

En la fracción soluble del FNH se encuentra en una concentración aproximada de un 7%.

Este valor disminuye con la edad y algunas patologías cutáneas presentan una disminución hasta del 50% del contenido en urea. Es el caso de psoriasis, dermatitis atópica o eccemas atópicos crónicos.



Características generales de la urea

Aspecto: En forma de bolitas o en polvo. Olor ligeramente dulce.

Gravedad relativa (a 20°C): 1.330-1.345 g/ml

pH (solución al 10%): 7.2-9.0

Coefficiente de reparto (agua/octanol): -1.56

pKa (compuesto conjugado): 0.10

Solubilidad:

En agua a 5°C: 0.78 g/ml

En agua a 25°C: 1.19 g/ml

Puede ser soluble en alcohol pero de baja graduación (60° o inferior)

Vida media de uso preferente: 24 meses



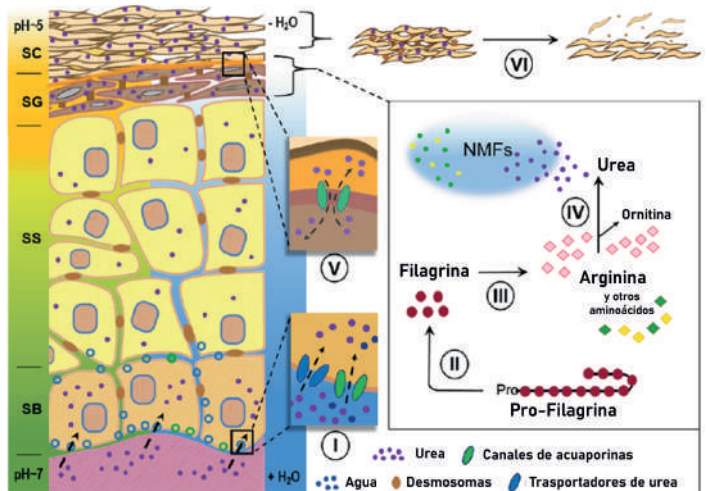
Papel de la urea en la función barrera epidérmica

La barrera epidérmica es el resultado de la suma de sus propiedades estructurales y sus funciones interrelacionadas, que responden no solo a los cambios internos cutáneos sino también se ve afectada por los cambios medioambientales.

Su estructura se debe a un proceso continuo que inicia con la migración de los queratinocitos en el estrato basal hacia el estrato córneo.

Durante este camino, se produce la síntesis de los lípidos que conforman la matriz extracelular de los estratos superiores y la maduración de los queratinocitos en las capas cornificadas que se encuentran interconectados.

El contenido de urea en el citoplasma de los queratinocitos tiene una importancia funcional incluso cuando las células están iniciando el proceso de diferenciación en capas inferiores al estrato córneo.



Papel de la urea en la función barrera epidérmica (continuación)

En el estrato basal, el agua, la urea y otros solutos pequeños son absorbidos a través de los transportadores transmembrana de urea en la célula y por los canales de acuaporinas, que son altamente expresados en esta capa.

Estas estructuras proporcionan un medio en que las células pueden autohidratarse antes de migrar a capas superiores (Fases I y V).

Dentro de los queratinocitos en fase de diferenciación, el NMF se forma por la descomposición de la proteína estructura filagrina, que se degrada a sus aminoácidos correspondientes en las etapas finales de la diferenciación. (Fases II y III).

Aunque los aminoácidos libres constituyen una fracción relativamente grande del conjunto total del FNH, es el estado de sus productos de degradación higroscópica el que más se correlaciona con la hidratación de la piel.

La urea, como parte del conjunto del FNH, se genera como subproducto de la filagrina derivada de la arginina (reacción catalizada por la enzima arginasa) a ornitina, una reacción enzimática con efectos limitantes sobre la velocidad de diferenciación de los queratinocitos (Fase IV).

Es importante tener en cuenta que existe un gradiente cambiante de agua y pH de las capas epidérmicas que es paralelo al camino que prosiguen los queratinocitos, siendo un ambiente de pH neutro y rico en agua en el estrato basal que gradualmente pasa a un ambiente ácido y pobre en agua en el estrato córneo.

Es en estas últimas capas donde una fuerte disminución en el contenido hídrico, desencadena la degradación de la filagrina a sus metabolitos higroscópicos.

Aunque el estrato está relativamente seco en comparación con otras capas inferiores, la actividad de agua tanto intracelular como extracelular adecuadas, representan un factor sobre la velocidad de procesos enzimáticos como pueden ser la corneodesmólisis (ruptura de los enlaces intercorneomas) y la descamación.

Disfunción de la barrera epidérmica en pieles con dermatosis

Muchas pieles con dermatosis muy comunes como son la dermatitis atópica, la psoriasis o la ictiosis, se caracterizan por una piel xerótica e hiperqueratósica.

La dermatitis atópica se ha relacionado directamente con cambios y pérdida de función de la filagrina, expresamente sobre el gen que codifica la profilagrina.

La psoriasis también refiere cambios en la secuencia de codificación de la filagrina que junto con las alteraciones a niveles del estrato basal, condiciona los cambios sobre la superficie cutánea.

En el caso de la ictiosis, no solo se ve afectada la codificación genética de la profilagrina, sino que se dan problemas a niveles de la síntesis de ceramidas, en la enzima que sintetiza la envoltura celular de los corneocitos y sobre las proteínas de queratina.

Para este tipo de dermatosis son fundamentales las alteraciones en la expresión de los componentes estructuras de la barrera epidérmica, con una alta expresión de la filagrina.

La urea generada como componente del FNH en la diferenciación de los queratinocitos, es el producto de la filagrina degradada; por lo tanto, las deficiencias en la cantidad de filagrina conduce a una deficiencia de urea y otros componentes del FNH.

Un estado de deshidratación puede tener efectos importantes en la estructura de la piel.

No solo se desencadena un estado de hiperproliferación epidérmica, sino que también se inhibe la descamación.

Teniendo en cuenta que el proceso de descamación depende de la hidratación de las varias enzimas que son dependientes de pH, se promueve la acumulación de células en el estrato córneo, creando un espesor de células secas, que obstruyen la acción de los humectantes y ciertos activos como la alantoína.

Mecanismo de acción de la urea

La urea presenta múltiples mecanismos de acción cuando se aplica por vía exógena sobre la piel, especialmente aquellas que presentan dermatosis.

Es capaz de actuar como humectante, funcionar como queratolítico, estabilizar los lípidos del cemento intercelular del estrato córneo, mejorar la absorción de agua en el estrato córneo y regular los genes necesarios para ayudar a mantener la función barrera adecuada.

Debido a su pequeño tamaño molecular, la polaridad y la naturaleza higroscópica de la urea, tiene la capacidad de unir moléculas de agua y formar enlaces de hidrógeno con residuos aromáticos y no polares procedentes de proteínas presentes en los estratos granuloso y córneo (filagrina o reticulina entre otras). Estas interacciones iónicas mejoran la capacidad de retención de agua del estrato córneo y mantienen una barrera de hidratación adecuada.

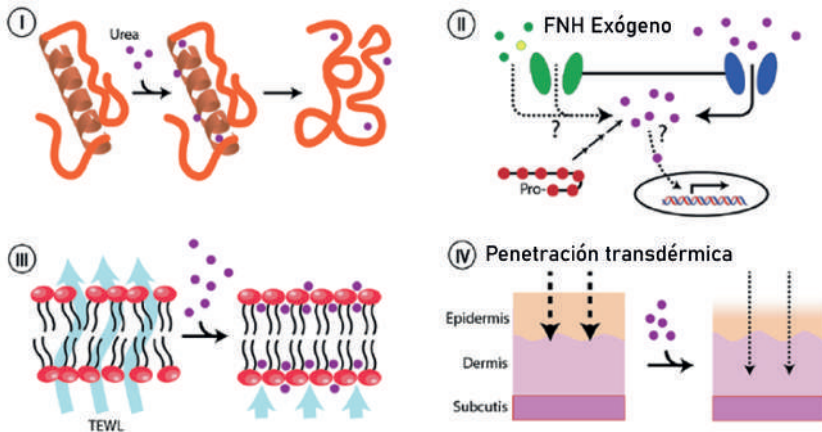
Esta acción directa de humectación/hidratación se da al trabajar en un rango entre el 3 y el 10%.

Disminuye la pérdida transepidérmica de agua (TEWL) como resultado de un descenso del gradiente hídrico en la epidermis en comparación con el de la dermis.

A concentración a partir del 10% , la urea presenta la capacidad de actuar como agente queratolítico, a partir de la unión y/o alteración de las estructuras proteicas que se encuentran formando diferentes tipos de uniones entre los corneocitos.

Urea

Mecanismo de acción de la urea (continuación)



La urea se une en ciertos puntos sobre la estructura del péptido, debilita la fracción hidrófoba, promueve que la proteína se despliegue, volviéndola vulnerable a la hidrólisis (Punto I).

Este efecto facilita la descamación al reducir la cohesión entre los corneocitos y permite que las células en forma de escamas puedan permitir la exfoliación.

La urea además tiene la capacidad de romper los puentes de hidrógeno de la queratina, produciendo su desnaturalización y solubilización, estimulando así el recambio de queratinocitos en la superficie cutánea.

La promoción de la expresión genética por parte de la urea se debe a su capacidad de actuar como molécula inductora, uniéndose a ciertas proteínas y alterando su capacidad para modular la transcripción de secuencias específicas de codificación (Punto II).

Cuando se aplica la urea de forma exógena, ésta se sitúa preferentemente en las fracciones acuosas de las bicapas lipídicas, donde estabiliza las propiedades de fluidez de la matriz lipídica, incluso cuando la humedad relativa ambiental es relativamente baja.

Esta acción ayuda a que la matriz lipídica mantenga su elasticidad, que resista la reorganización estructural del estrato córneo asociada con el aumento de la pérdida transepidérmica de agua y ayudar a mantener la función barrera (Punto III).

Un aumento de la concentración de urea (a partir del 20%) sobre la fase lipídica también provoca una disminución del pH en el estrato córneo, que promueve una mayor capacidad de absorción de agua.

La reducción de la cohesión entre los corneocitos, promueve lo que se conoce como potencial de difusión transcelular que permite que otros activos puedan penetrar con mayor efectividad en el estrato córneo junto con la urea (Punto IV).

Otros beneficios cosméticos de la urea

Además de las propiedades cosméticas relacionadas directamente con la función barrera y el mantenimiento del grado hídrico, la urea también puede realizar las siguientes acciones cosméticas:

Síntesis de lípidos epidérmicos

La urea tiene la capacidad de favorecer la síntesis de lípidos epidérmicos a través de la activación de ciertas enzimas como la serina palmitoil transferasa, la HMG-CoA reductasa y la esfingomielinasa ácida, que catalizan la formación de precursores de esfingolípidos, la producción de colesterol y la descomposición de la esfingomielina en ceramidas, respectivamente.

Expresión de péptidos antimicrobianos

Una vez se inician los procesos regulados de la descamación sobre la superficie de la piel, la urea aumenta la expresión de varios péptidos antimicrobianos como son la catelicidina y la beta-defensina 2, que se traduce en una mayor capacidad protectora de la piel frente a ciertas infecciones bacterianas.

El aumento de estos péptidos, también permite mantener el equilibrio entre las poblaciones de *S. aureus* y *S. epidermis* pudiendo ayudar a prevenir la aparición de lesiones asociadas a ciertas dermatosis como sería la evolución y engrosamiento de eccemas atópicos. producción de colesterol y la descomposición de la esfingomielina en ceramidas, respectivamente.

Síntesis de lípidos epidérmicos

La urea (a concentraciones entre el 3 y el 10%) aumenta la actividad de las acuaporinas 3 y 9, proteínas que tienen la capacidad de proporcionar a los queratinocitos la capacidad de importar agua y moléculas higroscópicas a la epidermis, facilitando así la regeneración epidérmica.

Se considera esta acción como un mecanismo de autohidratación de la epidermis.



Otros beneficios cosméticos de la urea (continuación)

Actividad bacteriostática

La incorporación de la urea permite reducir la actividad del agua (A_w) del producto, por lo que al verse reducida la cantidad de agua disponible, se reduce la proliferación y contaminación microbiana.

Enhancer de otros activos

Ayuda a estabilizar y prevenir de la oxidación a las sales de vitamina C, especialmente al sodio ascorbato y al ascorbil palmitato. Facilita la penetración y aumenta la permeabilidad de otros principios activos como los alfa-hidroxiácidos. A la misma vez, también puede ayudar a disminuir los signos de irritación de estos activos.

Aporta estabilidad a emulsiones

En emulsiones de tipo O/A de alto contenido acuoso, proporciona un aumento de la viscosidad y textura, mejorando la estabilidad del sistema. Para una mayor acción se recomienda que el pH del producto se encuentre en medio ácido, aunque su intervalo de acción se encuentra entre pH 4.0 y 7.0.

Combinación con otros activos

En emulsiones de tipo O/A de alto contenido acuoso, proporciona un aumento de la viscosidad y textura, mejorando la estabilidad del sistema. Para una mayor acción se recomienda que el pH del producto se encuentre en medio ácido, aunque su intervalo de acción se encuentra entre pH 4.0 y 7.0.

Activos y extractos a elaborar

Este mes introducimos no solo la elaboración de un activo humectante, sino que empezamos incorporando otros tipos de extractos a incluir en nuestros cosméticos como son las algas.

Elaboración de Glystar A-31, un humectante combinado. Puedes ver el vídeo en este enlace (<https://youtu.be/Yv7yhVpREh8>)

Elaboración del conservante Euxyl 910 ECO. Puedes ver el vídeo en este enlace (https://youtu.be/KgPkdJNC_kg)

Elaboración de la tintura de wakame en alcohol de 70°. Puedes ver el vídeo en este enlace (<https://youtu.be/TxLiubEWgg>)

Productos cosméticos a elaborar

Junto con los activos anteriores y aprovechando los ya creados anteriormente vamos a elaborar los siguientes productos:

Elaboración de una emulsión humectante para pieles atópicas

Puedes ver el vídeo en este enlace (<https://youtu.be/G6z8NG-bCUY>)

Elaboración de una mascarilla con ácido salicílico para pieles grasas

Puedes ver el vídeo en este enlace (<https://youtu.be/J4ZEiwbgHKg>)