

Hydrochinon a tretinoin – nové látky pro magistraliter přípravu

Mgr. Lukáš Lázníčka, PharmDr. Veronika Bucharová

Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Hydrochinon a tretinoin jsou nově dostupné suroviny pro magistraliter přípravu. Díky nim je možná příprava krémů k léčbě hyperpigmentace kůže. Recepturami s obsahem tretinoinu lze nahradit nedostupné HVLP, zvolit odlišnou koncentraci léčiva nebo připravit lékové formy, které nemají obdobu v HVLP.

Klíčová slova: hyperpigmentace, hydrochinon, tretinoin, akné.

Hydroquinone and tretinoin – new substances for extemporaneous preparation

Hydroquinone and tretinoin are newly available substances for extemporaneous preparation. Thanks to them is possible to prepare creams for treating skin hyperpigmentation. Formulas containing tretinoin can replace unavailable medicinal products, choose a different concentration of the drug or to prepare other dosage forms, which are not available in registered medicinal products.

Key words: hyperpigmentation, hydroquinone, tretinoin, acne.

Hydrochinon je léčivá látka používaná samostatně nebo v kombinaci s dalšími látkami k léčbě hyperpigmentace kůže. Z chemického hlediska je hydrochinon benzen-1,4-diol aromatická sloučenina patřící mezi fenoly. Jedná se o bílý krystalický prášek, snadno rozpustný v ethanolu, propylenglykolu a glycerolu 85% a dobře rozpustný ve vodě (1).

Historicky se k léčbě hyperpigmentace používaly bělicí krémy s peroxidem vodíku nebo amidochloridem rtuťnatým. V současné době se používají látky různě zasahující do syntézy melaninu: hydrochinon, tretinoin, kyselina azelaová, kyselina kojová aj. Dále je možné použití laserové terapie, mikrodermální abraze a dalších dermatokosmetických procedur (2).

Mechanismus účinku hydrochinonu spočívá v blokádě klíčového enzymu tyrozinkinázy přeměňující tyrozin na dihydroxyfenylalanin (DOPA), prekursor syntézy melaninu. Proto hydrochinon nedokáže vybělit již vzniklé pigmentové skvrny, ale zabráňuje jejich nové tvorbě, a jeho účinek tedy

nastupuje postupně za 6–8 týdnů. Dále je popsán jeho přímý toxický účinek na melanocyty (3).

Hydrochinon je ubiquiterně se vyskytující látka v životním prostředí kvůli širokému použití v průmyslu, kosmetice a zdravotnictví. Přirozeně se vyskytuje v rostlinách, kávě, čaji, víně. Je aglykonovou částí glykosidu arbutinu, cukernou složku tvoří glukóza. Arbutin se vyskytuje v medvědicí lékařské (*Arctostaphylos uva-ursi*) a v brusince (*Vaccinium vitis-idaea*). Vykazuje výrazné antibakteriální účinky, jejichž nositelem však není glykosid samotný, ale přímo volný hydrochinon, který vzniká hydrolyzou a inhibuje adhezi bakteriálních P-fimbrií k buňkám uroepitelu (3, 4, 5).

Hydrochinon se používá v průmyslu od 50. let minulého století zejména jako redukční činidlo rozpustné ve vodě. Byl hlavní složkou ve fotografických vývojkách, používal se jako stabilizátor při výrobě barev, laků, olejů a motorových paliv a jako antioxidant v gumárenském a potravinářském průmyslu. Od 60. let minulého století byl součástí

léčivých a kosmetických přípravků zejména na zesvětlení kůže a složkou laků na nehty.

Literární data o toxicitě hydrochinonu se různí. Někteří autoři považují hydrochinon za prokázanou karcinogenní a mutagenní látku (6). Naopak IARC (International Agency for Research on Cancer) hodnotí hydrochinon jako pro člověka nekarcinogenní látku (kategorie 3). Evropská unie dle nařízení 1272/2008 o klasifikaci a označování látek (CLP) považuje hydrochinon za podezřelý lidský karcinogen (2C). Proto byl hydrochinon pro použití v kosmetických přípravcích zakázán v celé Evropě v roce 2001. V epidemiologických studiích u pracovníků ve fotoprůmyslu s rozsáhlou expozicí hydrochinonem nebyly publikovány žádné důkazy o systémových nežádoucích účincích nebo zvýšeném výskytu rakoviny (7, 8, 9, 10). V okolních státech nadále existuje ve formě registrovaných léčivých přípravků vázaných na lékařský předpis, například Pigmanorm krém. Použití hydrochinonu v České republice je možné na základě výjimky Ministerstva zdravotnictví udělené firmě Fagron

a.s. Léčivá látka je atestována podle USP (United States Pharmacopeia). Ve výjimce Ministerstva zdravotnictví se dále uvádí, že maximální koncentrace v magistraliter přípravcích může být 4%, přípravek může být aplikován maximálně 2x denně na malé plochy těla. Délka terapie nesmí překročit dobu 4 měsíců. Ošetřující lékař je povinen zvážit rizika spojená s použitím u dětí do 12 let, těhotných žen a pacientů s poruchou funkce ledvin. Dále musí upozornit pacienty na nutnost chránit se před UV zářením a pečlivého umytí rukou po aplikaci přípravku. Povolení je platné do 31. 12. 2017 (5).

Při formulaci receptur je nutné zabránit oxidaci hydrochinonu na chinon přidávkou antioxidantů. Nejčastěji se používá butylhydroxytoluen, dišiřičtan sodný, edetan sodný nebo kyselina askorbová, resp. jejich kombinace. Vhodnými základy pro přípravu krému jsou cremor lanette nebo cremor anionicus. Hydrochinon vykazuje inkompatibilitu s makrogoly a s emulgátory s makrogolovou strukturou. Proto jsou nevhodné základy cremor basalis (obsahující emulgátor glyceromacrogoli 20 monostearas) nebo základy typu ambiderman a cremor neoaquasorb (obsahující emulgátor makrogolacylesterového typu). Většina následujících receptur uvádí předpis na 100g, obvykle připravované množství dostačující pro terapeutickou aplikaci se pohybuje mezi 30–40g přípravku. Krémy s obsahem hydrochinonu a tretinoinu je nutné adjustovat výhradně do hliníkové tuby, aby se chránily před oxidací působením světla a vzdušného kyslíku (1). Všechny uvedené receptury jsou převzaté ze zahraničních receptářů, mají tedy ověřenou stabilitu a dobu použitelnosti.

Receptura č. 1

■ *Hydrofilní krém s hydrochinonem 2% a 4% (FNA)*

Rp.	
Hydrochinoni	2,0/4,0
Ethanoli 96% (V/V)	20,0
Dinatrii edetatis	0,05
Natrii bisulfatis	0,5
Aq. purif.	3,0
Cremoris lanette	ad 100,0
M. f. crm.	

Jedná se o bílý, stejnorodý, lehce roztíratelný hydrokrém. Indikací je terapie epidermálního typu získané lokalizované hyperpigmentace melaninového typu (chloasma, melasma).

Samotná aplikace hydrochinonu není vždy dostatečná pro bělicí účinek, proto bývá velmi

často kombinován s dalšími látkami, zejména tretinoinem, který výrazně potencuje bělicí účinek výsledného přípravku. Tretinoin má inhibiční efekt na aktivitu tyrozinázy a tím snižuje tvorbu melaninu. Díky indukci deskvamace je schopen redukovat již vytvořené hyperpigmentace (11, 12).

Receptura č. 2

■ *Krém s hydrochinonem a tretinoinem (FNA)*

Rp.	
Hydrochinoni	2,0/4,0
Tretinoini	0,05
Butylhydroxytolueni	0,04
Ethanoli 96% (V/V)	20,0
Dinatrii edetatis	0,05
Natrii bisulfatis	0,5
Aq. purif.	3,0
Cremoris lanette	ad 100,0
M. f. crm.	

Možná je dále kombinace s kortikoidy pro zesílení bělicího účinku. Kortikoidy navíc snižují podráždění kůže způsobené tretinoinem a hydrochinonem. Původní receptura, kterou v roce 1975 navrhli Kligman a Willis, je kombinací 5% hydrochinonu, 0,1% tretinoinu a 0,1% dexamethasonu (3). Vzhledem k nežádoucím účinkům dlouhodobé aplikace silného kortikoidu v oblasti obličeje se později začaly preferovat kombinace se slabšími kortikoidy, zejména triamcinolonem nebo hydrokortisonem v 1% koncentraci, vykazující srovnatelnou účinnost. S touto trojkombinací se dosahuje nejlepších výsledků v léčbě hyperpigmentace (12). V recentních studiích publikovaných v *Journal of drugs in dermatology* a *Journal of clinical and aesthetic dermatology* bylo určitého zlepšení dosaženo u většiny pacientů, s výsledným efektem léčby bylo spokojeno 87,9%, resp. 72% pacientů (13, 14).

Receptura č. 3

■ *Krém s hydrochinonem, tretinoinem a hydrokortisonem (FNA)*

Rp.	
Hydrochinoni	2,0/4,0
Tretinoini	0,05
Hydrocortisoni	1,0
Butylhydroxytolueni	0,04
Ethanoli 96% (V/V)	20,0
Dinatrii edetatis	0,05
Natrii bisulfatis	0,5
Aq. purif.	3,0
Cremoris lanette	ad 100,0
M. f. crm.	

Doporučené doby spotřeby výše uvedených krémů jsou 4 měsíce, uchovávání při teplotě místnosti (11).

Tretinoin (all-*trans*-retinová kyselina) je syntetický derivát vitamínu A, patřící spolu s isotretinoinem (13-*cis*-retinová kyselina) do 1. generace tzv. nearomatických retinoidů (15). Slovo tretinoin vzniklo spojením slov *trans* a *retinoic*, protože se jedná o trans isomer kyseliny retinové. Tretinoin byl vyvinut v 60. letech 20. století na univerzitě v Pensylvánii Jamesem Fultonem a Albertem Klingmanem původně k terapii alopecie v kombinaci s minoxidilem. Později byl zaregistrován pro léčbu akné. Univerzita v Pensylvánii je dodnes držitelem patentu na výrobu krému Retin A, který byl donedávna registrován i v České republice (3).

Tretinoin se používá zejména na léčbu komedonické formy akné nebo akneiformních vyrážek. Dalšími indikacemi tretinoinu jsou aktinické keratózy, bazocelulární karcinom, drobné obličejové vrásky – fotoaging, terapie lichen planus zejména s lokalizací v dutině ústní a lingua vilosa nigra. Při terapii lichen planus v dutině ústní využíváme formulace tretinoinu v podobě mukoadhezivní pasty. V terapii lingua vilosa nigra se uplatňuje hydrogel s tretinoinem a glycerolem. V literatuře je také popsáno použití tretinoinu ve formě olejových očních kapek na těžší formy keratokonjunktivitidy sicca (1, 11). Díky efektu tretinoinu na zvýšení transepidermální penetrace je možná jeho kombinace například s minoxidilem v terapii alopecie (16).

Tretinoin je žlutý nebo světle oranžový prášek, citlivý na oxidaci, světlo a teplo. Surovinu je potřeba uchovávat v lednici, na světle pracovat velice rychle, nepoužívat nerezové nádoby. Pro stabilitu tretinoinu je nutný přírůstek antioxidantu butylhydroxytoluenu. Používané koncentrace tretinoinu se pohybují v rozmezí 0,02–0,1 %, nejčastěji pak 0,05% (1, 11, 17).

Receptura č. 4

■ *Roztok tretinoinu alkoholický (NRF 11.102.)*

Rp.	
Tretinoini	0,025/0,05/0,1
Butylhydroxytolueni	0,055
Propylenglycoli	50,0
Ethanoli 96% (V/V)	ad 100,0
M. f. sol.	

Jde o čirý, slabě nažloutlý roztok charakteristického lihového pachu, používá se v terapii komedonické formy akné, akneiformní vyrážky. Je vhodný zejména k aplikaci v oblasti zad nebo

v oblastech méně citlivé pokožky. Přípravek se adjustuje do hnědé úzkohrdlé lékovky umístěné v papírové krabici. Doporučená doba spotřeby je 6 měsíců. Uchovává se při teplotě místnosti (1, 11).

Receptura č. 5

■ *Hydrofilní krém s tretinoinem (NRF 11.100.)*

Rp.	
Tretinoini	0,025/0,05/0,1
Butylhydroxytolueni sol. paraf. 2%	2,0
Cremoris basalis	ad 100,0
M.f.crm.	

Jedná se o nažloutlý, lehce roztíratelný suspenzní hydrokrém, indikací je zejména komedonické a papulopustulózní akné a aktinická keratóza. Doporučená doba spotřeby je 3 měsíce u 0,025% koncentrace, resp. 6 měsíců u 0,5% a 0,1% koncentrace. Krém se uchovává při teplotě 2–8 °C (1).

Receptura č. 6

■ *Gel s tretinoinem alkoholický (NRF 11.124.)*

Rp.	
Tretinoini	0,025/0,05/0,1
Butylhydroxytolueni	0,01
Ethanolu 60% (V/V)	20,0
Gel carbomeri 1%	ad 100,0
M.f.gelat.	

Jedná se o světle žlutý průhledný hydrofilní gel, indikací je léčba lehké až středně těžké papulopustulózní akné. Doporučená doba spotřeby je 3 měsíce, přípravek se uchovává při teplotě 2–8 °C. Při přípravě gelu k aplikaci do dutiny ústní se pro lepší chuťové vlastnosti může místo ethanolu použít glycerol 85% (1, 11).

Receptura č. 7

■ *Mukoadhezivní pasta s tretinoinem 0,1%*

Rp.	
Tretinoini	0,01
Butylhydroxytolueni sol. paraf. 2%	0,2
Hypromellosi z.v. 4000	1,68
Vasellini albi	ad 10,0
M.f.pasta mucoadhaes.	

Indikací této bílé oleofilní pasty je lichen planus mucosae s lokalizací v dutině ústní. Dávkuje se přiměřené množství mukoadhezivní pasty na jemně osušené ložisko v dutině ústní a lehce se prstem nebo jazykem rozetře na celou plochu afekce. Aplikace je ideální 1–2x denně po jídle nebo na noc. Doporučená doba spotřeby je 3 měsíce, bez přídavku antioxidantu 1 měsíc. Uchovává se při teplotě místnosti (1, 11, 18).

Závěr

Hydrochinon a tretinoin jsou nově dostupné substance ve farmaceutické kvalitě pro magistraliter přípravu. Použití zejména jejich kombinace rozšiřuje možnosti léčby melasmatu, která je i tak velmi obtížná a zdoluhavá (19). Přípravky s tretinoinem nahrazují dlouhodobě používané HVLP, kterým byla v nedávné době ukončena registrace, nebo umožňují individualizaci terapie volbou odlišné koncentrace nebo lékové formy.

LITERATURA

1. Deutscher Arzneimittel-Codex 2015/Neues Rezeptur-Formularium. Band I–III. Pharmazeutischen Laboratorium des NRF. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2015.
2. Bienová M, Kučerová R. Hyperpigmentace u žen středního věku. Med. Pro Praxi 2007; 2: 80–82.
3. Ebanks JP, Wickett RR, Boissy RE. Mechanisms Regulating Skin Pigmentation: The Rise and Fall of Complexion Coloration. Int. J. Mol. Sci. 2009; 10(9): 4066–4087.
4. Sliva J, Minárik J. Doplnky stravy. Vyd. 1. Praha: Triton, 2009.
5. Rozhodnutí MZČR o povolení používání hydrochinonu pro humánní použití; Č. j. MZDR 71614/2015/FAR ze dne 9. 12. 2015.
6. Enguita FJ, Leita AL. Hydroquinone: Environmental Pollution, Toxicity, and Microbial Answers. DOI: 10.1155/2013/542168.
7. IARC Publications. Hydroquinone. Monographs. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-30.pdf> [cit. 2016-10-10].
8. Loft S, Denq XS, Tuo J, et al. Experimental study of oxidative

- DNA damage. Free Radic. Res. 1998; 29: 525–539.
9. Bollati V, Baccarelli A, Hou L, et al. Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene. Cancer Res. 2007; 67: 876–880.
10. Mehlman MA. Dangerous and cancer-causing properties of products and chemicals in the oil refining and petrochemical industries. Part XXX: Causal relationship between chronic myelogenous leukemia and benzene-containing solvents. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1076: 110–119.
11. Formularium der Nederlandse apothekers. Vijfde herziene druk. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie, 2013.
12. Globale dermatologie http://www.globale-dermatologie.com/hydrochinon-deutsch.html#V_ombOWLQdV [cit. 2016-10-10].
13. Gold M, Rendon M, Dibernardo B, Bruce S, Lucas-Anthony Ch, Watson J. Open-Label Treatment of Moderate or Marked Melasma with a 4% Hydroquinone Skin Care System Plus 0.05%

- Tretinoin Cream. J Clin Aesthet Dermatol. 2013; 6(11): 32–38.
14. Rendon M, Dryer L. Investigator-Blinded, Single-Center Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of a 4% Hydroquinone Skin Care System Plus 0.02% Tretinoin Cream in Mild-to-Moderate Melasma and Photodamage. J Drugs Dermatol. 2016; 15(4): 466–475.
15. Bienová M, Kučerová R. Retinoidy v dermatologii. Dermatol. praxi 2008; 2(4): 171–174.
16. Shin HS, Won CH, Lee SH, Kwon OS, Kim KH, Eun HC. Efficacy of 5% minoxidil versus combined 5% minoxidil and 0.01% tretinoin for male pattern hair loss: a randomized, double-blind, comparative clinical trial. Am J Clin Dermatol. 2007; 8(5): 285–290.
17. Český lékopis 2009. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2009.
18. Binová M, Ditrichová D. Léze v dutině ústní. Med. Pro Praxi 2010; 7(11): 439–442.
19. Klauzová K. Poruchy pigmentace – melazma a jeho léčba. Prakt. lékař. 2010; 6(4): 177–181.