



## Development and Characterization of Ketoconazole Cream To Treat Superficial Mycoses: *In Vitro* Permeation and *In Vivo* Retention Studies

Zaida M.F. DE FREITAS<sup>1</sup>, Eduardo RICCI-JUNIOR<sup>1\*</sup>, Carolina S. BEMVINDO<sup>1</sup>,  
Elisabete P. DOS SANTOS<sup>1</sup>, Silvia STORPIRTIS<sup>2</sup>, Chang CHIANN<sup>3</sup> & Nadia M. VOLPATO<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

<sup>3</sup> Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

<sup>4</sup> Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

**SUMMARY.** The ketoconazole cream developed in the laboratory was compared with the reference product and a generic product in relation to physical-chemical characterization (pH, viscosity and content), *in vitro* release, permeation through a biological membrane, and *in vivo* retention by tape stripping. The results of *in vitro* release study indicated the ketoconazole flux from reference product (RP), generic product (GP) and ketoconazole cream (KC) was 2.41, 2.16 and 2.49  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , respectively. In the permeation studies, the three formulations were similar in relation to drug retention in the skin layers and did not promote drug release in the receptor solution. Statistical analysis showed no statistical difference between RP and GP ( $p > 0.05$ ) and RP and KC ( $p > 0.05$ ) in relation to ketoconazole retention in the stratum corneum. Thus, we conclude that the ketoconazole cream that was developed in this work promoted drug retention in the stratum corneum in similar amounts to the reference product.

**RESUMEN.** La crema de ketoconazol desarrollada en el laboratorio se comparó con el producto de referencia y un producto genérico en relación a la caracterización físico-química (pH, viscosidad y contenido), la liberación *in vitro*, la permeación a través de una membrana biológica y la retención *in vivo* por arrastre de cinta. Los resultados del estudio de liberación *in vitro* indican que el flujo de ketoconazol del producto de referencia (RP), producto genérico (GP) y crema de ketoconazol (KC) fue 2,41, 2,16 y 2,49  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , respectivamente. En los estudios de penetración, las tres formulaciones fueron similares en relación con la retención de fármaco en las capas de la piel y no promueven la liberación del fármaco en la solución receptora. El análisis estadístico no mostró ninguna diferencia estadística entre RP y GP ( $p > 0,05$ ) y RP y KC ( $p > 0,05$ ) en relación con la retención de ketoconazol en el estrato córneo. Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que la crema de ketoconazol que se desarrolló en este trabajo promovió la retención del fármaco en el estrato córneo en cantidades similares a las del producto de referencia.

**KEY WORDS:** antifungal, *in vivo* retention studies, release studies, tape stripping, topical release

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: ricci@pharma.ufrj.br