

# Desarrollo de una formulación oral líquida de levamisol para el tratamiento del síndrome nefrótico en pacientes pediátricos

Trabajo realizado por:

Farm López Osornio J, Farm Maier G, Farm Hinojosa S, Farm Garcia AE

Servicio de Farmacia. H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica".

La Plata. Buenos Aires. Argentina.

## RESUMEN

**Introducción:** Como tratamiento de primera línea del síndrome nefrótico generalmente se utilizan los corticoides. Sin embargo, en pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente o con recaídas frecuentes, que requieren dosis de corticoides muy elevadas y por tiempos prolongados, se evalúa incorporar levamisol al tratamiento. Al no comercializarse a comienzos del 2015 en Argentina una especialidad medicinal de esta droga, se propone el desarrollo de una formulación oral líquida.

**Presentación de lo observado:** Luego de realizar una búsqueda bibliográfica se desarrolló un jarabe de levamisol de concentración 10 mg/ml a partir de droga pura. Los excipientes empleados fueron: metabisulfito de sodio, edta disódico, esencia de frutilla y vehículo oral con azúcar CFB11.

Durante 40 días consecutivos se midió el pH, el cual se mantuvo constante entre 4 y 5, y se realizó un seguimiento visual de la formulación sin observar aparición de precipitado ni cambio de coloración. Finalmente, se estableció un período de vida útil de 30 días, bajo refrigeración y protegido de la luz.

**Discusión:** Se logró desarrollar una formulación pediátrica de levamisol fácil de dosificar, estable durante 30 días y sin problemas de aceptación. Se aportó una opción de tratamiento a pacientes cortico dependientes o con recaídas frecuentes, previo a la utilización de potentes inmunosupresores como ciclofosfamida.

**Palabras claves:** Síndrome nefrótico, tratamiento, levamisol

# Development of a liquid oral formulation of levamisole for the treatment of nephrotic syndrome in pediatric patients

Work made by:

Farm López Osornio J, Farm Maier G, Farm Hinojosa S, Farm Garcia AE  
Servicio de Farmacia. H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica".  
La Plata. Buenos Aires. Argentina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Corticosteroids are generally used as first-line treatment for the nephrotic syndrome. However, in patients with steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome which requires a high-dose corticosteroids treatment over an extended period of time, the incorporation of levamisole is assessed. Since no medicinal specialty of this drug was marketed in Argentina at the beginning of 2015, the development of a liquid oral formulation was proposed.

**Our findings:** After carrying out a literature search, levamisole syrup of a concentration of 10 mg/ml from pure drug was developed. Excipients used: sodium metabisulfite, EDTA disodium, strawberry essence and vehicle oral with sugar CFB11. The pH, which remained constant around

4 and 5, was measured over 40 consecutive days and a smooth pursuit test / visual tracking of the formulation was also carried out. No precipitate was found and the color was not changed. Finally, the stability of the formulation was established in 30 days, under refrigeration and protected from sunlight.

**Conclusion:** Successful development of a pediatric levamisole formulation was achieved, being easy to dose, stable during 30 days and with no acceptance issues. A treatment option was provided for steroid-dependent patients or with frequent relapses, prior to the use of strong immunosuppressants.

**Keywords:** Nephrotic syndrome, treatment, levamisole

**Introducción:** El síndrome nefrótico primario se desarrolla sin tener una enfermedad causal conocida y es el más frecuente en la infancia, cuyo tratamiento de primera línea lo constituyen los corticoides.<sup>1</sup> Según una hipótesis inmunofisiopatológica del síndrome nefrótico, una respuesta anormal del sistema inmunológico provoca la secreción de un patrón determinado de citoquinas que incrementa la permeabilidad del glomérulo, lo cual desencadena un cuadro clínico de proteinuria, hipoalbuminemia, edema e hiperlipemia.<sup>2</sup>

En pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente o con recaídas frecuentes, que requieren dosis de corticoides muy elevadas y por tiempos prolongados, se evalúa incorporar levamisol al tratamiento con el objetivo de reducir las dosis y finalmente suspender los corticoides.<sup>1</sup>

El levamisol es una droga antihelmíntica con propiedades inmunorreguladoras. El mecanismo mediante el cual ejerce su acción farmacológica es desconocido; aunque la hipótesis es que podría actuar aumentando la acción de los linfocitos T1 y disminuyendo la de los T2.<sup>2</sup>

Al no comercializarse a comienzos del 2015 en nuestro país una especialidad medicinal de esta droga, el Servicio de Nefrología del H.I.A.E.P. Sor María Ludovica solicita al Servicio de Farmacia el desarrollo de una formulación oral líquida de levamisol.

#### **Presentación de lo observado:**

Inicialmente se realizó una búsqueda bibliográfica a fin de estudiar las propiedades fisicoquímicas del levamisol, su rol en el tratamiento de la patología y las fórmulas orales descriptas en la literatura<sup>1-8</sup>. Lue-

go del análisis de la información hallada y tras consultar con el Laboratorio de Control de Calidad del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, se propuso el desarrollo de una formulación oral líquida a partir de droga pura de levamisol clorhidrato. La fórmula cuali-cuantitativa del jarabe de levamisol 10 mg/ml desarrollado fue: levamisol clorhidrato 1,18 g (equivale a 1 g de levamisol base), metabisulfito de sodio 0,1 g, edta disódico 0,01 g, esencia de frutilla 0,5 ml, vehículo oral con azúcar CFB11 (Códex Farmacéutico Bonaerense) c.s.p. 100 ml. (Tablas 1 y 2).<sup>9</sup> Siendo la dosis usual de levamisol (expresado como base) 2,5 mg/kg/día en días alternos se eligió la concentración de 10 mg/ml para facilitar su dosificación y administración.<sup>1</sup>

El producto final presentó un aspecto líquido viscoso de color ligeramente amarillento. Se tomaron muestras de la formulación propuesta y se almacenaron en envases de vidrio color caramelo, a

temperatura ambiente y en heladera. Se les midió el pH durante 40 días, el cual se mantuvo entre 4 y 5, ideal para mantener la estabilidad del levamisol que puede sufrir hidrólisis en medios neutros o alcalinos; se realizó un seguimiento visual a lo largo de este período sin observar aparición de precipitado y durante el cual se mantuvieron inalteradas las propiedades organolépticas, sin cambios de coloración. Con estos resultados y teniendo en cuenta un estudio de estabilidad encontrado en la bibliografía, se estableció un período de vida útil de 30 días bajo refrigeración y, por ser una droga fotosensible, se decidió almacenar protegido de la luz en frascos de vidrio color caramelo.<sup>10</sup> No se evaluó el almacenamiento en envases plásticos.



**SE ESTABLECIÓ UN PERÍODO DE VIDA ÚTIL DE 30 DÍAS BAJO REFRIGERACIÓN Y, POR SER UNA DROGA FOTOSENSIBLE, SE DECIDIÓ ALMACENAR PROTEGIDO DE LA LUZ EN FRASCOS DE VIDRIO COLOR CARAMELO**

**Discusión:**

En nuestro laboratorio de formulaciones no estériles se logró desarrollar, y se encuentra disponible desde mayo de 2015, una formulación pediátrica de levamisol para el tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente o con recaídas frecuentes. De esta manera, el Servicio de Nefrología ahora cuenta con levamisol como una opción de tratamiento, previo a la utilización de inmunosupresores más potentes como ciclofosfamida o micofenolato mofetilo. El jarabe de levamisol 10 mg/ml resultó fácil de dosificar, estable durante 30 días y en relación a la aceptación del mismo, hasta el momento no se reportaron comentarios negativos. La formulación contiene como excipiente metabisulfito de sodio, que se incorporó

en la fórmula por su función antioxidante para proteger al principio activo de la oxidación. Es importante aclarar que este excipiente podría producir reacciones de tipo alérgico, incluyendo reacciones anafilácticas y broncoespasmos. Se recomienda evitar en pacientes pediátricos con asma y fibrosis quística. Al día de la fecha de publicación de este trabajo el jarabe de levamisol fue indicado en 21 pacientes con síndrome nefrótico. Como siguiente objetivo se plantea evaluar la eficacia clínica del tratamiento con jarabe de levamisol.

**Agradecimientos:**

Laboratorio de Control de Calidad del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.

**Tabla 1.**

Jarabe de levamisol 10mg/ml. Fórmula cuali-cuantitativa	
Levamisol clorhidrato	1.18 g(*)
Metabisulfito de sodio	0.1 g
EDTA disódico	0.01 g
Esencia de frutilla	0.5 ml
Vehículo oral con azúcar CFB11 c.s.p.	100.0 ml

(\*) 1,18 g de clorhidrato de levamisol equivale a 1 g de levamisol base.

Factor de equivalencia: 1,18.

**Tabla 2**

Vehículo oral con azúcar CFB11 Fórmula cuali-cuantitativa	
Azúcar	40.0 g
Glicerina	5.0 g
Carboximetilcelulosa sódica 4000 cps	0.5 g
Ácido cítrico anhidro	0.1 g
Agua conservada c.s.p.	100.0 ml



# Referencias bibliográficas

1. Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(3): 277-284.
2. Manrique-Rodríguez S, Martínez-Fernández-Llamazares C y Sanjurjo-Sáez M. Tratamiento con levamisol del síndrome nefrótico infantil: a propósito de una suspensión de comercialización. *Farm Hosp*. 2010; 34(3): 148-149.
3. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S. Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2014; 51(5): 371-373.
4. Martínez Casal X, Mayo Pereira L, Lendoiro Belfo E, González Barcia M, Giráldez Montero JM, Chuclá Cuevas MT. Optimización de una formulación oral de levamisol como inmunomodulador para pediatría. 54º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Página 187. Disponible en: <http://www.sefh.es/54congresoInfo/documentos/posters/172.pdf>
5. Prospecto de Meglum: jarabe de levamisol. Laboratorios Bagó. Este producto dejó de comercializarse.
6. Levamisol clorhidrato. Ficha de información técnica. Acofarma. Disponible en: [http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/6933-045c8c3576203a29cf159db61c-228b153e2eb576/main/files/Levamisol\\_clorhidrato.pdf](http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/6933-045c8c3576203a29cf159db61c-228b153e2eb576/main/files/Levamisol_clorhidrato.pdf)
7. Oliveira Ferreira A y Fernandes de Souza G. *Preparações Oraís Líquidas*. 2ª edición. San Pablo, Brasil: Pharmabooks; 2007. Página 359.
8. Levamisol clorhidrato. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2ª ed. Páginas 527-528.
9. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. *Códex Farmacéutico Bonaerense*. Páginas 80-81.
10. Fouad Chiadmi, Abdel Iyer, Salvatore Cisternino, Audrey Toledano, Joël Schlatter, Robert Ratiney, Jean-Eudes Fontan. Stability of levamisole oral solutions prepared from tablets and powder. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2005; 8(2):322-325.

Presentamos una nueva edición de la revista de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital y **todos pueden participar de ella!**

Invitamos a los profesionales de la disciplina a enviar colaboraciones para ser publicadas, previamente revisadas, en las diversas secciones como:

**Trabajos originales:** Escritos originales con la típica organización de este tipo de trabajos.

**Cartas al editor:** Serán bienvenidas las opiniones y comentarios que generen inquietudes y debates.

**Comunicaciones de casos o reportes breves:** formatos similares a los trabajos originales pero más concisos y enfocados en situaciones específicas.

**Revisiones bibliográficas:** Escritos que generen novedades de la disciplina.

## ¿Cómo enviar los escritos?

Antes que nada hay que leer las Normas de publicación, al final de la revista. Luego puede enviar un mail con el material a [publicaciones@aafhospitallaria.org.ar](mailto:publicaciones@aafhospitallaria.org.ar)

El material será recibido por los directivos de la AAFH quienes lo evaluarán y decidirán sobre el mismo.

Tenga en cuenta que su aporte es vital para el crecimiento y enriquecimiento profesional de farmacia hospitalaria. Esta revista no tiene otro fin que divulgar y generar conocimiento.

Desde ya agradecemos las colaboraciones.

**Revista de la AAFH**