

An Injectable Suspension Formulation of Ivermectin for Improving Safety

Jianxia DONG¹ #, Lin SUN² #, Xiaoshuang CHEN¹,
Xiaofan FEI¹, Jing MA¹, Tao GONG³ & Yi SONG¹ *

¹ Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University,
Chengdu 610041, Sichuan Province, People's Republic of China

² Medical Insurance Office, West Biostatistics and Cost-effectiveness research center,
West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, People's Republic of China

³ Key laboratory of Drug Targeting and Drug Delivery System, Ministry of Education, West China School
of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, People's Republic of China

SUMMARY. Ivermectin (IVM) is a semisynthetic derivative of avermectin B1 for the treatment of internal and external parasites. Clinical application of IVM is restricted by its insolubility in water. Upon optimizing the formulation parameters, a new IVM loaded suspension was developed to improve its aqueous solubility. The objective of this research was to develop a safe and effective formulation of IVM, which has greater potential for clinical use in the anti-parasitics. IVM suspension was prepared using the simple ball milling method. Local irritation at injection site in rabbits was to assess by subcutaneously injected 0.5 mL or 0.5 g test materials. The *in vivo* study of IVM suspension was evaluated in rabbits. IVM suspension and commercially available IVM were subcutaneously injected at dose of 5 mg/kg. The water solubility of IVM in IVM suspension (8.79 ± 0.02 mg/mL) was improved about 2200 folds comparing with free IVM (0.004 mg/mL). The mean particle size was 5.29 ± 0.07 μ m. The mean zeta potential was -7.78 ± 0.54 mV. The mean pH value was 3.22 ± 0.16 . The maximum absorption wavelength of IVM suspension was 240.75 ± 4.27 nm. Local irritation study confirmed that side reaction of IVM suspension was reduced significantly. The mean plasma concentration-time curves shared the same trend after administration. IVM suspension possessed great potential in clinical application as a safe and effective formulation.

RESUMEN. La ivermectina (IVM) es un derivado semisintético de la avermectina B1 para el tratamiento de parásitos internos y externos. La aplicación clínica de IVM está restringida por su insolubilidad en agua. Al optimizar los parámetros de formulación, se desarrolló una nueva suspensión cargada de IVM para mejorar su solubilidad acuosa. El objetivo de esta investigación fue desarrollar una formulación segura y efectiva de IVM, que tiene un mayor potencial para el uso clínico como antiparasitario. La suspensión IVM se preparó usando el método simple de molienda en molino de bolas. El estudio *in vivo* de la suspensión de IVM se evaluó en conejos. La irritación local en el sitio de inyección en conejos fue evaluada mediante materiales de prueba inyectados por vía subcutánea de 0,5 mL o 0,5 g. La suspensión de IVM y el IVM disponible comercialmente se inyectaron por vía subcutánea a una dosis de 5 mg/kg. La solubilidad en agua de IVM en suspensión (8.79 ± 0.02 mg/mL) mejoró aproximadamente 2200 pliegues en comparación con IVM libre (0.004 mg/mL). El tamaño medio de partícula fue de 5.29 ± 0.07 μ m. El potencial zeta medio fue -7.78 ± 0.54 mV. El valor de pH promedio fue 3.22 ± 0.16 . La longitud de onda de absorción máxima de la suspensión de IVM fue de 240.75 ± 4.27 nm. El estudio de irritación local confirmó que la reacción secundaria de la suspensión de IVM se redujo significativamente. Las curvas medias de concentración plasmática-tiempo compartieron la misma tendencia después de la administración. La suspensión de IVM posee un gran potencial en la aplicación clínica como una formulación segura y efectiva.

KEY WORDS: ivermectin, local irritation, pharmacokinetic study, suspension.

These authors contribute equally to this work

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: scdxsy@126.com