

Močovina – vlastnosti, použití a praktické zpracování do topických polotuhých základů

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.

Močovina se řadí mezi často předepisovaná léčiva v zevní dermatologické terapii individuálně připravovaných léčivých přípravků (IPLP). Jedná se však o látku relativně málo stabilní. Pro přípravky, které ji obsahují, je třeba zajistit vyhovující pH a vystríhat se některým inkompatibilitám. Rovněž správné galenické zpracování závisí na koncentraci močoviny a povaze základu, do kterého má být zapracována. Cílem příspěvku je seznámit čtenáře s vlastnostmi močoviny, jejím základním použitím v dermatologické praxi, možnostmi zpracování do polotuhých základů nejčastěji používaných v magistraliter receptuře (Synderman, Cutilan, Ambiderman, neoaquasorbový krém) s ohledem na předepisované koncentrace močoviny a poukázat na některé chyby v receptuře. Klíčová slova: močovina, stabilita močoviny, laktátový tlumivý roztok, zpracování do polotuhých základů.

Charakteristika a vlastnosti močoviny

Močovina (urea, synonymum karbamid, Carbamidum) je v dermatologii již řadu let poměrně hojně používaným léčivem. Jedná se o prakticky netoxickou látku, tělu vlastní, která se přirozeně vyskytuje v potu, moči, séru i v slizích (12). Po chemické stránce jde o diamid kyseliny uhličitě (6). Tvoří bezbarvé hranolovité krystalky velmi snadno rozpustné ve vodě (1:1,2–1:1,5) a v glycerolu (1:2–1:2,5), snadno rozpustné v 96% ethanolu (1:10), prakticky nerozpustné v éteru, chloroformu, tucích a olejích (5, 6, 8). Teplota tání se uvádí 132 °C–135 °C (3). Čerstvě připravený 10% vodný roztok reaguje neutrálně (pH 6,41). Vykazuje-li alkalickou reakci, je to způsobeno přítomností rozkladných produktů obsažených již v pevné močovinně. Ve vodném roztoku se močovina pomalu rozkládá na kyanatan amonný, a následně na amoniak a oxid uhličitý (8, 10, 17). Kyselé i alkalické prostředí tuto reakci ještě urychluje, stejně jako zvýšená teplota. Nárůst pH se projevuje již při minimálním rozkladu močoviny, a toto zásadité pH katalyzuje její další rozklad. Optimální pH pro močovinu představuje hodnota 6,2 (17).

Močovina je přirozeným hydratačním faktorem rohové vrstvy epidermis, vytváří podmínky pro vyšší vazbu vody ve stratum corneum (16). Zvyšuje tak její hebkost a plastičnost.

Obsah močoviny je snížen ve stáří a při některých kožních onemocněních, např. u psoriázy, atopického ekzému a při neurodermatitidách (4). Látka dále vykazuje účinky keratoplastické (koncentrace do 10%), proteolytické (koncentrace nad 20%), keratolytické (koncentrace nad 20%, zřetelně 40–50%), antipruriginózní (koncentrace nad 20%), antibakteriální (koncentrace nad 10%) a také mírně anestetické (koncentrace nad 20%) (8, 10). Močovina rovněž podporuje penetraci některých léčiv, např. kortikosteroidů, ditanolu a tretioinů, což lze pravděpodobně vysvětlit zvýšenou hydratací pokožky způsobenou účinkem močoviny (10).

Urea nevykazuje téměř žádné nežádoucí působení a nealergizuje (4, 14). I při celoplošné aplikaci dermatologických extern obsahujících močovinu se není třeba obávat nežádoucích účinků – systémová otrava po topické aplikaci močoviny nebyla dosud popsána (10). Lze ji tedy bez obav používat i u velmi malých dětí (4) a jeví se tak jako vhodná alternativa k používání kyseliny salicylové u novorozenců, kojenců a malých dětí, u kterých je riziko perkutánní resorpce toxických množství kyseliny salicylové zvláště vysoké (4).

Přípravky s močovinou nejsou vhodné k použití na akutní, zánětlivé, mokvající a infiltrované léze. Po aplikaci na taková místa může docházet k iritaci pokožky. Rovněž koncentrace močoviny v externech vyšších

než 10% může u citlivých pacientů způsobit podráždění, zejména pokud jsou ošetřovány akutní ekzematózní projevy (1, 8).

Použití

Přípravky s močovinou se používají k terapii různých hyperproliferativních nebo hyperkeratotických onemocnění: xerózy, ekzémy, psoriáza, ichthyóza, lze je aplikovat i na otlaky, kuří oka a na palmoplantární keratózu (10). Často se používá v kombinovaných přípravcích, např. s kortikoidy při terapii ekzémů, ditanolem při léčbě psoriázy, s některými antimykotiky při terapii houbových onemocnění (7, 11, 13, 15) a také s dalšími keratolytiky k potencování výsledného účinku. Kombinace s řadou léčiv je ovšem problematická z důvodu odlišných stabilitních optim než má urea (8). Ve vysokých koncentracích se používá u onychomýkóz k změkčení nehtových plotének před jejich atraumatickou ablací. Nesmíme zapomenout na použití nízkých koncentrací močoviny ke zvýšení hydratace rohové vrstvy a ke snížení transepidermálních ztrát vody (16).

Ke zvýšení hydratačního efektu se přidává do krémů v koncentraci 2–10% (nejčastěji 5%), k podpoře granulace se používá 5–8% koncentrace, u xerózy a ichthyózy 10–12%. Koncentrace 40–60% působí silně keratolyticky a používá se jich při keratózách (4, 8, 10). 40% koncentrace slouží k selektivní „chemické ablací“ nehtové ploténky (onycholyze) u onychomýkóz (4) a uvádí se i použití k ošetření kůže po broušení tetování (10).

Stabilita

Problém pro močovinu představuje stabilita ve vodném roztoku. Stabilitní optimum se nachází při hodnotě pH 6,2, tedy slabě kyselé. Vyhovující pH pro močovinu v dermatologických externech se uvádí v rozmezí hodnot 4–8 (8), kyselější (> 4) a zásaditější (> 8) pH způsobuje rozklad močoviny. Nicméně i při původně vyhovujícím pH dochází, je-li zároveň obsažena i voda, k postupnému rozkladu močoviny a rozkladné produkty posunují pH do alkalické oblasti, která podporuje její další rozklad. Proto by mělo být zvaženo, podle plánované doby použitelnosti přípravku a typu použitého základu, užití vhodného tlumivého systému ke zvýšení stability močoviny v systémech obsahujících vodu. Takovým pufrům se jeví laktátový tlumivý roztok skládající se z 1% kyseliny



mléčné 90 % a 4 % 50% roztoku mléčnanu sodného. V literatuře (8, 17) se doporučuje ke všem přípravkům obsahující močovinu a vodu přidat uvedeného laktátového tlumivého roztoku 5 % (vztahující se na celkovou hmotnost přípravku). Hodnota pH samotného laktátového tlumivého roztoku se pohybuje kolem 4,5. Použitím uvedeného tlumivého roztoku se tak nastaví pH vodné fáze přípravku na hodnotu vyšší než 4 (8). V současné době ovšem není v lékárnách pro přípravu léčiv dostupný 50% roztok mléčnanu sodného (surovina *Natrii lactatis solutio*), což je zřejmě dáno nulovou poptávkou po tomto léčivu, resp. jeho nepředepisováním ze strany lékařů. Jelikož se však jedná o dobře známou léčivou látku, vyskytující se jako jedna ze složek některých infuzních roztoků, např. *Infusio Hartmanni*, *Infusio Darrowi*, *Infusio natrii lactici* aj. (2), neměl by být pro distributory farmaceutických surovin problém ji začít, v případě poptávky, dovážet a nechat opatřit potřebným certifikátem.

Někdy se můžeme v magistraliter receptuře setkat s tím, že je k močovíně předepsána samotná kyselina mléčná v různých koncentracích (obvykle 1–3 %). Díky ní však dojde ke snížení pH směsi pod hodnotu 4 (již 1% vodný roztok kyseliny mléčné vykazuje pH 2,5), což následně přispívá k rychlejšímu rozkladu močoviny.

Dalším příkladem může být fosforečnanový tlumivý roztok, který se skládá z dihydrogenfosforečnanu draselného 0,047 g, monohydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného 0,6 g a dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu sodného 0,66 g v 88,7 g vody. Tento ústojný roztok byl doporučován pro stabilizaci injekcí s obsahem močoviny (18).

Jiným problémem je relativní termolabilita močoviny. Při rozpouštění ve vodě dochází ke zřetelnému ochlazení vzniklého roztoku (17), což může zhoršovat schopnost zapracování do emulgujících základů v/o. Zahřátí roztoku je možné na pokojovou teplotu (17), ale opatrně, na vlažné (do 40 °C) vodní lázni. Nesmí se zahřívát přímo (na vařiči, pod infralampou), a i ohřátí v vodní lázni má být co nejkratší.

Močovina v topických polotuhých přípravcích

Penetrace močoviny závisí na typu použitého emulzního systému. Pokud se zapracovává do emulzí typu o/v, působí pouze v povrchových vrstvách epidermis a účinek je rychlý a krátkodobý. Naopak v emulzích typu v/o dochází k pomalejší penetraci, zato až do

hlubších vrstev epidermis a účinek je dlouhodobější (8, 17). Chceme-li tedy dosáhnout obnovení funkce patologicky změněné epidermis, je vhodnější použití emulze typu v/o. Zřetelný hydratační efekt vykazuje 5% močovina v emulzních oleomastech.

Nejčastěji používanými polotuhými základy pro močovinu v magistraliter receptuře jsou následující báze (uvedené typy základů vyrábí více výrobců pod vlastními ochrannými názvy, složení je nicméně většinou velmi podobné): emulgující (bezvodé) oleomasti (např. Synderman), emulzní oleomasti v/o (např. Cutilan), oleokrémy (např. Cremor leniens) a hydrokrémy (např. neoquasorbový krém, Ambiderman).

Urea se do uvedených základů předepisuje nejčastěji v koncentracích od 2 do 40 % a podle koncentrace a povahy použitého základu je potřeba zvolit optimální způsob jejího zapracování.

Zapracování močoviny do polotuhých základů

1) **hydrofobní neemulgující masti** (bílá a žlutá vazelína), **hydrofobní emulgující masti v/o** (Synderman), **emulgující masť o/v** (bezvodý Neoquasorb)

Do těchto základů se urea obvykle předepisuje v koncentraci 40 %. Močovina se pečlivě rozetře v drsnostěnné třence (pro snazší rozetření možno zvlhčit několika kapkami 96% ethanolu), předmísí se s tekutým parafínem a následně se po částech přidává základ. Močovina se v této koncentraci do uvedených základů nikdy nerozpouští, ale vždy suspenduje. Koncentrace 40 % se používá zejména pro bezbolestnou ablaci nehtové ploténky při onychomykóze, kde je postižený nehet trvale v okluzi a tudíž není pro žádaný účinek nutné mít močovinu rozpuštěnou ve vodě. U tak vysoké koncentrace je to navíc technologicky obtížné a v případě použití vazelíny dokonce nemožné.

Příklad z receptury:

Rp. č. 1	
Ureae	8,0
Synderman	ad 20,0
M.f. ung.	
D.S. 1x denně na postižený nehet	

Urea se jemně rozdrobní, předmísí s cca 4 g tekutého parafínu a nakonec se přidá Synderman. Přípravek se nanáší 1x denně nejlépe na gáze velikosti postiženého nehtu, gáza se přiloží na nehet a přikryje neprodyšnou fólií,

kteřá se následně může fixovat např. prubanem. Pro dokonalý účinek (změknutí postižené nehtové ploténky) je nezbytné aplikovat každý den po dobu 3 týdnů a udržovat postižený nehet stále pod okluzí. Po uvedené době lékař změkнутý nehet bezbolestně odstraní. Z těchto důvodů se jako nejvhodnější základ osvědčila právě bezvodá oleomast Synderman.

Zapracování močoviny ve 40% koncentraci do emulgující o/v bezvodé masti Neoquasorbu je nevhodné; přípravek má nevhodující konzistenci („drolivou“), která znemožňuje řádnou aplikaci (mast se špatně nanáší, neulpívá na nehtové ploténce apod.).

V případě, že je do základu např. Synderman předepsána močovina v nižší koncentraci (2–20 %), postupuje se při přípravě dle zásad uvedených v následujícím odstavci.

2) **emulzní oleomasti** (Cutilan, Ung. molle), **oleokrémy** (Cremor leniens)

Močovina se do zmíněných základů nejčastěji předepisuje v koncentracích od 2 do 20 %. Poněvadž uvedené oleomasti a oleokrémy obsahují minimálně 10 % vody, nižší koncentrace močoviny by se čistě teoreticky mohly rozpustit přímo ve vnitřní vodné fázi tohoto emulzního systému. Rozpouštění ale trvá příliš dlouho a hrozí zde riziko, že se veškerá urea nerozpustí a nebude zajištěna její dokonalá homogenita (17). Takový postup zapracování je velmi neobvyklý a rozhodně se nedoporučuje. Do uvedených základů je nutné močovinu přidat jako roztok, tj. rozpustit ji v příslušném množství vody (většinou v poměru 1:1,2) a do předepsaného základu vemulgovat.

Příklad z receptury:

Rp. č. 2	
Ureae	5,0
Cutilan	ad 100,0
M.f. crm.	
D.S. 1–2x denně potírat suchou kůží	

Na rozpouštění močoviny se použije 6–7 g čisté vody a roztok se vemulguje do Cutilanu.

3) **hydrokrémy** (neoquasorbový krém, Ambiderman)

Do uvedených základů se urea předepisuje jak v nízkých koncentracích (2–10 %), tak vyšších (15–40 %). Jelikož jmenované hydrokrémy obsahují poměrně vysoké množství vnější hydrofilní fáze (50, resp. 75 %), močovina se v základu rozpustí přímo. Rozpouštění je poměrně rychlé. Prakticky se doporučuje mo-

čovinu nejprve roztříť (dodává se do lékáren nejčastěji v podobě malých bílých kuliček), přidat k ní předepsaný základ a míchat tak dlouho, dokud je slyšet zvuk krystalků odírajících se o stěnu třenky. Podmínkou je, aby krém obsahoval množství vodné fáze dostatečné pro úplné rozpuštění močoviny; v opačném případě je třeba určité množství vody přidat.

Poněvadž hydrokrémy obsahují vyšší procento vody, která se z nich při každodenním otevírání přípravku pacientem odpařuje, může při vysokém obsahu močoviny dojít k jejímu vykryštalizování (8, 17). Těžko ovšem stanovit hraniční koncentraci močoviny pro zapracování do hydrokrémů – záleží na konkrétním použitém základu, obsahu vody, glycerolu, propylenglykolu apod., a samozřejmě na množství močoviny. S tím pak souvisí i rychlost odpařování vody z hydrokrému. Použitelnost IPLP je dle obecného pokynu SÚKL stanovena maximálně 1 měsíc (9). U hydrokrémových přípravků s močovinou se doporučuje i uchovávání v chladu (8).

Příklad z receptury:

Rp. č. 3	
Ureae	16,0
Cremoris neoquasorb	ad 200,0
M.f. crm.	
D.S. 1–2x denně potírat	

Urea se rozdrobní a po částech se přidává neoquasorbový krém. Míchá se do úplného rozpuštění močoviny.

U neoquasorbového krému při zapracování koncentrací močoviny nad 30 % dochází do několika minut až hodin po přípravě ke ztekucení přípravku (nepublikované výsledky autora), tedy ztrátě polotuhé konzistence, což znemožňuje aplikaci např. na nehtovou ploténku. Občas se můžeme setkat s předpisem 40% močoviny v Ambidermanu, jenž má sloužit rovněž k onycholýze. Správný postup přípravy je uveden výše a Ambiderman obsahuje dostatečné množství hydrofilní fáze k rozpuštění 40% močoviny. Rozhodně se nesmí močovina rozpustit zvlášť ve vodě a roztok přidat k základu – množství by se tak snížilo o přídanou vodu a výsledný přípravek by byl příliš tekutý, což opět znemožní aplikaci na nehtovou ploténku. Z Ambidermanu se voda odpařuje výrazněji, s čímž je třeba počítat a případně upravit podmínky pro uchovávání.

Obecně jsou hydrokrémové základy pro aplikaci na nehet za účelem onycholýzy málo vhodné; jako takové na něm špatně lpí a urea z nich do nehtů proniká hůře, než např. z oleomastí či oleokrémů. Pro uvedený účinek není

zapotřebí mít močovinu rozpuštěnou, resp. její roztok v základu emulgovaný. Z popsanych důvodů je proto vhodnější použití oleomastového základu v/o.

Chyby v receptuře

Některé recepty nelze připravit tak, jak je předepsáno, jelikož by došlo ke snížení stability močoviny. U jiných je nezbytné pro zachování účinku močoviny zvolit vhodný technologický postup.

Rp. č. 4	
Ac. lactici	0,4
Ureae	8,0
Synderman	ad 20,0

Přípravek je určen k aplikaci na nehtové ploténky. Přídavek samotné kyseliny mléčné negarantuje stabilitu močoviny, naopak, vlivem kyselé reakce může podporovat její rozklad. Ani přidání roztoku mléčnanu sodného ke kyselině mléčné není třeba, jelikož je zde jakékoliv stabilizování močoviny zbytečné, poněvadž bude v tomto přípravku suspendována, nikoliv rozpuštěna. Kyselina mléčná by tedy měla být z receptury vypuštěna a samotná urea suspendována do Syndermanu.

Rp. č. 5	
Ac. lactici	2,0
Ureae	5,0
Aquae purif.	10,0
Cutilan	ad 100,0

Velmi často předepisovaný přípravek u atopické dermatitidy. Močovina se rozpustí v předepsaném množství vody a vemulguje se do Cutilanu. Přídavek kyseliny mléčné však nevhodně snižuje pH a napomáhá tak rozkladu močoviny. Zde je nutné buď kyselinu mléčnou nahradit laktátovým pufrům (viz Rp. č. 6), nebo ji z receptury odstranit a podat v přípravku zvlášť, bez močoviny.

Rp. č. 6	
Ac. lactici	1,0
Natrii lactatis sol. 50%	4,0
Ureae	5,0
Aquae purif.	10,0
Cutilan	ad 100,0

Rp. č. 7	
Ureae	8,0
Cutilan	ad 20,0

Tento přípravek je opět určen k použití na nehtové ploténky. Cutilan, jakožto emulzní základ typu v/o, obsahující 10% vody, není pro uvedenou koncentraci močoviny vhodný.

Budeme-li totiž močovinu rozpouštět a následně roztok do základu emulgovat, po několika dnech dochází k vysychání přípravku, který se tak stává neaplikovatelným. Po otevření kelímku je rovněž cítit zápach amoniaku (nepublikované výsledky autora). Jestliže se urea suspenduje, část se jí přesto rozpustí ve vodě obsažené v Cutilanu a nerozpuštěný podíl pak může podporovat rekrystalizaci již rozpuštěné močoviny. Použití Cutilanu zde tedy nemá opodstatnění a raději se doporučuje jeho náhrada bezvodým základem, např. Syndermanem.

Rp. č. 8	
Ac. salicylici	10,0
Ureae	10,0
Synderman	ad 100,0

V předpisu se využívá kombinace dvou léčiv s keratolytickým účinkem a jeho vzájemného zesílení. Pro zachování stability močoviny je nezbytné obě látky suspendovat. Jestliže suspendujeme pouze salicylovou kyselinu, avšak močovinu rozpustíme a roztok vemulgujeme, dochází v přípravku díky přítomnosti vody k částečnému rozpuštění kyseliny salicylové ve vodné fázi, pH se tím snižuje a urychlí rozklad močoviny (17). Účinek kyseliny salicylové však zůstává zachován, takže nedochází ke kvalitativní změně terapeutického efektu.

Rp. č. 9	
Ureae	10,0
Aquae purif.	15,0
Ung. lenientis	ad 100,0

Ung. leniens je představitelem emulzního základu typu v/o neobsahující pravý emulgátor, tzv. kvaziemulze. Díky tomu je uvedený emulzní systém citlivý na většinu léčiv a není schopen pojmout a trvale udržet další přidané množství vody, které je zde poměrně vysoké (15g). Je potřebné nahrazení základem podobné povahy a s obsahem pravého emulgátoru, nejlépe změkčujícím krémem – Cremor leniens.

Závěr

Typ základu a koncentrace předepsané močoviny určují způsob jejího zpracování.

- Pro přípravek určený k onycholýze obsahující 40% močoviny je nejvhodnější bezvodý emulgující základ, např. Synderman a močovinu vždy suspendovat. Jiné základy (např. Cutilan, bezvodý Neoquasorb, Ambiderman, neoquasorbový krém) se pro uvedenou koncentraci a použití nehodí.



- Nižší koncentrace močoviny (do 20%) se před zapracováním do emulgujících či emulzních oleomastí nebo oleokrémů nejprve rozpustí ve vodě a následně se roztok do základů emulguje.
- Do hydrokrémových základů se urea zapracuje přímým rozpouštěním. Podmínkou je, aby se močovina zcela rozpustila ve vnější hydrofilní fázi použitého hydrokrému. V opačném případě je nutné přidat určité množství vody navíc. Je třeba rovněž počítat s tím, že se každodenním otevíráním přípravku voda z hydrokrémů snadněji odpařuje a močovina může vykrystalovat. Doporučuje se proto uchovávání v chladu.
- Nepravé emulze (kvaziemulze) rovněž nejsou vhodným základem pro roztoky močoviny; je zapotřebí nahrazení základem obsahující pravý emulgátor.
- Obsahuje-li přípravek močovinu rozpouštěnou ve vodě, je potřeba zajistit kvůli její stabilitě optimální pH během celé doby použitelnosti přípravku, čehož lze snadno docílit použitím např. laktátového tlumivého roztoku. Je předmětem dalšího zkoumání, zda je i u IPLP s jedním měsíčním použitelností jeho použití rovněž potřebné.

- Močovina je inkompatibilní s kyselé a zásadité reagujícími látkami. Nelze ji v receptuře kombinovat s kyselinou mléčnou, aniž by se zároveň přidal mléčnan sodný. Samotná kyselina mléčná močovinu nijak nestabilizuje, naopak, podporuje její rozklad.
- S kyselinou salicylovou lze močovinu kombinovat a zpracovat pouze do bez-

vodých základů a obě látky musejí být nerozpouštěné (suspendované).

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.

Vyšší odborná škola zdravotnická

Karlovarská 99, 323 17 Plzeň

e-mail: zbynek.sklenar@centrum.cz

Literatura

1. Agner T. An experimental study of irritant effects of urea in different vehicles. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh.) 1992; 177: 44–46.
2. Československý lékopis, vydání čtvrté. Praha: Avicenum 1987.
3. Český lékopis 2002. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s. 2005. 4527.
4. Fadrhonicová A. Farmakoterapie kožních nemocí. 2., přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Grada Publishing s.r.o. 1999. 416 s.
5. Hartke K et al. *Arzneibuch—Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen Arzneibuch*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 1999. Band II/2: H7.
6. Melichar B et al. *Chemická léčiva*. 3., přeprac. a dopl. vydání. Praha: Avicenum 1987. 467.
7. Nolting S. Harnstofftherapie bei Mykosen. *Hautarzt* 1989; 40 Suppl 9: 76–77.
8. Peuke C, Dreeke—Ehrlich M. *Rezeptur Leitlinien für die rationale Herstellung*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2005. 242–244.
9. Pokyn LEK-5 Doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárně. *Věstník SÚKL* 2001; 7: 7–9.
10. Proksch E. Harnstoff in der Dermatologie. *Dtsch med Wschr* 1994; 119: 1126–1230.
11. Przybilla B, Kaudewitz P, Bieber K. Harnstoff in Kombination mit Dithranol zur Therapie der Psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 1989; 40 Suppl 9: 54–57.
12. Raab W. Biochemie, Pharmakologie und Toxikologie von Harnstoff. *Hautarzt* 1989; 40 Suppl 9: 23–26.
13. Stüttgen G. Penetrationsförderung lokal applizierter Wirkstoffe durch Harnstoff. *Hautarzt* 1989; 40 Suppl 9: 27–31.
14. Wohlrab W. Einführung Neurodermatitis und Harnstoff. *Hautarzt* 1992; 43 Suppl 11: 1–4.
15. Wohlrab W. Wiederfindungsrate von extern angewandten Glukokortikoiden auf der Hautoberfläche. *Derm Mschr* 1986; 172: 615–619.
16. Wohlrab W. Der Einfluss von Harnstoff auf die Wasserbindungskapazität der menschlichen Hornschicht. *Derm Mschr* 1988; 174: 622–627.
17. Wolf G, Süverkrüp R. *Rezepturen Probleme Erkennen, Lösen, Vermeiden*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2002. 192 s.
18. Zathurecký L, Rybáček L, Rybáček L ml. *Stabilita a stabilizácia liečiv*. 1. vyd. Martin: Osveta 1971. 279.