

75



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

DISEÑO DE UNA ESTRATEGIA DE INVESTIGACION
APLICADA A UN FARMACO ANTIHIPERTENSIVO,
UTILIZANDO MEDIOS ELECTRONICOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A ;

VELEZ OROZCO JOSE DE JESUS

DIRECTOR: OFB. LUISA HERNANDEZ RAMIREZ

ASESOR: OFB. FRANCISCO TOMAS DELGADO CRUZ

ABRIL DEL 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



TRASCENDENCIA.

**YO SOY PARTE DE LOS ECOS
QUE VAN DEJANDO LOS TIEMPOS
MISMOS QUE FUERON PASANDO
Y SERÁN FUTURO
PERO QUE HOY SON PRESENTE.
Y ESTOY DEJANDO LO MISMO
QUE LA HISTORIA NOS HA LEGADO
UNA LUZ EN EL TIEMPO,
UN PASAJE PARA VERSE
REFLEJADO EN LOS ESPEJOS
QUE DEJÓ LA MEMORIA DE MIS ABUELOS
QUE YA SE FUERON,
QUE ME ENSEÑARON MIS PADRES
QUE SIEMPRE ME HAN APOYADO,
QUE MUESTRAN MIS HERMANOS
CADA VEZ QUE BRILLAN EN CADA UNO DE SUS HIJOS,
QUE ME DAN FINALMENTE CADA UNO DE
MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS.
Y PARA TODOS ELLOS
ESTA LUZ, EN ESTE TIEMPO
COMO AGRADECIMIENTO
POR SUS ECOS, SUS TIEMPOS Y PACIENCIA.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



DEDICATORIAS.

A:

DIOS

MANUEL VÉLEZ QUINTERO

Ma. ASCENSIÓN OROZCO DE VÉLEZ.

- Por darme la trascendencia cultural que nos concede la naturaleza.
- Por dejar su esencia en cada uno de sus hijos, que, aparte de la vida es la herencia más valiosa.
- Por guiarme una y otra vez hasta llegar al camino correcto.

MIS HERMANOS, CUÑADOS. Y SOBRINOS.

- Por ser el mejor ejemplo de vida y la inspiración para conseguir nuevas metas.
- Por permitirme conocerlos en el pasado y ahora en sus hijos en el presente.
- Por su apoyo incondicional en cada una de las etapas de mi vida.

MIS PROFESORES Y COMPAÑEROS.

- Por ser un claro ejemplo de perseverancia, fuerza y conocimiento.

QFB. GALDINA BALTAZAR CRUZ.

- Por su comprensión, paciencia y sobre todo su amistad.

QFB. LUISA HERNÁNDEZ RAMÍREZ.

QFB. FRANCISCO TOMÁS DELGADO CRUZ.

- Por su amistad, dirección y asesoramiento en este trabajo.



I. INTRODUCCION.	1
II. ANTECEDENTES TEORICOS.	2
1. Generalidades.	2
2. Estrategias de búsqueda.	7
2.1 Diseño de la estrategia de investigación.	7
2.2 Estrategia de búsqueda vía Internet.	8
3. Contenido de una monografía técnico - científica.	10
4. Hipertensión y antihipertensivos.	12
III. PROBLEMA A RESOLVER.	17
IV. OBJETIVOS.	19
V. HIPOTESIS.	20
VI. METODOLOGIA.	21
1. Diseño de la estrategia de investigación.	21



INDICE.

VII. DIAGRAMA DE FLUJO.	24
VIII. RESULTADOS.	25
IX. ANALISIS DE RESULTADOS.	32
X. CONCLUSIONES.	43
XI. SUGERENCIAS.	44
XII. REFERENCIAS.	45
ANEXO I (Página WEB).	48
ANEXO II. (Monografía de Lercanidipina).	49
ANEXO III. (Monografía de Losartan).	81
GLOSARIO.	104



I. INTRODUCCIÓN.

El desarrollo del conocimiento científico en conjunto con la tecnología, ha permitido grandes avances en la innovación de técnicas y productos en la industria farmacéutica. El uso de herramientas actuales como Internet permiten conocer el grado de avances de trabajos de investigación así como la metodología utilizada, sin embargo es necesario diseñar estrategias que permitan el uso adecuado de los medios de información (costo - beneficio), así como una recuperación de información rápida y confiable proporcionando una metodología que pueda ser utilizada en investigaciones.

En el presente trabajo se diseñó una estrategia de investigación, empleando recursos de Internet, mediante dicha estrategia se recopiló la información para la formación del DOSSIER de dos fármacos antihipertensivos, posteriormente se analizó y sintetizó la información contenida en éste para la conformación de la monografía de cada uno de estos fármacos; dicha estrategia se proporciona en una página WEB con los sitios que se consideran una opción para obtener la información requerida.

El uso de estrategias de investigación como herramientas de trabajo permiten conocer en el área farmacéutica, principios activos que pueden ser una opción viable de desarrollo a corto, mediano y largo plazo, además con la información recopilada en el presente trabajo, es posible desarrollar un producto farmacéutico que proporcione una alternativa para el tratamiento de la hipertensión. Por otra parte la estrategia proporcionada en este trabajo no se limita solo al área farmacéutica, sino que se puede obtener información para cualquier área Química o Médica, sirviendo de apoyo a investigadores, académicos y estudiantes.



II. ANTECEDENTES TEÓRICOS.

1. Generalidades.

Para tener un panorama general de la metodología así como del diseño de estrategias de investigación es necesario recordar los conceptos fundamentales del método científico así como de los conceptos relacionados a éste.

- **Ciencia**

Término que en su sentido más amplio se emplea para referirse al conocimiento sistematizado en cualquier campo, pero que suele aplicarse sobre todo a la *organización* de la experiencia sensorial objetivamente verificable. La búsqueda de conocimiento en ese contexto se conoce como 'ciencia pura', para distinguirla de la 'ciencia aplicada' —la búsqueda de *usos prácticos* del conocimiento científico— y de la *tecnología*, a través de la cual se llevan a cabo las *aplicaciones*.¹

La ciencia suele definirse por la forma de investigar más que por el objeto de investigación, de manera que los procesos científicos son esencialmente iguales en todas las ciencias de la naturaleza; por ello la comunidad científica está de acuerdo en cuanto al lenguaje en que se expresan los problemas científicos, la forma de recoger y analizar datos, el uso de un estilo propio de lógica y la utilización de teorías y modelos. Etapas como realizar observaciones y experimentos, formular hipótesis, extraer resultados y analizarlos e interpretarlos van a ser características de cualquier investigación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



- **Método científico.**

Método de estudio sistemático de la naturaleza que incluye las técnicas de *observación*, reglas para el razonamiento y la predicción, ideas sobre la *experimentación planificada* y los modos de *comunicar los resultados experimentales y teóricos*.

En el método científico la *observación* consiste en el estudio de un fenómeno que se produce en sus condiciones naturales. La observación debe ser cuidadosa, exhaustiva y exacta.

A partir de la observación surge el *planteamiento del problema* que se va a estudiar, lo que lleva a emitir alguna *hipótesis* o suposición provisional de la que se intenta extraer una consecuencia.

La *experimentación* consiste en el estudio de un fenómeno, reproducido generalmente en un laboratorio, en las condiciones particulares de estudio que interesan, eliminando o introduciendo aquellas variables que puedan influir en él. Se entiende por variable todo aquello que pueda causar cambios en los resultados de un experimento.

Todo experimento debe ser *reproducible*, es decir, debe estar planteado y descrito de forma que pueda repetirlo cualquier experimentador que disponga del *material o recursos* adecuados.



Los *resultados* de un experimento pueden describirse mediante tablas, gráficos y ecuaciones de manera que puedan ser analizados con facilidad y permitan encontrar relaciones entre ellos que *confirman o no las hipótesis emitidas*.

El análisis del método científico así como su realización generalmente se hace de dos formas:

- **Inducción.**

Es el proceso en el que se razona desde lo particular hasta lo general, al contrario que con la deducción. La base de la inducción es la suposición de que si algo es cierto en algunas ocasiones también lo es en situaciones similares aunque no se hayan observado.³

- **Deducción.**

Es una forma de razonamiento donde se infiere una conclusión a partir de una o varias premisas. En la argumentación deductiva válida, la conclusión debe ser verdadera si todas las premisas son asimismo verdaderas.⁴

Mediante la *inducción se obtiene una ley* a partir de las observaciones y medidas de los fenómenos naturales, y mediante la *deducción se obtienen consecuencias* lógicas de una teoría. Por esto, para que una teoría científica sea admisible *debe relacionar* de manera razonable muchos *hechos en apariencia independientes* en una estructura mental coherente. Así mismo debe permitir hacer predicciones de nuevas relaciones y fenómenos que se puedan comprobar experimentalmente.



Las leyes y las teorías encierran a menudo una pretensión realista que conlleva la noción de *modelo*; éste es una abstracción mental que se utiliza para poder explicar algunos fenómenos y para reconstruir por aproximación los rasgos del objeto considerado en la investigación.²

La ciencia y su método se han relacionado de una manera complementaria con la tecnología, así ésta última se ha complementado de la primera y a su vez la tecnología ha hecho posible el desarrollo de ideas nuevas que se desarrollan mediante el método científico.

- **Tecnología.**

Término general que se aplica al proceso a través del cual los seres humanos *diseñan* herramientas y máquinas para incrementar su control y su comprensión del entorno material.

Algunos historiadores científicos argumentan que la tecnología es una condición esencial para la civilización avanzada y muchas veces industrial, por ello, la tecnología debe concebirse como un proceso creativo y destructivo a la vez.

- **Ciencia y tecnología**

Los significados de los términos ciencia y tecnología han variado significativamente de una generación a otra. Sin embargo, se encuentran más similitudes que diferencias entre ambos términos.



Tanto la ciencia como la tecnología implican un proceso intelectual, ambas se refieren a relaciones causales dentro del mundo material y emplean una metodología experimental que tiene como resultado *demonstraciones empíricas* que pueden verificarse mediante *repetición*. La ciencia, al menos en teoría, está menos relacionada con el sentido práctico de sus resultados y se refiere más al desarrollo de leyes generales; pero la ciencia práctica y la tecnología están sin duda relacionadas entre sí

En realidad, el concepto de que la ciencia proporciona las ideas para las innovaciones tecnológicas, y que la investigación pura, por tanto, es fundamental para cualquier avance significativo de la civilización industrial tiene mucho de mito. La mayoría de los grandes cambios de la civilización industrial no tuvieron su origen en los laboratorios. Las herramientas y los procesos fundamentales en los campos de la mecánica, la química, la astronomía, la metalurgia y la hidráulica fueron desarrollados antes de que se descubrieran las leyes que los gobernaban.⁵

Por lo mencionado, es necesario aplicar el método científico (el cual nos proporciona un camino probado), a tecnologías actuales como es Internet, de esta forma se aplica una metodología analítica inductiva y deductiva, ya que este medio, por sus características proporciona un panorama general de un tema y así mismo se puede particularizar una vez que se ha experimentado, y se ha encontrado el sitio que proporciona la información que se busca de acuerdo a un objetivo y a un problema previamente planteados. Dicha aplicación se describe a continuación y a lo largo del presente trabajo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



2. *Estrategias de Búsqueda.*

2.1 *Diseño de la estrategia de investigación.*

Una pregunta muy frecuente entre los químicos dedicados a la obtención y recopilación de información es ¿Cómo conducir una búsqueda de información, que sea efectiva, barata y rápida?. Aquella con la cual se puedan obtener los *resultados* más óptimos en el menor tiempo posible. Para encontrar una respuesta a esta pregunta se requiere formular las respuestas a otras preguntas quizás más específicas. Este proceso es útil para desarrollar una aproximación global que genere una filosofía y un procedimiento sistemático en el uso de la literatura química.^{1,2}

El primer paso es formular el *fin* o el *objetivo* de la búsqueda, lo más precisa posible. La búsqueda debe ser lo más delimitada dentro de aquellos parámetros que reflejen el verdadero interés del investigador: algunas de las preguntas que deben formularse son:

1. ¿Cuál es el fin o el *objetivo* de la búsqueda? (se lo que quiero, por qué y para qué lo quiero).
2. ¿Qué *información* debo tener a la mano? (Conocimientos generales del tema, algunos recursos que me den una idea de donde encontrar la información que busco).
3. ¿Conque *urgencia* requiero la información? (para determinar las prioridades y los recursos a emplear).
4. ¿Qué *periodo* de tiempo debo de cubrir? (Limitación de la búsqueda basándose en los objetivos previamente planteados; revisión exhaustiva o revisión específica de un tema específico).



5. ¿Se puede *limitar* la búsqueda a cierta clase de documentos? (De acuerdo al tipo de información que se requiera por ejemplo: patentes, revisiones, abstract, etc.)
6. ¿Qué *recursos* podrían ser los más prometedores para iniciar la búsqueda y si cuento con ellos? (Proporciona una visión general de los recursos que se tienen y que se necesitan para cumplir el objetivo de la búsqueda)
7. ¿Es necesario llevar un *registro* de la forma en como avanza la búsqueda? (Proporciona la experiencia buena o mala y a su vez sirve para seleccionar correctamente la estrategia a emplear en investigaciones o búsquedas posteriores).
8. ¿Se sabe *cuando* parar? (Es necesario no perder de vista nunca el fin y el objetivo de la búsqueda, ya que si no se tiene completamente delimitado se obtendrá una gran cantidad de información, haciendo más difícil el manejo de ésta.).^{1,2,3}

Por ultimo es necesario considerar un factor de gran importancia, el idioma, ya que las fuentes primarias y secundarias de información se encuentran principalmente en idioma inglés, sin embargo no se descarta el uso de otros idiomas como el alemán, japonés, por lo que es necesario reconocer las limitaciones que se tengan en cuanto al idioma.

2.2 Estrategia de Búsqueda vía Internet.

Para realizar búsquedas de información en Internet, es necesario definir claramente el *objetivo* de búsqueda, tener *delimitado* correctamente el tema y considerar previamente un posible *listado* de sitios donde se pueden consultar información relativa al objetivo de búsqueda.



Todos los "motores de búsqueda" en la WEB utilizan estrategias y sintaxis diferentes para optimizar sus resultados, todos y cada uno de ellos manejan estrategias avanzadas con conexiones booleanas (AND, OR, NOT).^{1,2}

Para realizar de una manera más óptima la búsqueda, se han diseñado los MetBrowser (Meta buscadores), esto es una *herramienta* de búsqueda que monitorea un término solicitado en muchos motores de búsqueda al mismo tiempo; algunos especializados buscan el término solicitado en diversas bases de datos.^{2,5,6}

Es necesario considerar que de acuerdo al sitio de búsqueda, existen *limitantes* de tiempo; así en sitios que manejan información relativa a revistas científicas (Journals), tienen la limitante de un periodo de artículos completos o abstract disponibles o bien sólo se proporciona la referencia si es que existe el registro de la revista científica (Journal).

Para obtener correctamente la información que se busca es necesario contemplar los sitios o meta buscadores que se dediquen específicamente al tema, es decir agrupar los sitios que se tengan contemplados de acuerdo a los temas que se quieran abordar sin perder de vista el objetivo principal de la búsqueda.

Por último llevar un *registro* de los sitios consultados o meta buscadores usados permitirán delimitar la estrategia a los sitios que efectivamente proporcionan la información que se está buscando y contemplar este registro para investigaciones posteriores.^{1,2,3,4}



3. *Contenido de una Monografía técnico - científica de un fármaco.*

Desde un punto de vista general una monografía técnico - científica contiene la suma total de información acumulada acerca de un compuesto desde el inicio de la investigación, incluyendo las pruebas necesarias de su eficacia y seguridad relativas en humanos.^{7,8}

La monografía es un documento que soporta la información y que proporciona el o los métodos de síntesis, caracterización, estabilidad y formas farmacéuticas del principio activo (excipientes), ésta información puede emplearse para sustentar que el principio activo es estable e inocuo para la administración en humanos sin embargo, esto debe comprobarse mediante estudios *In vitro* como *In vivo*, para evaluar la seguridad, eficacia, perfil farmacológico y terapéutico del fármaco.

La información contenida en una monografía comienza a integrarse desde el inicio mismo de la investigación y se presenta en dos grandes apartados, Información Química e Información Médica:

Información Química:

- Síntesis química.
- Caracterización.
- Estabilidad del principio activo.
- Preformulación.
- Metodología analítica.
- Formulación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



En este apartado, (como se observa) se revisa el nombre, descripción química y actividad biológica del compuesto, así como detalle del proceso, equipo e instalaciones y controles requeridos para asegurar la reproducibilidad en la manufactura del fármaco o medicamento.

Información Médica.

- Evaluación preclínica
 - Farmacodinamia.
 - Farmacocinética.
- Evaluación Clínica.
 - Eficacia y Seguridad.
 - Estudios clínicos. Fase I
 - Estudios clínicos. Fase II
 - Estudios clínicos. Fase III.

En esta apartado se revisan los estudios realizados para obtener el perfil farmacológico y demostrar la seguridad y eficacia del compuesto en animales y humanos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Para el caso específico de esta investigación, se trabajó con dos fármacos antihipertensivos por lo que se describe a continuación una reseña de estos.

4. Hipertensión y antihipertensivos.

Uno de los principales problemas de salud en el México actual son las enfermedades cardiovasculares ya que según el INEGI SSA/DGEI, 1999¹⁴, ocupan el primer lugar de mortalidad general, por lo cual es importante el desarrollo de nuevos fármacos que ayuden en el tratamiento de dicho padecimiento; por lo que en el presente trabajo se desarrollará una estrategia que permita obtener información de cualquier principio activo, en el caso de este trabajo se obtendrá información relativa a dos fármacos antihipertensivos, razón por la cual es necesario abordar los temas de hipertensión y fármacos antihipertensivos.

Para comprender el uso y mecanismo de los fármacos antihipertensivos, es necesario conocer los procesos químicos, bioquímicos y fisiológicos por los cuales se llega a una enfermedad como la hipertensión, los cuales se describen a continuación:

El desempeño cardíaco es influenciado por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), es decir el parasimpático y las inervaciones simpáticas del corazón. El ritmo cardíaco es disminuido por la actividad parasimpática e incrementado por la actividad simpática, lo mismo ocurre con la fuerza contráctil del corazón en el músculo atrial y ventricular, pero en éstos últimos el efecto simpático es más dominante. El incremento de la actividad simpática generalmente reduce el calibre vascular, por constricción vascular del músculo liso; la constricción de las venas en respuesta a la actividad simpática incrementa el gasto cardíaco por el aumento del llenado atrial y ventricular.^{15,18}



La actividad del simpático produce ajustes a largo plazo que incrementan la presión sanguínea por ejemplo, dicho incremento en el riñón provoca la liberación de renina, la cual después de un proceso bioquímico produce retención de sodio y agua; los nervios simpáticos también ejercen un efecto trópico sobre vasos sanguíneos, por lo que hay un incremento estructural y resistencia al flujo sanguíneo, el control autonómico de la presión sanguínea es dependiente de:

- 1) Velocidad de activación del Sistema Nervioso Autónomo (simpático y parasimpático).
- 2) Relación entre la activación del SNA y la liberación de neurotransmisores.
- 3) Respuesta del órgano blanco a los neurotransmisores.

Por otra parte las actividades del SNA están determinadas por impulsos aferentes de dos tipos:

- 1) Impulsos aferentes viscerales; localizados en el sistema cardiovascular, los cuales proveen información sobre la presión arterial (barorreceptores arteriales) y el llenado cardíaco (barorreceptores cardíacos).
- 2) Impulsos aferentes provenientes del pulmón, vísceras gastrointestinales, músculo esquelético, los cuales sirven para coordinar las respuestas cardiovasculares autonómicas con otras funciones corporales; como la respiración, digestión, regulación de la temperatura, por otra parte existen hormonas como la angiotensina II, las cuales modulan la actividad del SNA por la acción sobre los neurones en órganos circunventriculares.¹⁸

Por lo descrito anteriormente, una activación incorrecta del SNA en particular del simpático y otros sistemas bioquímicos (sistema renina - angiotensina, renal) que tienen influencia directa o indirecta sobre éste; conllevan a una alteración de diversos mecanismos por los cuales se regula el sistema cardiovascular así, considerando que el



riesgo tanto de enfermedad cardiovascular mortal y no mortal en adultos, es muy baja cuando las presiones arteriales sistólica y diastólica son menores de 120 mmHg y 80 mmHg, respectivamente (valores promedio normales)¹⁷, estos riesgos aumentan progresivamente con niveles más altos de ambas presiones.

Formalmente la hipertensión arterial se define como la presión que repentinamente ejerce la sangre sobre las arterias por encima de 140 mmHg (sistólica) y 90 mmHg (diastólica). La hipertensión arterial es la más común entre las enfermedades cardiovasculares; aproximadamente el 25% de la población mundial tiene valores de presión arterial superiores a 140 / 90 mmHg.^{15,16,18}

Un pequeño número (<10%) de personas con hipertensión presenta causas identificables, como daño renal o tumores endocrinos y ésto se puede solucionar en la mayoría de los casos mediante cirugía; en el 95% de los pacientes con hipertensión, no se reconoce ninguna causa específica, razón por la cual se le clasifica como hipertensión primaria o esencial. En la mayoría de estos casos se debe a un aumento de la consistencia o dureza (resistencia) de las arterias periféricas, y está relacionada estrechamente con la genética, obesidad, falta de ejercicio, uso excesivo de sal y proceso natural de envejecimiento.¹⁷

La retención o acumulación excesiva de cantidad de líquido en pacientes con patología renal crónica determina la denominada hipertensión secundaria. En muy pocos de los casos el estrechamiento o reducción del diámetro (estenosis) de la arteria renal es causa severa de hipertensión. La mayoría de estos casos con estrechez arterial renal es debida a la rigidez de las arterias (arterosclerosis).



En dos tercios de los pacientes la estrechez renal es ocasionada por endurecimiento de las arterias, común en pacientes de edad avanzada. En un porcentaje minoritario la estrechez es debida al endurecimiento (fibroplasia) de la pared muscular de las arterias renales, frecuentemente observada en pacientes jóvenes. En todos estos casos la reducción del flujo sanguíneo a los riñones aumenta la producción de la hormona renina, que produce vasoconstricción y eleva la presión arterial.^{15,17}

Para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares antes citadas se utilizan los fármacos conocidos como antihipertensivos, los cuales son principios activos que actúan a diferentes niveles para disminuir la presión arterial (producto del gasto cardíaco y la resistencia total periférica). Los cuatro grupos farmacológicos más importantes para el tratamiento de la hipertensión arterial (aunque no se descarta su uso en otros padecimientos cardiovasculares) son los diuréticos, los bloqueadores β - adrenérgicos, los bloqueadores de canales de calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)¹⁷ Los medicamentos antihipertensivos se clasifican según su mecanismo de acción. Hay numerosos medicamentos de diferentes clases para tratar la hipertensión. Cada clase actúa en forma diferente para reducir la presión arterial, por lo tanto, es raro no contar con un fármaco efectivo solo o en combinación con otros que puedan llevar la presión alta de los pacientes a niveles normales.^{15,17}

Debido a la gran diversidad de fármacos antihipertensivos; los mecanismos de acción de éstos así como los mecanismos fisiológicos que dan origen a las enfermedades cardiovasculares se resumen en el cuadro 1.



ANTECEDENTES TEÓRICOS.

Cuadro I. Mecanismos fisiológicos de la hipertensión y fármacos antihipertensivos. ^{13,16,18}

CAUSAS Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN			
MECANISMO FISIOLÓGICO.	ÓRGANO.	FÁRMACO.	MECANISMO DEL FÁRMACO.
PS ↓ Baroreflejo: * SIMPÁTICO ↑	CEREBRO. 	Simpaticolíticos de acción central. β - bloqueadores.	Disminución de la respuesta simpática. [CO] ↓, RPT ↓
I. Ritmo y fuerza cardíaca ↑ [CO] ↑	CORAZÓN. 	Simpaticolíticos de acción periférica. β - bloqueadores.	Ritmo y fuerza cardíaca ↓ [CO] ↓
II. Constricción vasos sanguíneos ↑ RPT ↑	MÚSCULO ESQUELÉTICO. 	Simpaticolíticos de acción periférica. Bloqueadores de canales de Calcio. Vasodilatadores orales. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.	Relajación del músculo esquelético. RPT ↓
III. Retención renal [Na ⁺] ↑. [H ₂ O] ↑ [CO] ↑, RPT ↑ PA ↓ RENINA ↑ (S R-A-A). Vasopresina ↑ * SIMPÁTICO ↑	RIÑÓN 	Diuréticos. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. β - bloqueadores.	[Na ⁺] ↓, [H ₂ O] ↓ [CO] ↓, RPT ↓

PS = Presión sanguínea, PA = Presión arterial, CO = Monóxido de carbono, RPT = Resistencia Periférica Total, S R-A-A = Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



III. PROBLEMA A RESOLVER.

Dadas las necesidades actuales en materia de salud en el país es necesaria la innovación de productos farmacéuticos de una manera rápida y eficiente, consideramos que esto se puede lograr mediante la investigación empleando recursos de información actuales tales como Internet y los tradicionales (Centros de información), para recabar el sustento bibliográfico que soporte la información química, fármaco biológica y médica de cualquier principio activo y de esta manera, formar el expediente farmacéutico (DOSSIER).

Mediante el uso de estrategias de investigación, en las cuales se limite correctamente el objeto de búsqueda, y empleando herramientas como Internet se obtiene información de forma rápida con lo cual se consigue ahorro en tiempo y recursos económicos.

Por lo ya descrito, en el presente trabajo se diseñó una estrategia de investigación, la cual emplea recursos electrónicos (sitios WEB) de información química, médica y centros de información, dicha estrategia se presenta finalmente mediante una página WEB, la cual contiene los sitios que se consideran una buena opción en la búsqueda de la información, debido a que mediante el uso de dichos sitios se integró el DOSSIER de dos fármacos antihipertensivos (Lercanidipina y Losartan) y mediante el análisis y revisión del DOSSIER se integró la monografía de cada uno de éstos fármacos.



De esta forma se resuelve un problema fundamental en cualquier departamento de investigación y desarrollo, la obtención de información confiable y rápida, en el caso del presente trabajo; además de proveer de dicha estrategia la cual puede utilizarse en cualquier área de la salud, se presentan las monografías de dos fármacos antihipertensivos, las cuales pueden utilizarse para conocer las propiedades químicas, médicas, farmacológicas y farmacéuticas, mismas que son útiles en el desarrollo de medicamentos y como una fuente de información de consulta rápida para médicos, lo cual ayuda en un problema de salud como lo son las enfermedades cardiovasculares ya que de acuerdo a estadísticas publicadas por el INEGI SSA/DGEI 1999¹⁴ ocupan el primer lugar de mortalidad en el país.



IV. OBJETIVOS.

Objetivo General.

Diseñar una estrategia de investigación y desarrollar está empleando recursos electrónicos, para obtener toda la información que permita la integración de la monografía técnico – científica de dos fármacos antihipertensivos.

Objetivos particulares.

(Mediante el desarrollo de la estrategia)

- Obtener la información química - farmacéutica (síntesis, caracterización, formas farmacéuticas), de dos fármacos antihipertensivos (Lercanidipina y Losartan).
- Obtener la información de la evaluación preclínica, de dos fármacos antihipertensivos.
- Obtener la información de la evaluación clínica, de dos fármacos antihipertensivos.
- Integrar la monografía técnico - científica con la información obtenida para dos antihipertensivos.
- Diseñar una página WEB que contemple los sitios que conforman la estrategia.



V. HIPÓTESIS.

Mediante el uso de una estrategia de investigación empleando recursos electrónicos como Internet se podrá realizar una búsqueda rápida y confiable de manera eficiente, para obtener la información necesaria que permita integrar una monografía técnico – científica de un fármaco antihipertensivo.



VI. METODOLOGÍA.

1. Diseño de la estrategia de Investigación.

Es importante tener conocimientos previos mediante la revisión del desarrollo de investigaciones realizadas con anterioridad, lo cual proporciona un panorama general así como los parámetros generales que cubrió dicha investigación; para realizar una búsqueda vía Internet, se conoció por una parte los recursos con que cuenta este medio de comunicación y lo más importante como manejarlos, para esto se consultó en literatura secundaria (libros de texto), así como en la misma red (muchos buscadores comunes ofrecen cursos del uso).

Para la búsqueda de bases de datos relacionadas a los temas de interés, se utilizaron los buscadores comunes disponibles en Internet (yahoo, altavista, lycos, etc), en los cuales se utilizaron las palabras clave "búsqueda, estrategias" o mediante conexiones booleanas (and, or, not) utilizando las palabras clave "meta buscadores and química" o "meta buscadores and medicina". Una vez obtenidas las direcciones de las posibles bases de datos se buscaron en ellas la información que se requirió de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Después de la selección de las bases de datos que cumplen con las características del tema, se realizó la búsqueda de información sin perder de vista el objetivo delimitado para cada una de las bases de datos seleccionadas, ya que fue necesario descartar cierto tipo de información que se relaciona de alguna forma con el tema, pero que no cumplió con el objetivo principal de la búsqueda.



Para la búsqueda realizada en el presente trabajo, se dividieron las bases de datos propuestas en dos tipos: bases de datos Químicas o Etapa I (proveen la información relativa a la síntesis, caracterización, estabilidad, formas farmacéuticas y excipientes) y bases de datos Médicas o Etapa II (proveen el perfil farmacológico del fármaco, así como su seguridad y eficacia. En dichas bases de datos se realizó la búsqueda mediante el nombre químico del principio activo, la familia de compuestos a los que pertenece, así como el padecimiento al que esta destinado; en algunos casos se utilizó el nombre del investigador, y el número de patente mediante el uso de conexiones booleanas.

Finalmente, para recuperar la información en texto completo, se visitaron vía Internet los catálogos en línea disponibles (UNAM, CINVESTAV) y los centros de información relacionados al tema de búsqueda. Para el caso de este trabajo se visitaron:

- ◆ Hemeroteca Facultad de Química UNAM.
- ◆ Hemeroteca Facultad de la Facultad de Medicina UNAM.
- ◆ Instituto de Fisiología UNAM.
- ◆ CINVESTAV IPN. (Catalogo online)
 - Zacatenco
 - Sur.
- ◆ Centro Médico Siglo XXI.
 - CENAIDS.
 - Hemeroteca de Especialidades.
 - Hemeroteca Cardiología.
- ◆ Instituto de Cardiología Ignacio Chávez.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Después de obtener la información de artículos en texto completo, ésta se seleccionó y revisó, integrando el DOSSIER (Información Química, Información Médica), posteriormente mediante la revisión de los Dossier, se integró la monografía del principio activo de interés, la cual contiene la siguiente información:

Información Química:

- Síntesis química.
- Caracterización.
- Estabilidad del principio activo.
- Preformulación.
- Metodología analítica.
- Formulación.

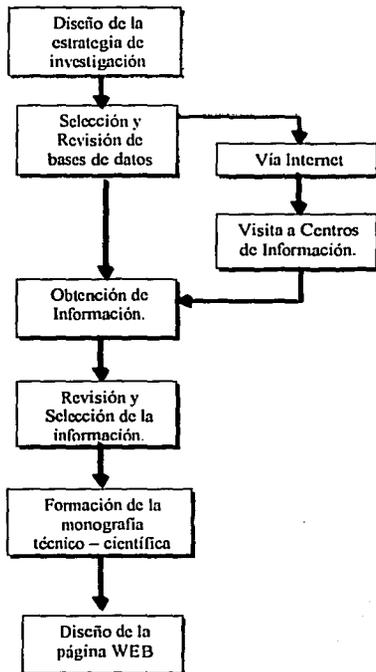
Información Médica.

- Evaluación pre – clínica
 - Farmacodinamia (estudios In vitro).
 - Farmacocinética (estudios In vivo).
- Evaluación Clínica.
Eficacia y Seguridad.
Estudios clínicos. Fase I
Estudios clínicos. Fase II
Estudios clínicos. Fase III.

Finalmente se diseñó la página Web Estrategia VOJJ, con el fin de proporcionar una herramienta útil en investigaciones posteriores, proporcionando en ésta los sitios Web que conforma la estrategia.



VII. DIAGRAMA DE FLUJO.





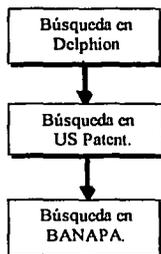
VIII. RESULTADOS.

- *Estrategia de investigación*

Diagrama de Flujo:

ETAPA I.

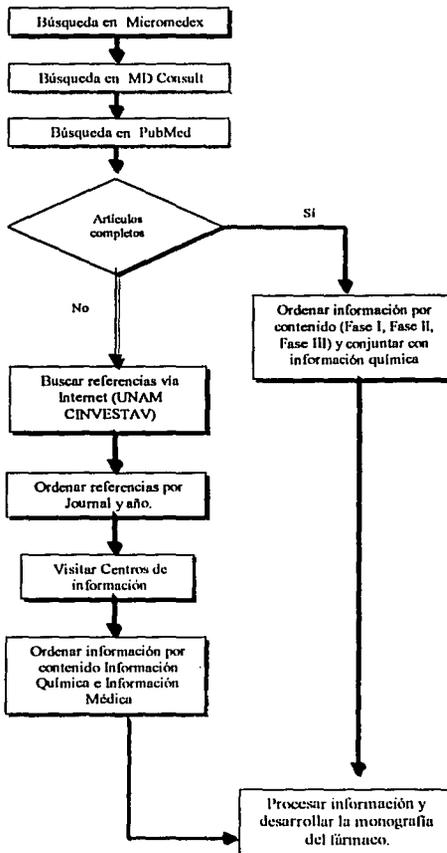
Información Química





ETAPA II.

Información Médica.



ETAPA III.



La página WEB Estrategia VOJJ que contempla las bases de datos que se consideran una opción para la obtención de información se encuentran en el CD-ROM "ESTRATEGIA VOJJ." y en el ANEXO I (Pág. 48).



- **Monografías de Lercanidipina y Losartan.**

Las monografías de los fármacos antihipertensivos Lercanidipina y Losartan, se encuentran en el ANEXO II (Pág. 48) y III (Pág. 81) respectivamente y contienen la siguiente información:

Información Química:

- Síntesis química.
- Caracterización.
- Estabilidad del principio activo.
- Preformulación.
- Metodología analítica.
- Formulación.

Información Médica.

- Evaluación pre – clínica
 - Farmacodinamia.
 - Farmacocinética.
- Evaluación Clínica.
 - Eficacia y Seguridad.
 - Estudios clínicos. Fase I
 - Estudios clínicos. Fase II
 - Estudios clínicos. Fase III.



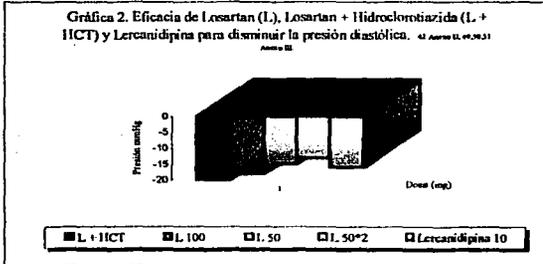
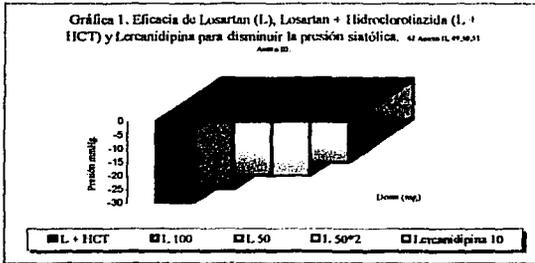
• **Información química y farmacológica de Lercanidipina y Losartan.**

Con el fin de proporcionar las características más importantes de las propiedades químicas y farmacológicas de Lercanidipina y Losartan obtenidas en cada monografía, se presentan la siguiente tabla:

Tabla II. Resumen de las propiedades químicas y farmacológicas de Lercanidipina y Losartan.

INFORMACIÓN QUÍMICA	
LERCANIDIPINA (Ver Anexo II. Pág. 49)	LOSARTAN. (Ver Anexo III Pág. 81)
Mezcla racémica (S, R – Lercanidipina). - Semihidrato de Lercanidipina. - Clorhidrato de Lercanidipina. (Punto de fusión: 119 - 123 °C con degradación. pKa = 6.83 Cuantificación: HPLC. ^{3, 4, 5}	Polimorfos I, II. Ambos con actividad terapéutica. Sólido ligeramente amarillo. Punto de fusión: 183.5 - 184.5 °C con degradación. pKa = 5 - 6 Cuantificación: HPLC. ^{1, 2}
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	
Bloqueador de canales de Ca ²⁺ Efectos sobre la presión Sistólica y Diastólica (Gráfica 1,2 página 30) Algunos parámetros farmacocinéticos: - Cmáx = 3 hr. - Enlace a proteínas plasmáticas = 98 % - Metabolismo total. ^{45, 46, 47} Efectos adversos, gráfico 4. (página 31)	Bloqueador selectivo de receptores AT ₁ de la angiotensina II. Efectos sobre la presión Sistólica y Diastólica (Gráfica 1,2 página 30) Algunos parámetros farmacocinéticos: - Cmáx = 1 hr. Losartan; 3-4 hr. E-3174 (metabolito activo) - Enlace a proteínas plasmáticas = 98.7 % Losartan; 99.8% E - 3174 Metabolismo: Metabolito activo E - 3174. ^{20, 41, 42, 43} Efectos adversos, gráfico 4. (página 31)

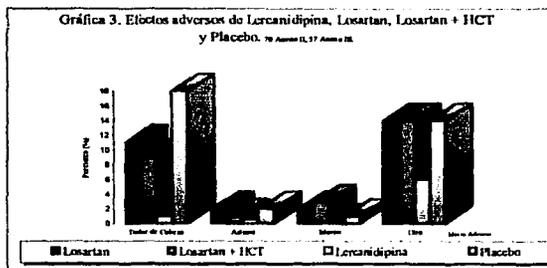
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Los efectos adversos de Lercanidipina, así como de Losartan y Losartan – Hidroclorotiazida (L + HCT), y el Placebo se muestran en la gráfica 3.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

La formación integral del Químico Farmacéutico Biólogo, incluye temas fundamentales como: Química Orgánica, Química Analítica, Farmacología, Tecnología Farmacéutica entre otros; dada la naturaleza de éstos, es necesaria la capacidad de investigación, recopilación, análisis y síntesis de información ya que éstas son algunas de las herramientas indispensables para el desarrollo profesional de un Químico Farmacéutico Biólogo dentro de la industria farmacéutica; por lo que en el presente trabajo se planteó una estrategia de investigación en la cual se emplearon medios electrónicos (Internet); Con dicha estrategia se busco y recopiló información y se integró el DOSSIER de dos fármacos antihipertensivos (Lercanidipina y Losartan), después de analizar y sintetizar dicha información, se realizó la monografía de cada uno de los fármacos, las cuales se presentan como resultado de dicha investigación.

La estrategia se diseñó considerando el tipo de información que para los fines de este trabajo se requiere (monografía técnico - científica), dicha estrategia se ordenó de forma tal que conforme se realizó la búsqueda fue posible el seguimiento de datos encontrados (nombre del investigador, nombres del principio activo, número y localización de patente), y se utilizaron éstos en las siguientes etapas de búsqueda.

Mediante la estrategia se obtuvo información pública y gratuita, de los sitios web que se contemplan en este trabajo, es posible obtener información química y médica útil para los estudiantes de Química, Biología, Medicina, Farmacia o cualquier área de salud; sin embargo dicha estrategia puede utilizarse para obtener información con fines comerciales.



Los sitios que conforman la estrategia se describen y analizan a continuación:

ETAPA I.

Sitios de Información química, de estos sitios se obtiene información relativa a la Síntesis, Caracterización, Preformulación, Formulación y Metodología analítica; esta etapa la conforman los sitios Web: Delphion, USPTO y BANAPA dedicados principalmente a patentes por lo que la información obtenida de estos sitios es confiable ya que son sitios gubernamentales (a excepción de Delphion); no se incluyeron otros sitios que proporcionan información química (orgánica o analítica), ya que éstos se dedican principalmente a temas relacionados a estas materias y no proporcionan información específica de un fármaco en particular; los sitios que conforman esta etapa se describen y analizan a continuación:

Delphion:

Empresa privada conformada por Internet Capital Group e IBM fundada en el año 2000, la cual proporciona información vía Internet en materia de propiedad intelectual en el ámbito internacional, tiene acceso (links) a diversos sitios Web de patentes como son: la oficina española de patentes, USPTO (patentes en USA), patentes internacionales etc. Este sitio lista un resumen de patentes, del cual se obtienen los principales datos a utilizar en la búsqueda en la etapa I (nombre del investigador, países y números de patentes y nombres químicos con los cuales se puede buscar el fármaco de interés), La información proporcionada (abstract) es gratuita, pero si se desea puede obtenerse documentos en texto completo previo pago por los servicios prestados por esta empresa. Se decidió incluir este sitio Web en la estrategia ya que tiene acceso (links) a diferentes sitios de patentes, lo cual permite tener un panorama general del estado legal del fármaco de interés en el ámbito internacional, además de proveer los datos principales para la búsqueda en la Etapa I.



USPTO. (UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE)

Sitio gubernamental de patentes de los Estados Unidos de Norteamérica (USA); esta base de datos es para el uso del público en general²⁸ tiene acceso a otras dependencias gubernamentales entre estas la FDA; de este sitio tiene acceso a patentes de texto completo, de las cuales se obtiene información química, farmacéutica y metodología analítica; La información obtenida de patentes es útil para los investigadores, (permiten conocer el avance de una tema en particular, creando nuevas perspectivas de investigación, etc.), estudiantes, y empresas. Se decidió incluir este sitio Web en la estrategia ya que la información proporcionada es confiable (por ser un sitio gubernamental).

BANAPA. (Banco Nacional de Patentes)

Sitio Web perteneciente al Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual (IMPI), para acceder a su base de datos es necesario esta registrado; este sitio provee resumen de solicitud de patente y patentes otorgadas en México, por lo que cualquier empresa interesada en la comercialización de cualquier principio activo o producto, debe estar conciente de que si no se revisa en esta base de datos se corre el riesgo de invadir los derechos de propiedad industrial. Se decidió incluir este sitio Web en la estrategia ya que es necesario saber el estado legal del fármaco de interés en el ámbito nacional.

Como se puede apreciar en los párrafos anteriores, los sitios considerados dentro de la estrategia permitieron obtener la información Química (Etapa I), cabe aclarar que si se desea obtener información con fines de comercialización es necesario visitar en cada una de las páginas principales (las cuales conforman la Etapa I de la página Web VOJJ) los accesos (links) "About us", "Privacy Policy", "Terms of Use ", donde se proporciona información acerca de este tipo de servicios.



ETAPA II.

Etapa conformada por sitios Web MICROMEDEX®, MDConsult y PubMed, los cuales proporcionan información Médica, Farmacológica, Toxicología, etc. De estos sitios se obtuvo la información de la evaluación pre - clínica (farmacodinamia, farmacocinética) y evaluación clínica (estudios clínicos Fases I, II y III), contemplada en este trabajo, la cual es confiable ya que MICROMEDEX® y MDConsult son empresas reconocidas dedicadas a la información médica y PubMed es un sitio gubernamental, estos sitios se describe y analizan a continuación:

MICROMEDEX®.

Empresa fundada en 1974, pionera en el uso de microfichas y CD - ROM, actualmente es filial de THOMSON CORPORATION. Sitio Web con acceso a una amplia gama de bases de datos en materia de Medicina, Toxicología, Farmacología, etc; de este sitio se obtuvieron abstract y referencias de artículos, las cuales se utilizaron en la etapa III para localizar dichos artículos en texto completo, la información proporcionada por este sitio de manera pública puede ser utilizada siempre y cuando no tenga fines comerciales, de esta forma, se puede obtener información en texto completo vía Web, previo pago a esta empresa. Se decidió incluir este sitio Web en la estrategia ya que esta respaldado por una empresa líder en búsqueda de información médica, además de contar con acceso a una amplia gama de bases de datos, por lo que se considera que la información proporcionada es confiable.



MDConsult.

Sito Web que inicia actividades en 1997, es filial de Elsevier Science, tiene acceso a más de 40 referencias de libros, 50 revistas científicas (Journals), 60 guías clínicas, todo en materia de Medicina, Farmacología, Toxicología, etc. Esta base de datos presenta un sitio especializado en Cardiología (MDConsult Cardiology); además de contar con acceso directo a MEDLINE, FDA, DEA (más de 30,000 medicamentos), información farmacéutica y fármacos de reciente aparición por lo que para este trabajo resultó ser una útil herramienta ya que de este sitio Web se obtuvieron la mayor cantidad de abstract (referencias) y artículos en texto completo. Se decidió incluir este sitio Web dentro de la estrategia ya que proporciona información muy confiable (licenciada por más de 1000 sistemas de salud y hospitales incluyendo el 90% de Institutos de Educación²⁹), además de que una búsqueda en este sitio se realiza simultáneamente en todas las bases de datos con que cuenta este sistema, por lo que se obtienen resultados de una manera rápida; cabe aclarar que el acceso a este sitio se realizó utilizando la clave: unam1, Password: puma 1²⁷.

PubMed.

Es un servicio de la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM), a cargo del gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica (USA), provee acceso directo a más de once millones de citas bibliográficas de MEDLINE y adicionalmente a revistas científicas (Journals), además incluye accesos directos (links) con otros sitios que incluyen artículos en texto completo o abstract; este sitio cuenta con dos tipos de búsqueda: la común (cualquier término a buscar) y, mediante un buscador de Journals, en el que se proporciona un listado de Journals disponibles así como los años de la publicación con que se cuenta. Se decidió incluir este sitio en la estrategia ya que además de tener acceso gratuito se obtiene el artículo completo o abstract con las referencias (autor, Journal), obtenidas en los sitios Web anteriores, facilitando la recuperación de información, además de que este sitio esta soportado por la Biblioteca Nacional de Medicina por lo que la información obtenida es bastante confiable.



Como se puede apreciar los tres sitios que conforman esta etapa en conjunto, permiten obtener por completo referencias o artículos en texto completo, los cuales se utilizarán posteriormente para integrar la información médica (Evaluación pre-clínica y Clínica). Las bases de datos que contemplan los tres sitios presentados en la etapa II, son consideradas como las más adecuadas para investigaciones en el área farmacéutica y médica según Remington. ⁸



ETAPA III.

Conformada por los sitios Web pertenecientes a la UNAM Y el CINVESTAV, ambos proporcionan un catálogo de revistas científicas (Journals) vía Internet disponibles en sus centros educativos, en esta última etapa se busca el Journal (volumen y año) con las referencias obtenidas en las etapas anteriores (Etapa I y II), cabe aclarar que también se visitó el CENAIDS , perteneciente al Centro Médico Siglo XXI, el cual cuenta con un sistema de búsquedas en CD - ROM (RENCIS), con los catálogos de revistas de diversas instituciones educativas de provincia (interior de la República Mexicana), a continuación se describen los sitios Web que conforman ésta etapa.

UNAM.

Sitio Web que proporciona los catálogos vía Internet de las principales bibliotecas de la UNAM dedicadas a la investigación (incluye acceso al CINVESTAV), éste sitio se incluyó en la estrategia ya que facilita la ubicación de artículo en texto completo, ayudando a la recuperación de dicho artículo de una manera rápida.

CINVESTAV.

Sitio Web que proporciona los catálogos vía Internet de las principales bibliotecas y hemerotecas de este instituto, incluyendo sus centros en otros estados de la República Mexicana, al igual que en el caso anterior, el sitio se incluye en la estrategia ya que permite la ubicación rápida de artículos en texto completo mediante el uso de las referencias (Journal, volumen y año) obtenidas en las etapas anteriores.



ESTRATEGIA VOJJ

Tomando en consideración la naturaleza del Internet, puede esperarse que los sitios presentados en la estrategia tengan modificaciones después de un periodo de tiempo, un ejemplo de ello es el sitio Web Delphion, el cual al inicio de éste trabajo (Abril 2001), tenía acceso gratuito a documentos en texto completo sin embargo, poco después de término de este trabajo (Julio 2001), el sitio solo proporciona información en texto completo previo pago por sus servicios.

Por lo resultados obtenidos (DOSSIER de dos fármacos antihipertensivos), la estrategia presentada en este trabajo demostró ser una opción completa de búsqueda ya que además de obtener información confiable, ésta se obtiene o recupera de manera sencilla y rápida lo cual permite ahorro de tiempo y recursos en cualquier departamento de investigación (farmacéutico, médico ó educativo). Por lo que la estrategia presentada se considera una opción de búsqueda, quedando abierto al criterio del usuario el uso de otro sitio de su preferencia, que se adapte más a sus objetivos de búsqueda y a sus recursos económicos.

La estrategia presentada en este trabajo, puede utilizarse tanto por alumnos y profesores de cualquier carrera del área de Química o Medicina, debido a que la información obtenida de ésta es gratuita y pública, sin embargo, si se desea obtener la información vía Web en texto completo y con fines comerciales, por medio de la estrategia se puede acceder a cada uno de los sitios de las etapas I y II, registrarse y obtener la información rápidamente previo pago por los servicios que se prestan.

Por la naturaleza del presente trabajo y ante la evolución de los medios de información, es necesario que el Químico Farmacéutico Biólogo obtenga información de carácter científico y técnico vía Internet, debido a que por su formación posee los conocimientos los cuales le permiten crear documentos que identifiquen las propiedades



químicas, médicas, farmacológicas, toxicológicas, farmacéuticas y analíticas de cualquier principio activo.

- *Validación de la estrategia de investigación.*

Dentro de las consideraciones de 21CFR (Code of Federal Regulations) parte 11 "Electronic Records; Electronic Signatures" para validar sistemas electrónicos cerrados ó abiertos se especifica que ésta no se aplica a registros impresos transmitidos electrónicamente como por ejemplo: Abstract o Artículos en texto completo; sin embargo es necesario asegurar que los sitios WEB considerados en la página WEB VOJJ, proporcionan información confiable, íntegra y auténtica; esto se logró mediante la confrontación de los datos obtenidos vía Internet (referencia bibliográfica completa, sea del abstract o bien del texto completo, localización de la revista en el centro información), contra los datos presentes en el documento obtenido en el centro de información (coinciden las referencias bibliográficas y la localización de la revista científica (Journal)).

Monografías de Lercanidipina y Losartan.

El diseño de estrategias que permitan obtener información de manera rápida y confiable es una necesidad actual ya que de esta forma se puede competir en un mercado farmacéutico cada vez más exigente. En el caso del presente trabajo se exponen dos monografías técnico científicas (mostrando la utilidad del diseño de una estrategia de investigación) de fármacos antihipertensivos, que si bien en el mercado nacional ya existen varios fármacos para este tipo de padecimientos (enfermedades cardiovasculares), es



necesario contar con moléculas innovadoras que no se comercializan en México o bien desarrollar formas farmacéuticas más económicas, permitiendo que éstos principios activos se encuentren al alcance del consumidor; es importante mencionar que las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de mortalidad en el país,^{14,30}

La utilidad práctica de investigaciones como la realizada en éste trabajo, es contar con una herramienta Monografía Técnico - Científica, que permita el desarrollo farmacéutico de cualquiera de los principios activos y por otra parte que sea un soporte para el posible registro de una forma farmacéutica ante las autoridades sanitarias

Con la información obtenida de cada uno de los DOSSIER se realizó la monografía de los principios activo presentados en este trabajo; las propiedades más importantes se resumen en la tabla II (página 29), como se puede apreciar en ésta tabla, la Lercanidipina es un sólido que se presenta como semihidrato o clorhidrato, con un punto de fusión superior a 100°C; además por ser un fármaco poco polar, su transporte a través de las membranas lipídicas, y su pKa, facilita su absorción; algo parecido ocurre con Losartan el cual se presenta como polimorfo, en forma de sal potásica, con punto de fusión superior a 100°C, ambos fármacos se utilizan en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, en el caso de Lercanidipina se utiliza principalmente para tratar la hipertensión esencial; mientras que Losartan se utiliza para el mismo padecimiento, y en combinación con un diurético como la Hidroclorotiazida se potencia su efecto y se utiliza en padecimientos más graves como la insuficiencia cardiaca; por las características antes mencionadas, se sugiere desarrollar formas farmacéuticas orales como tabletas ó cápsulas, ya que por ser ambos fármacos sólidos, con puntos de fusión superiores a 100°C y principalmente el uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, estas formas farmacéuticas proporcionan una dosificación exacta, son fácilmente aceptadas por los pacientes, de fabricación relativamente fácil (en particular las cápsulas), de fácil transporte y almacenamiento y por lo tanto bastante estables (en comparación con las formas farmacéuticas líquidas las cuales están sujetas a contaminación microbiana y problemas de solubilidad del principio activo);



También pueden desarrollarse formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada o bien inyectables, sin embargo para este tipo de formas farmacéuticas se requiere de equipo y condiciones especiales de fabricación, por lo que resultan más costoso desarrollarlas y fabricarlas. Finalmente es imprescindible tomar en consideración la forma farmacéutica a desarrollar de acuerdo al padecimiento y la gravedad de éste, ya que la biodisponibilidad del principio activo depende por completo del tipo de forma farmacéutica, así en el caso de tabletas o cápsulas, el tiempo y cantidad disuelta, son factores limitantes para la absorción del fármaco; para el caso de inyectables la biodisponibilidad del principio activo es inmediata.



X. CONCLUSIONES.

1. La estrategia de búsqueda diseñada es adecuada, rápida y confiable.
2. El uso de estrategias utilizando medios electrónicos permite mediante un objetivo claramente definido, obtener información de sitios WEB.
3. La página WEB diseñada proporciona una opción de búsqueda de información (estrategia); no se descarta que el usuario puede emplear otros sitios ya que este tipo de fuentes se actualizan o cambian periódicamente para mejorar su sistema de información.
4. Es necesario conocer la compañía u organización (gubernamental o privada) que respalda el sitio WEB del cual se obtiene información, ya que de esta forma sabemos si es una fuente de información confiable.
5. La información recabada, que se presentan en ambas monografías no exime a los usuarios de éstas, de realizar las pruebas experimentales.



XI. SUGERENCIAS.

1. Para el caso de investigaciones posteriores, se pueden incluir otros sitios Web que se relacionan ampliamente con temas de Farmacia y Química como lo son Chemweb (www.chemweb.com) y Chemedía (www.chemedia.com), los cuales cuentan con un amplio acceso a Journals de Química y Farmacia; además en el caso de Chemedía cuenta con un metabuscador.
2. En el presente trabajo se sugiere el desarrollo farmacéutico de cualquiera de los principios activos (Lercanidipina y Losartan) en formas farmacéuticas sólidas orales o bien inyectables, pero no se descarta el desarrollo de cualquier forma farmacéutica que se adapte a los recursos y posibilidades del interesado, sin dejar de recordar que se debe revisar el estado legal del principio activo de interés.
3. Se recomienda el uso de una hoja de cálculo que permita ordenar la información recabada, o bien si se tienen posibilidades, crear una base de datos, la cual permita establecer los contactos necesarios para obtener la información vía Web y evitar visitar los Centros de Información.



XII. REFERENCIAS.

1. "Ciencia", *Enciclopedia Microsoft® Encarta® 98* © 1993-1997 Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.
2. "Método científico", *Enciclopedia Microsoft® Encarta® 98* © 1993-1997 Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.
3. "Inducción (filosofía)", *Enciclopedia Microsoft® Encarta® 98* © 1993-1997 Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.
4. "Deducción", *Enciclopedia Microsoft® Encarta® 98* © 1993-1997 Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.
5. "Tecnología", *Enciclopedia Microsoft® Encarta® 98* © 1993-1997 Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.
6. López, C. *Estrategias de búsqueda* [En línea]. [Antoquia, Colombia]: Carlos López, [Citado:2001-03-20]. Disponible en World Wide Web: <http://matematicas.udea.edu.co/~carlopez/cnq286/cnq286_2.htm>.
7. Levy J. Walter M. Crane B. *Search Basic Using Dialog WEB™*. USA: Knight – Rider Information, 1998: 1 – 13.
8. Remington. *The Science and Practice of Pharmacy*. 20ª. ed. USA: Lippincot Williams and Wilkins, 2000: 60 – 69.
9. Cosgrove, T. Engle, M. *The Search Strategy* [En línea]. s.l. s.n., 1999-12-22. [Citado: 2001-03-23]. Disponible en World Wide Web: <www.library.cornell.edu/okuref/skill8b.htm>.
10. Lebedev, A. *Best Search engines for finding scientific information in the Web* [En línea]. s.l. s.n., 1997-05-17. [Citado:2001-03-23]. Disponible en World Wide Web: <www.chem.msu.su/eng/comparision.htm>.
11. Cosgrove, T. Engle M. *How Literature is Structured* [En línea]. s.l. s.n., [Citado: 2001-03-20]. Disponible en World Wide Web: <www.library.cornell.edu/okuref/skill8a.htm>.
12. Román F.D. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., 1990: 35 – 65.



13. Levine P. Pharmacology Drug Actuations and Reactions. 5a. ed. UK: The Parthenon Publishing Group, 1996: 423 - 448.
14. Principales causas de mortalidad general, Estados Unidos Mexicanos [En línea]. [DF, México]: INEGI SSA, [Citado:2001-10-12]. Disponible en World Wide Web: <www.ssa.gob.mx_archivos/dgjed_archivos/opc.../cuadro_4.htm>.
15. Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª ed. México: McGraw - Hill. Interamericana, 1996: Vol. 1: 821 - 834, 835 - 865.
16. Theoharis C. Theoharides. Essentials of Pharmacology 2a. ed. USA: Little, Brown and Company, 1996: 139, 150, 158, 159.
17. Hipertensión arterial [En línea]. s.l. s.n., [Citado: 2001-07-18]. Disponible en World Wide Web: <http://www.medihouse.net/actualizacon-medica/hipertension_arterialmodotexto.htm>.
18. Brody TM. Larner. Menneman K. Human Pharmacology Molecular to Clinical 3ª. ed. USA: Mosby - Year Book INC, 1998: 171-279.
19. Remington. Farmacia. 19ª ed. Argentina: Médica Panamericana, 1998: Tomo 2: 1412 - 1425.
20. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial 1998; 4.
21. López, C. *Universidad de Antioquia Facultad de Ciencias Exactas. Departamento de Química* [En línea]. [Antioquia, Colombia]: Carlos López, [Citado: 2001-03-20]. Disponible en World Wide Web: <<http://matematicas.udea.edu.co/~carlopez/cnq286/cnq286.html>>.
22. Jarvis B. McClellan KJ. *Lercanidipine a review of its use in hypertension [Abstract].* Drugs.[En línea]. 2000 Nov, Vol. 60 No. 5. [Citado: 2001/04/24], pp 1123 - 1140. Disponible en World Wide Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11129125&dopt=Abstract>.



23. *Medical Terminology* [En línea]. s.l. s.n., [Citado: 2001-04-24]. Disponible en World Wide Web: http://www.elingo.com/scripts/xlatepage.cgi?wb_lp=enesLHS&wb_url=http%3A%2F%2Fwww.3.be.sympatico.ca%2Fme%2Fpatientsguide%2Fmedterms.htm.
24. Walker, JR. Taylor, T. *Basic cgos style* [En línea]. [Colombia]: s.n., 1998. [Citado: 2001/04/27]. Disponible en World Wide Web: http://www.colombia.edu/cu.cup/cgos_basic.html.
25. Estivill, A. Urbano. C. *Cómo citar recursos electrónicos* [En línea]. s.l. s.n., 1997-05-30. [Citado: 2001-04-27]. Disponible en World Wide Web: <http://www.ub.es/biblio/citae-c.htm>.
26. Ley General de Salud. 13ª. ed. México: Editorial Porrúa, 1996: 210 – 214.
27. BIBLIOINFORMA. Boletín mensual de la biblioteca de campus II. No.0 Febrero 2001.
28. *Terms of Use* [En línea]. s.l. s.n., [Citado: 2002-01-17]. Disponible en World Wide Web: <http://www.uspto.gov/main/termsfuse.htm>.
29. *About MD Consult* [En línea]. s.l. s.n., [Citado: 2002-01-17]. Disponible en World Wide Web: <http://www.mdconsult.com/about/partners.html>
30. Cruz Angeles. Por enfermedades del corazón, 30% de muertes en el país: Ssa. La Jornada 2002: enero 11: pp 46.
31. Reverte C. Moreno P. Ferreira P. Hipertensión arterial: actualización de su tratamiento. Información Terapéutica del Servicio Nacional de Salud 1998; 22 (4): 81-94.
32. Excerpts from International Standard ISO 690 - 2. *Information and documentation - Bibliographic references - Part 2: Electronic documents or parts thereof* [En línea]. [USA]: ISO, [Citado: 2002-01-17]. Disponible en World Wide Web: <http://www.ncl-bcn.ca/iso/tc-36sc9/standard/690-2e.htm>.
33. LINK. Glosario. Términos usados en Internet. 1996: Junio: 45.



ANEXO I.

(PÁGINA WEB ESTRATEGIA VOJJ)

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

TARAGOTA

DISEÑO DE UNA ESTRATEGIA DE
INVESTIGACIÓN APLICADA A UN FARMACO
ANTIHIPERTENSIVO UTILIZANDO MEDIOS
ELECTRÓNICOS

Presenta: Velez Orozco José de Jesús.

Director de Tesis: QFB. Luisa Hernandez
Ramirez.

Asesor de Tesis: QFB. Francisco Tomás
Delgado Cruz.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Instrucciones:

La página WEB "Estrategia de Investigación" está diseñada en tres etapas:

1. Bases de datos que proporcionan información sobre (síntesis, formas farmacéuticas, producción, manufactura etc.)
2. Bases de datos que proporcionan información sobre (farmacodinamia, farmacología, toxicología etc.)
3. Catálogos en línea de las memorias de actividades CINESTAV (localización de revistas, libros, *Journals*) via Internet.

USO DE LA PAGINA:

- " Para obtener la información que se requiere en la medicina, catálogos en línea de revistas, libros, *Journals* de interés que se quiera consultar.
- " Una vez que se ha hecho el *check* de la información de los datos se debe de proceder a la búsqueda de los datos de interés en el sistema de *check* de la información que se desea consultar.
- " Después de haberse dado el *check* de la información que se desea consultar, se debe de proceder a la búsqueda de los datos de interés en el sistema de *check* de la información que se desea consultar.
- " Una vez que se ha hecho el *check* de la información que se desea consultar, se debe de proceder a la búsqueda de los datos de interés en el sistema de *check* de la información que se desea consultar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Etapa I.



DELPHION

*Estado legal a nivel internacional
Se requiere un nombre de usuario y password*

7.

UNITED STATES TRADEMARK OFFICE.
USPTO

*Síntesis química de caracterización de formulaciones estabilizadas
Libre de C.S.G.*



*Estado legal a nivel internacional
Se requiere un nombre de usuario y password*

Se requiere un nombre de usuario y password

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Etapa II.



MICROMEDEX

Referencias de revistas científicas (abstract o texto completo) y fuentes de información secundaria. Libre acceso.

MDConsult

What makes doctors click.

Referencias de revistas científicas (abstract o texto completo) y fuentes de información secundaria. Se requiere clave de usuario (usuario y password optional).



Referencias de tesis científicas (abstract o texto completo) y fuentes de información secundaria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ETAPA III.



UNAM

Proporciona un kardex via Internet para localizar un artículo en texto completo. Libro de tesis.

GINVESTAV

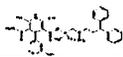
Proporciona un kardex via internet para localizar un artículo en texto completo. Libro de tesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ANEXO II.

(Monografía de Lercanidipina)



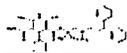
Información Química.

1. SÍNTESIS.

Se localizaron dos métodos de síntesis para Lercanidipina, la cual se presenta en una mezcla racémica constituida por el enantiomero S – Lercanidipina y R – Lercanidipina.

Empleando el primer método de síntesis se obtiene Lercanidipina semihidrato, después de su previa separación por medio de cromatografía en columna se obtiene un rendimiento final 23%, además de que el producto final es higroscópico, debido a estas características es difícil aplicar este método a nivel industrial.^{1,2,3,4,6}

Aplicando el segundo método se obtiene Clorhidrato de Lercanidipina mediante una serie de reacciones que involucran halogenación, sustitución del halógeno, separación líquido – líquido y finalmente cristalización para obtener la sal correspondiente; se obtiene un rendimiento final del 78%, por lo que este método se considera como una opción viable para sintetizar Lercanidipina a nivel Industrial.^{3,4,5}



1.1 Caracterización.

Las propiedades fármaco químicas de Lercanidipina se muestran a continuación:

Propiedades Físicoquímicas^{3,4,5,7}

- Punto de fusión: Lercanidipina HCl: 186 -188 °C.
- Análisis elemental: C 70.68%, H 6.76%, N 6.87%, O 15.69%.
- Peso molecular: 611.74 g / mol.
- pKa: 6.83 a 37 °C.
- Coeficiente de partición (logP octanol / agua): 6 a 20-25 °C
- H - RMN a la base 200 MHz (CDCl₃, Sub 3, delta): Reportado.^{3,4}

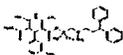
1.2 Estabilidad acelerada.

Los resultados de la estabilidad acelerada de Lercanidipina semihidrato y clorhidrato se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 1. Estabilidad de Lercanidipina Semihidrato y Clorhidrato³.

Condición:		% Pureza HPLC			
		Tiempo (hrs.).	0	24	48
100°C	Lercanidipina semihidrato		99.85	92.35	90.96
	Lercanidipina HCl		99.74	99.36	99.01
		% H ₂ O KF.			
		Tiempo (días).	0	8	15
60°C / 75% HR.	Lercanidipina semihidrato.		1.42	4.00	4.04
	Lercanidipina HCL		0.28	0.85	0.77
40°C / 5% HR.	Lercanidipina semihidrato		1.42	3.14	3.05
	Lercanidipina HCL		0.28	0.30	0.32

HR, Humedad relativa. KF, Karl fisher.



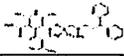
Como se puede observar en los resultados de estabilidad de la tabla I, Lercanidipina semihidrato es inestable a la temperatura (100°C), además de ser muy higroscópica; este factor debe de considerarse en formulaciones del principio activo, ya que se debe impartir estabilidad a la forma farmacéutica y más en particular al principio activo, como se observa en los resultados de estabilidad de la tabla I, la forma más adecuada para formular Lercanidipina es el clorhidrato ya que ésta no se degrada considerablemente en comparación con el semihidrato y no es higroscópico.

1.3 Formas farmacéuticas.

Lercanidipina puede dosificarse en cualquier forma farmacéutica aceptable en forma de sal, hidrato o solvato, lo cual determinará la biodisponibilidad y eficacia del principio activo. Para obtener formas farmacéuticas aceptables se utilizan sales de ácido, incluyendo las formadas con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico.^{3,4}

Las formas de hidrato o solvato incluyen compuestos con moléculas de agua o solventes asociados, la cantidad puede ser pequeña, aproximadamente 0.25 moléculas de agua o solvente por cada molécula de Lercanidipina, los solventes asociados o que pueden ser utilizados para la recristalización son: agua, alcohol (metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol).³

Para obtener formas farmacéuticas para la administración oral, se incorpora el principio activo con los excipientes comúnmente usados en tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, etc. El principio activo Lercanidipina puede administrarse en dosis oral de 0.1 a 400mg, preferiblemente



LERCANIDIPINA.

de 5 – 100mg, la dosis terapéutica es de 10mg por día, pero puede aumentarse hasta 20mg por día.^{3,4}

Algunos excipientes utilizados en formas farmacéuticas de otras dihidropiridinas como Nimodipina y Nicardipina y Nitredipina son: celulosa microcristalina, almidón de maíz, povidona, crospovidona, estereato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, propilenglicol, lactosa, sílice coloidal, sacarosa.^{8,9}

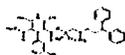
En preparaciones parenterales, el principio activo se incorpora en solución o suspensión, las cuales contiene al menos 0.1% de principio activo pero la cantidad puede variarse entre 0.5% y el 30% del peso.^{3,4}

Algunos excipientes utilizados en solución oral y solución inyectable de otras dihidropiridinas (como Nimodipina, Nicardipina) son:

Solución inyectable: etanol, dextrosa 5% y cloruro de sodio 0.45%, cloruro de sodio 0.9%.

Solución oral: sacarina sódica, polietilenglicol 400, polietilenglicol 300, propilenglicol, PVP, esencia de menta, agua purificada.^{8,9}

Los excipientes mencionados anteriormente, podrían ser utilizados en proyectos de formulaciones de Lercanidipina.



1.4 Metodología analítica.

Se localizó escasa información acerca de metodología analítica de Lercanidipina, a continuación se presenta un método para la separación de ésta y un método para su cuantificación:

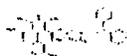
Separación:

Para la separación de los enantiomeros de Lercanidipina se utilizó electroforesis capilar por medio de la combinación de γ -ciclodextrinas y β -ciclodextrinas sulfatadas, detectando el enantiomero R de Lercanidipina en una concentración de 1%(v/v), en una mezcla de dihidropiridinas básicas, ácidas y neutras, sin embargo, no fue posible calcular el límite de detección y límite de cuantificación. Proteínas como la riboflavina, son utilizadas como selector quiral en la separación y cuantificación de mezclas racémicas de fármacos como Lercanidipina.^{10,11}

Cuantificación:

En la solicitud de patente mexicana No.9708662⁵ se presentan las siguientes condiciones para la cuantificación de Lercanidipina por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC):

Columna:	m-Bondpack C-18 10mm,300 * 3,9 mm diámetro interno.
Fase estacionaria:	Quiracel QF.
Eluyente:	CH ₃ CN (61%): NaClO 0.15M a pH 3 (HClO ₄ 39% v/v).
Elución:	Isocrática.
Flujo:	1.5 ml/min.
Detector uv:	240 nm.
Atenuación:	0.05 AUFS. ⁵

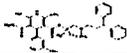


LERCANIDIPINA.

A continuación en la tabla II, se muestran metodologías de separación y cuantificación de algunas dihidropiridina, las cuales se relacionan estructuralmente con Lercanidipina; estos métodos puede utilizarse como un apoyo en el análisis de Lercanidipina.

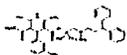
Tabla II. Métodos analíticos para la cuantificación de algunas dihidropiridinas (Amlodipina, Nifedipina y Nicardipina).^{12,13}

I. AMLODIPINA		
Matriz	Preparación de la muestra	Condiciones de HPLC
Sangre.	Separación del principio activo con CH ₃ CN, 1ml de agua y 1ml de buffer. Cuantificación mediante: estándar interno en CH ₃ OH: H ₂ O 50:50, 1mL de plasma (El buffer de fosfatos fue de 25mM a pH 7.0).	Columna: 150 * 2.1 Zorbax SB-Phenyl.
Sangre.	Separación del principio activo de plasma. Inyectar una alícuota de 20 a 40 µL.	Columna: 45 * 4.6 5 µm Ultrasphere-ODS; 250 * 4.6 5 µm Ultrasphere - ODS
Sangre.	Adicionar estándar interno al plasma y extraer.	Columna: 250 * 4.9 5µm Spherisorb nitrile (perro), 125 * 4.9 5µm Spherisorb ODS (rata).
Incubación microsomal.	Extraer con MTBE, evaporar el extracto y secar a presión reducida con vapor de nitrógeno, reconstituir el residuo con fase móvil.	Columna: 250 * 5 Hichrom HIRPB Fase reversa desactivada.
Soluciones.	Inyectar una alícuota de 20µL de una solución con 100 µg/mL en CH ₃ OH o CH ₃ CN	Columna: 100 * 4.6 PGC Hypercarb-S
Soluciones.	Separar el principio activo con CH ₃ CN, H ₂ O, buffer de boratos, evaporar y reconstituir el residuo en CH ₃ CN.	Columna: 100* 10 hypercarb-S poro de carbón grafito.
Orina.	Inyectar 1mL de Orina.	Columna: Dos, en serie 125* 4.8 Spherisorb 5 ODS.



LERCANIDIPINA.

II. NIFEDIPINA		
Matriz.	Preparación de la muestra	Condiciones de HPLC
Sangre.	Separar el principio activo del plasma mediante extracción con cloroformo, buffer de amonio, isopropanol y n-heptano, secar a presión reducida y reconstituir en fase móvil.	Columna: 300 * 3.9 4 µm NavaPack C18. Se puede analizar también Nimodipina y Nitredipina.
Sangre.	Adición de estándar interno (Nisoldipina), y separación del principio activo por centrifugación, evaporar a presión reducida y reconstituir en fase móvil.	Columna: 100 * 8.4 µm C8 Nova-Pack radial pack.
Sangre.	Centrifugar el plasma y separar el principio activo por medio de dos columnas.	Columna: 1) 10 * 4 25-40 µm LiChroprep RP-2 y 125 * 4.5 µm Hypersil ODS.
Sangre.	Adición de estándar interno (Nisoldipina), a suero y separar de la matriz, reconstituir en fase móvil.	Columna: 250 * 4 Brownlee 10 µm RP8.
Soluciones.	Inyectar una alícuota de 5µL.	Columna: 33 * 4.6 3µm Supelcosil LC-18-DB
Soluciones.	_____	Columna: 250* 4.6 5µm Supelcosil LC-DP 6 250 * 4.5 µm LiChrospher 100 RP-8.
Soluciones.		Columna: 250 * 4.6 Zorbax RX.
Soluciones	Solución en CH ₃ CN: H ₂ O 40:60, inyectar una alícuota.	Columna: 250 * 4.6 3µm sílica (Phenomenex)
Soluciones	Centrifugar a 2000 g a 37°C por 15 minutos, inyectar una alícuota.	Columna: 100 * 8 5µm C18 Novapack.
III. NICARDIPINA (Indicativo de Estabilidad)		
Nicardipina	Las muestras fueron preparadas sin buffer en fase móvil, se inyectó un volumen de 20µL. Exposición a: 0.5M de HCl. 0.1M NaOH. 5% H ₂ O ₂ . Solución en agua a 75°C / 10 semanas. Solución expuesta a luz fluorescente intensa por 10 semanas.	Columna: 250 * 4.6 mm 5µm. Fase estacionaria: Whatman Partisil ODS-3. Fase móvil: Mezcla de buffer, metanol y acetonitrilo 40:10:50.



Información Médica

2. Farmacocinética y Farmacodinamia.

2.1 Mecanismo de acción.

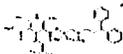
Lercanidipina penetra dentro del núcleo hidrofóbico de la membrana lipídica, pero también es hidrofílico por la amina cargada, por lo que provee una combinación única de propiedades farmacocinéticas, posee una vida media plasmática relativamente corta, lento inicio de acción y larga duración, éstas propiedades no están controladas por el comportamiento plasmático, sino por el almacenamiento del fármaco en la pared del tejido arterial por un prolongado periodo de tiempo, por lo que interacciona gradualmente con los canales de calcio del tipo L, en las células arteriales del músculo liso donde causa relajación, dilatación de los vasos sanguíneos y disminución de la resistencia y presión sanguínea.^{14,15,16}

El equilibrio de enlace de éste fármaco en las membranas, es un parámetro crítico, el cual se determina cuantitativamente por el coeficiente de partición del fármaco en la membrana.^{14,15}

2.2 Propiedades farmacodinámicas.

2.2.1 Sitios de acción.

El fármaco presenta afinidad por el sitio de enlace en la subunidad α_1 de los canales de calcio tipo L de manera estereoselectiva, el enantiomero S-Lercanidipina es 100 veces más potente que su contraparte R.¹⁷ La inhibición de la concentración de Ca^{2+} fue de 69% para S-Lercanidipina y 29% para R-Lercanidipina.¹⁸



LERCANIDIPINA.

La cinética de enlace de [^3H]-Lercanidipina al receptor antagonista dihidropiridínico de calcio explica las características del lento inicio de acción y larga duración del efecto, el análisis en el equilibrio de [^3H]- Lercanidipina muestra saturación en los sitios de enlace específicos. La constante de disociación (K_d) = $0.85 \pm 0.5 \mu\text{M}$, el número máximo de sitios de enlace ($B_{\text{máx}}$) = $0.54 \pm 0.04 \text{ pmol/mg proteína}$.^{19,20}

2.2.2 Efectos *In Vitro* e *In Vivo*.

La mezcla racémica de Lercanidipina (R, S), proporciona:

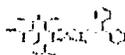
- Efecto cardioprotectivo (Antihipertensivo).

La protección ejercida por Lercanidipina se debe a la disminución de la presión diastólica, reduce la sobrecarga de calcio en mitocondrias y tejidos, manteniendo mejores índices de respiración en mitocondrias y producción de adenosintrifosfato (ATP), la dosis mínima activa para ejercer el efecto cardioprotectivo es de 10^{-7} a 10^{-8} .^{15,21,28,31}

El enantiomero S - Lercanidipina es el principal responsable de:

- Vasodilatación selectiva

Presenta efectos sobre la resistencia vascular y arterias coronarias en comparación con estructuras miocárdicas y nodales; por lo que provee protección renal.²¹ El efecto vasodilatador es una magnitud que determina el accionar de la taquicardia refleja asociada con la administración de dihidropiridinas.^{22,23,24,25}



LERCANIDIPINA.

Inhibición de la contractibilidad cardiaca, no presenta efecto inotrópico negativo o es insignificante, este efecto se debe a la relajación de la vasculatura muscular.^{17,18,26,27,28} Relaja el músculo liso sin afectar la contractibilidad cardiaca⁶

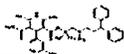
La actividad protectora de Lercanidipina se basa en la habilidad de éste compuesto para limitar el movimiento de Ca^{2+} extracelular dentro de las células del miocardio, así previene la acumulación perjudicial de éste (cambios en la contractibilidad cardiaca y rigidez diastólica elástica), dentro del miocito durante la isquemia.

Después de la administración de Lercanidipina ($1\mu g/Kg/min/15min$), la resistencia periférica total y la resistencia coronaria disminuyen considerablemente, junto con el incremento del flujo sanguíneo coronario, S-Lercanidipina induce un incremento progresivo en la función cardiaca (ritmo cardiaco, CO, y contractibilidad), asociado a la vasodilatación coronaria, R-Lercanidipina produce una ligera disminución en el ritmo cardiaco y efectos nulos sobre la presión diastólica y sobre la vasculatura coronaria.³⁰

El enantiomero R - Lercanidipina es el principal responsable de:

- Efecto protector contra la peroxidación lipídica y arterogénesis.

Lercanidipina presenta inhibición de acetil LDL, inducida por la esterificación del colesterol.²¹ Inhibe la migración y proliferación de miocitos arteriales, en concentración de 10 a 50 μM . Inhibe la incorporación de [3H]-Timina dentro del DNA.²³ Inhibición del fibrinógeno inducido por la migración del miocito.^{23,33,34,35}



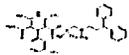
LERCANIDIPINA.

El enantiómero R-Lercanidipina, presentó baja afinidad por los receptores de canal de Ca^{2+} lo cual no es esencial para la actividad antiarterosclerótica, éste enantiómero con el racemato presentó propiedades antioxidantes por lo que contribuye a la actividad antiarterosclerótica, los efectos sobre grasa e hiperplasia en la intima son ligados a la actividad antioxidante de Lercanidipina, la cual posee actividad antiarterosclerótica en estados tempranos de arterosclerosis experimental y aparentemente el efecto es independiente de la actividad antagonista de Ca^{2+} .³⁹

Los estudios *in vivo* para la evaluación de la farmacodinamia de Lercanidipina racemato confirman los resultados obtenidos en los estudios *in vitro*; Lercanidipina presenta un lento inicio de acción y larga duración del efecto, en comparación con otras dihidropiridinas como Nicardipina y Nitredipina, e igual a Felodipina; además de un efecto inotrópico negativo ausente o muy pequeño, por lo que el fármaco presenta un efecto cardioprotectivo, a través de una vasodilatación selectiva por la interacción de Lercanidipina en los canales de calcio y su lento inicio de acción y larga duración del efecto terapéutico.

Además de las características antes citadas Lercanidipina no controla la función cardíaca inducida por bloqueo colinérgico o β -adrenérgico, Lercanidipina solo es un vasodilatador del músculo liso por antagonismo de iones Ca^{2+} , no presenta efectos sobre la actividad simpática³⁵

En ratas espontáneamente hipertensivas y perros con hipertensión renal, Lercanidipina disminuyó la presión diastólica y sistólica de manera similar a Felodipina y es de 2 a 3 veces más potente que Nicardipina y Nitredipina, después de dosis repetidas no se observó taquifilaxis, indicado por la disminución marcada y persistente de la presión sistólica.^{37,38}



- Función renal.

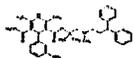
Estudios en ratas espontáneamente hipertensivas con signos de daño glomerular, glomérulo esclerosis, hipertrofia e incremento de células mesangiales en las que se administró Lercanidipina racemato, mejoró la morfología glomerular y disminuyó el número de células mesangiales, disminución del estrechamiento de arteriolas eferentes.^{22,23,40,41}

2.2.3 Efectos hemodinámicos.

En la tabla III se muestran los efectos hemodinámicos de Lercanidipina como son la disminución de la resistencia vascular, sistémica y coronaria, la reducción de la presión sanguínea arterial y el incremento del flujo sanguíneo coronario.

Tabla III. Efectos hemodinámicos de Lercanidipina via Intra Venosa, en perros anestesiados.⁴²

Parámetros.	Valores de línea basal	Dosis		
		3µg/kg	10 µg/kg	30 µg/kg
Ritmo cardíaco (latido / minuto)	132.3 ± 4.8	136.3 ± 3.5	145.7 ± 4.6	160.1 ± 4.3
Presión Sistólica (mm Hg)	153.0 ± 7.8	148.4 ± 7.6	140.8 ± 7.2	133.4 ± 3.8
Presión Diastólica (mm Hg)	124.0 ± 6.7	119.7 ± 6.9	105.4 ± 5.3	89.2 ± 3.6
Presión sanguínea. (mm Hg)	137.8 ± 7.1	133.6 ± 7.1	123.9 ± 6.9	114.3 ± 4.3
Flujo sanguíneo femoral (ml/min)	23.7 ± 2.1	25.9 ± 3.3	34.0 ± 3.0	55.4 ± 5.5
Resistencia vascular femoral (mm Hg/ml/min)	6.15 ± 0.69	5.64 ± 0.81	3.84 ± 0.32	2.08 ± 0.22



LERCANIDIPINA.

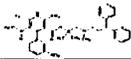
La dosis efectiva DE₂₀ y DE₅₀ para Lercanidipina y enantiomeros en comparación con Nifedipina y Nitredipina se presentan en la Tabla IV.

TABLA IV. Dosis Efectiva 20 y 50 de Lercanidipina y otras dihidropiridinas en perros anestesiados.^{37,43,44}

Compuesto:	Presión Diastólica (PD)	Fluido sanguíneo femoral (FSF)	Resistencia vascular femoral. (RVF)
	DE ₂₀ (µg/kg)	DE ₅₀ (µg/kg)	
<i>Lercanidipina.</i>	14.3	7.2	17.8
<i>R-Lercanidipina.</i>	>50	>50	>50
<i>Nifedipina.</i>	14.2	>30	>30
<i>Nitredipina</i>	15.6	>30	>30

DE₂₀ = Dosis efectiva 20, DE₅₀ = Dosis efectiva 50.

En la Tabla anterior, se observa claramente el poco efecto del enantiomero R sobre la presión diastólica, además el efecto de Lercanidipina sobre la presión diastólica es similar al presentado por Nifedipina y Nitredipina, pero existe una diferencia significativa en cuanto al flujo sanguíneo y la resistencia vascular.



2.3 Propiedades farmacocinéticas.

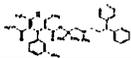
2.3.1 Absorción.

Después de la administración de 10 ó 20 mg de Lercanidipina HCl, la absorción es prácticamente completa, la concentración plasmática máxima (C_{máx}), se alcanzó en 3 horas, el perfil de la concentración plasmática de Lercanidipina y sus enantiómeros es similar; el área bajo la curva (ABC) y C_{máx} para S-Lercanidipina son en promedio 1.2 veces mayor que para R-Lercanidipina.^{45,46}

2.3.2 Distribución.

La distribución en plasma, tejidos y órganos es rápida y extensiva ($t_{1/2\alpha} = 20$ minutos), el volumen aparente de distribución (V_d) esta en el rango de 2 a 2.5 L/kg; más del 98% del fármaco se enlaza a proteínas plasmáticas de humano.

En animales y humanos, Lercanidipina tiene una vida media ($t_{1/2}$) relativamente corta (2-3 horas). La distribución en animales con embarazo no fue realizada, debido a que otras dihidropiridinas están contraindicadas en el embarazo, sin embargo, los efectos de Lercanidipina evaluados en animales sobre la reproducción mostraron que el fármaco no es mutagénico y en pruebas en animales y microorganismos no presento efectos teratogénicos.^{45,46}



2.3.3 Biotransformación (metabolismo).

La principal ruta de biotransformación de Lercanidipina en humanos involucra aromatización del anillo heterocíclico, hidroxilación del átomo β -carbono sobre el 1,1-dimetiletil, substituyendo la función éster para la pérdida de N-metil-N-(3,3-difenil)propilamina; nitroreducción; N-N-didealkilacion y o-glucuronidación.^{45,47}

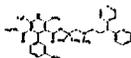
2.3.4 Eliminación.

No se encuentra fármaco intacto en orina o heces como consecuencia del metabolismo del primer paso.

Con fármaco etiquetado [¹⁴C], la radioactividad excretada dentro de la bilis de rata, después de la administración de una sola dosis vía oral, fue del 30% de la dosis; aproximadamente el 20% de la radioactividad en la bilis se reabsorbe indicando la existencia de reciclado enterohepático notable.

La cantidad detectada de fármaco en orina o heces de ratas, perros y humanos, fue nula, demostrando la completa biotransformación de Lercanidipina antes de la excreción por el riñón. No se detectó fármaco intacto en los extractos fecales, un hallazgo que soporta que la absorción de Lercanidipina por vía oral es completa.^{45,47}

En las tablas V y VI, se resumen los parámetros farmacocinéticos evaluados en humanos voluntarios sanos después de la administración de 10,20 y 40mg de Lercanidipina HCl, y en la Tabla VII, se resumen los parámetros en pacientes con hipertensión leve a moderada.



LERCANIDIPINA.

TABLA V. Parámetros farmacocinéticos después de la administración de cápsulas de Lercanidipina y enantiómeros, en voluntarios sanos.^{46,46}

Parámetro.	(±) Lercanidipina 10 mg		(±) Lercanidipina 20 mg	
	R-Lercanidipina	S-Lercanidipina	R-Lercanidipina	S-Lercanidipina
<i>C_{máx}</i> (ng/mL)	3.02	6.13	6.79	8.14
<i>t_{máx}</i> (h)	0.67	0.71	0.96	0.96
<i>t_{1/2}</i>	3.60	3.95	2.72	2.67
<i>ABC_{0,t}</i> (ng*h/mL)	5.74	10.00	13.06	15.51
<i>ABC_{0,∞}</i> (ng*h/mL)	8.14	13.11	15.66	18.05
<i>CL/F</i> (L/h*kg)	26.19	17.06	10.02	8.26
<i>Vd/F</i> (L/kg)	73.54	57.09	36.88	30.75

C_{máx} = Concentración plasmática máxima, *t_{máx}* = tiempo máximo para alcanzar la concentración plasmática, *t_{1/2}* = tiempo de vida media, *ABC* = área bajo la curva, *CL* = Aclaramiento renal, *Vd* = Volumen de distribución.

TABLA VI. Parámetros farmacocinéticos después de la administración de tabletas de S-Lercanidipina en voluntarios sanos.⁴⁵

Parámetro	10mg	20mg	40mg
<i>C_{máx}</i> (ng/mL)	1.23	3.20	10.23
<i>t_{máx}</i> (h)	1.3	1.9	1.5
<i>t_{1/2}</i>	No calculable	3.73	4.63
<i>ABC_{0,t}</i> (ng*h/mL)	1.87	9.05	35.00
<i>ABC_{0,∞}</i> (ng*h/mL)	4.37	11.82	38.63
<i>CL/F</i> (L/h*kg)	11.05	12.58	14.50

C_{máx} = Concentración plasmática máxima, *t_{máx}* = tiempo máximo para alcanzar la Concentración plasmática, *t_{1/2}* = tiempo de vida media, *ABC* = área bajo la curva, *CL* = Aclaramiento renal.

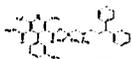


TABLA VII. Parámetros farmacocinéticos después de la administración de tabletas de Lercanidipina en pacientes con hipertensión leve a moderada.⁴⁵

Parámetro	10 mg		20 mg	
	Día 1	Día 7	Día 1	Día 7
<i>C máx (ng/ml)</i>	1.75	2.23	4.09	5.31
<i>t máx (h)</i>	2.3	2.3	3.3	2.7
<i>t_{1/2}</i>	No calculable	No calculable	2.82	2.70
<i>ABC₀₋₄ (ng*h/ml)</i>	4.55	5.68	16.36	21.19

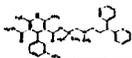
C máx = Concentración plasmática máxima, *t máx* = tiempo máximo para alcanzar la concentración plasmática, *t_{1/2}* = tiempo de vida media, ABC = área bajo la curva.

2.3.5 Efectos de la formulación.

Las cápsulas fueron absorbidas más rápido en comparación con las tabletas de Lercanidipina, pero los niveles parecen ser más erráticos, para el enantiómero S, los parámetros farmacocinéticos, son significativamente diferentes (tablas VI y VII) entre las dos formulaciones., No hay diferencia clínica considerable entre ambas formulaciones⁴⁵.

2.3.6 Efectos de los alimentos.

Con alimentación alta en grasas se incrementó la biodisponibilidad de Lercanidipina, este incremento es evidente cuando el fármaco se administra entre 5 minutos y 2 horas después del alimento comparado con la administración en ayuno, se observo la reducción del metabolismo de primer paso, efecto que se explica por un incremento en el fluido sanguíneo hepático debido al alimento y/o absorción por vía linfática; basado en los resultados es recomendable administrar Lercanidipina antes de los alimentos.⁴⁵



3.0 Eficacia clínica.

En la tabla VIII. Se resume la eficacia clínica de Lercanidipina en comparación con otros fármacos antihipertensivos.

TABLA VIII. Efectos sobre PD, PS RC, % R, y efectos adversos de Lercanidipina en comparación con otros fármacos antihipertensivos.

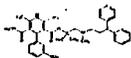
Parámetro	Lercanidipina 10 mg	Placebo 99,56,51,51	Nifedipina SR 33,54,60	Amlodipina 33,54,60	Nitredipina 37,60	Atenolol 34,60	Captopril 34,60
Presión sistólica (PD)	-11.04	-6.06	-10.3	-10.45	---	-11.98	-10.5
Presión sistólica (PS)	-12.19	-6.14	-12.4	-13.75	---	-14.69	-12.4
Ritmo cardíaco (RC)	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	---	---	Disminución	Sin cambio
% Pacientes con respuesta. (%R)	74.3	---	52.5	56	91	75.5	74
Efectos adversos	Baja incidencia	Baja incidencia	Baja incidencia	Baja incidencia	---	Bradicardia	---

3.1 Eficacia a largo plazo.

En un estudio clínico de seguridad y eficacia de Lercanidipina en la práctica diaria, mostró la excelente tolerabilidad del fármaco en pacientes hipertensivos ⁶¹.

En un total de 2,731,000 pacientes, 263 con angina de pecho, el tratamiento con Lercanidipina es seguro, uniforme, bien tolerado y eficaz ⁶².

El tratamiento con Lercanidipina a largo plazo, no modifica la concentración en suero de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, apolipoproteínas A-I y B en comparación con Hidroclorotiazida ⁶³.



Lercanidipina puede ser una alternativa de uso en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión esencial; éste fármaco puede combinarse con diuréticos, inhibidores ECA o β -bloqueadores para mejorar la terapia ⁶⁴.

4.0 Poblaciones especiales.

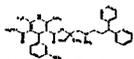
Para determinar el perfil farmacocinético de Lercanidipina, ésta se administró a diferentes grupos de pacientes. Los parámetros farmacocinéticos ABC y C_{máx} (promedio) de S, R-Lercanidipina evaluados en estos grupos se muestran en la tabla IX.

TABLA IX. Promedios de ABC y C_{máx} evaluados en diferentes poblaciones después de la administración de Lercanidipina HCl.⁴⁵

Poblaciones	ABC Promedio	C máx promedio
<i>Voluntarios 10mg</i>	1.23	1.20
<i>Voluntarios 20mg</i>	1.03	1.18
<i>Voluntarios 40mg</i>	1.10	1.16
<i>Hipertensivos 10 mg</i>	1.07	1.16
<i>Hipertensivos 20mg</i>	1.11	1.20
<i>Pacientes ancianos hipertensivos</i>	1.17	1.19
<i>Disfunción renal leve a moderada</i>	1.47	1.37
<i>Disfunción renal severa</i>	1.75	1.55
<i>Cirrosis</i>	1.16	1.18
<i>Media de todas las poblaciones</i>	1.23	1.24

C_{máx} = Concentración plasmática máxima, ABC = área bajo la curva.

Como se puede observar no hay diferencia significativa entre los diferentes grupos evaluados, con excepción a los pacientes con difusión renal severa, los cuales son muy sensibles al enantiómero S.



5.0 Perfil de tolerabilidad (efectos adversos).

Los efectos adversos más comunes de Lercanidipina se muestran en la tabla X.

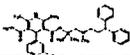
Tabla X. Efectos adversos de Lercanidipina 10,20 mg vs placebo. ⁷⁰

Tratamiento:	Placebo	Lercanidipina 20mg	Lercanidipina 10 mg
<i>Efecto adverso</i>	% Incidencia en pacientes		
<i>Palpitaciones</i>	Menor a 0.5	4	1
<i>Edema en tobillo</i>	1	2	1
<i>Dolor de cabeza</i>	1.5	3	2.5
<i>Vértigo</i>	Menor a 0.5	Menor a 0.5	0.5
<i>Sarpullido</i>	Menor a 0.5	1	1.5
<i>Astenia</i>	Menor a 0.5	No presente	Menor a 0.5

6.0 Dosis y administración.

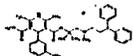
Se evaluó la eficacia antihipertensiva de Lercanidipina en varias dosis; Con 2.5mg no hay reducción clínica relevante, mientras que con 5mg el efecto fue poco consistente y no duró 24 horas, en dosis de 10mg Lercanidipina mostró un efecto significativo y durable por 24 hrs. ⁶⁵.

La dosis inicial de Lercanidipina es de 10mg una vez al día al menos 15 minutos antes de los alimentos, el máximo efecto hipertensivo se consigue aproximadamente a las dos semanas, por lo que la dosis puede incrementarse a 20mg en pacientes que respondan insatisfactoriamente. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos o en pacientes con disfunción renal o hepática leve a moderada. El uso de Lercanidipina esta contraindicado en el embarazo y la lactancia, en pacientes con obstrucción del flujo en ventrículo izquierdo, pacientes no tratados de falla congestiva cardíaca, pacientes inestables con angina de pecho o dentro de un periodo de un mes con infarto al miocardio. ^{66,67,68,69,70}.

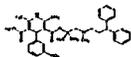


REFERENCIAS.

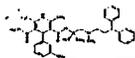
1. Ashimori A. et al. Synthesis and pharmacological effects of optically active 2-[4- [4 benzhydryl-1-piperazinil]phenyl]-ethylmethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[3,5 pyridinecarboxylate hydrochloride. Chem. Pharm. Bull 1991; 39 [1]: 108-111.
2. Ishiara Y. Kato K. Goto G. Central cholinergic agents. II. Synthesis and acetylcholinesterase inhibitory activities of N-[[N-alkyl-N- [phenylmethyl]amino]alkyl]-3-arylopropanamides. Chem. Pharm. Bull 1991; 39[12]: 3236 – 3243.
3. Leonardi, et al. *Anhydrous 1,4-dihydropyridines and salts thereof* [En línea]. [USA]: s.n., [Citado: 2001-05-02]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.uspto.gov/patft/index.hvml>>.
4. Sartani, et al. *1,4-Dihydropyridines useful for prevention or reduction of atherosclerotic lesions on arterial walls* [En línea]. [USA]: s.n., [Citado: 2001-05-02]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.uspto.gov/patft/index.hvml>>.
5. Leonardi, et al. *Un procedimiento para la preparación de Clorhidrato de Lercanidipino* [En línea]. [DF, México]: s.n., [Citado: 2001-05-03]. Disponible en World Wide Web: <http://www.impi.gob.mx/web/docs/patentes/indes_patentes.html>.
6. Nardi, D. Leonardi, A. Graziani, G. Bianchi, G. *Un procedimiento para la preparación de un di éster asimétrico del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxílico* [En línea]. [DF, México]: s.n., [Citado: 2001-05-03]. Disponible en World Wide Web: <http://www.impi.gob.mx/web/docs/patentes/indes_patentes.html>.
7. Budavari S. 5469. Lercanidipine. The Merck Index on CD-ROM version 12:1. Copyright 1996 by Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ. USA.
8. Vademécum Internacional. *Agentes bloqueadores de canales de calcio, dihidropiridinas* [En línea]. s.l. s.n., 2000. [Citado: 2001-06-21]. Disponible en World Wide Web: <<http://vademecum.medicom.es/>>.
9. PDR Online. *Nicardipina* [En línea]. s.l. s.n., 2000. [Citado: 2001-06-21]. Disponible en World Wide Web: <http://physician.pdr.nct/physician/static.htm?path_controlled/search.htm>.



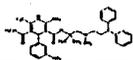
10. De Lorenzi E. Massolini G. Riboflavin binding proteins as chiral selectors in HPLC and CE. *Pharmaceutical science and technology today [Abstract] Pharm. Sci. Technol. Today* 1999; 2/9: 352-364.
11. Christians T. Holzgrabe U. Enantioseparation of dihydropyridine derivatives by means of neutral and negatively charged beta-cyclodextrin derivatives using capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 2000; 21/17: 3609-3617.
12. Lunn G. Schmuft N. *HPLC. Methods for pharmaceutical analysis. USA: John Wiley and sons INC, 1997: 87-90, 958-967.*
13. Quanyun A. Lawrence A. *Stability - Indicating HPLC methods for drug analysis. London England: Pharmaceutical Press, 1999: 279-280.*
14. Herbette LG. Vecchiarelli M. Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action. A molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1: S19-S24.
15. Van Zwieten PA. The pharmacological properties of lipophilic calcium antagonists. [Abstract] *Blood pressure.suppl.* 1998; 2: 5-9.
16. Mancía G. Omboni S. Zanchetti A. Clinical advantages of lipophilic dihydropyridines. [Abstract] *Blood pressure.suppl* 1998; 2: 23-26.
17. Leonardi A. Poggesi CT. Guarneri PA. Accomazzo MR. In vitro calcium antagonist activity of Lercanidipine and its enantiomers. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1: S10-18.
18. Corsini A. et al. Effect of the new calcium antagonist Lercanidipine and its enantiomers on the migration and proliferation of arterial myocytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1996; 28: 687-694.
19. Taddei C. Cilia A. Leonardi A. Testa R. Binding properties of (3H)lercanidipine. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology. CONFERENCE/MEETING: XVI World Congress of the International Society for Heart Research: Cardiovascular Biology and Medicine into the 21st Century* 1998; 30 (6) Junio: pA55.



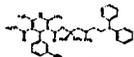
20. Cominacini L. Pasini A. Garbin U. Davoli A. Rigoni A. Tosetti M. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF- α on endothelial cells. [Abstract] *J. Hypertens* 1999 Dec; 17[12Pt2]: 1837-1841.
21. Lercanidipine hydrochloride. Rec-152375. *Drugs of the Future* 1995; 20/12: 1284-1285.
22. Van Zwieten PA. Attempts to improve the selectivity of calcium antagonistic drug. [Abstract] *Blood pressure.suppl* 1996; 5: 7-9.
23. Guarneri G. Angelico P. Ibba M. Poggesi E. Taddei C. Loenardi A. Pharmacological in vitro studies of the new 1,4-dihydropyridine calcium antagonist lercanidipine. *Araneimittel - Forschung* 1996; 46[1]: 15-24.
24. Lee R. Pfaffendorf M. Van Zwieten P A. Onset of action of several calcium antagonists in rat isolated mesenteric arteries. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1998; 357 (4 SUPPL): R71.
25. Lee R, Pfaffendorf M. Van Zwieten P A. Time course of the relaxant action of various calcium antagonists in rat isolated small mesenteric arteries. *British Journal of Pharmacology* 1998; 123 (PROC. SUPPL.) Marzo: 90P.
26. Cerbai E. Barbieri M. Mugelli A. Electrophysiologic study of lercanidipine and its enantiomers. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1: S1-S9.
27. Guarneri L. et. al. In vitro and in vivo vascular selectivity of lercanidipine and its enantiomers. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1: S25-S32.
28. Cargnoni A. Benigno M. Ferrari F. Pedersini P. Currello S. Pepi P. Effects of lercanidipine and its enantiomers on ischemia and reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1: S48-S62.
29. Rossoni G. Bernareggi M. Colonna V. Polvani G. Berti F. Lercanidipine protects the heart from low-flow ischemia damage and antagonizes the vasopressor activity of endothelin-1. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1: S41-S47.



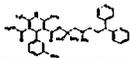
30. Angelico P. Guarneri L. Leonardi A. Testa R. Comparative "in vitro" studies on vasoselectivity of lercanidipine. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. CONFERENCE/MEETING: XVI WorldCongress of the International Society for Heart Research: Cardiovascular Biology and Medicine into the 21st Century. 1998; 30 (6) Junio: A193.
31. Kickenweiz E. Koppel H. Moosbrugger B. Gasser R. The rationale of using calcium antagonists in the treatment of ischaemic heart disease. [Abstract] *J. Clin. Basic Cardiol* 1999; 2/2: 181-186.
32. Boraso A. Bernocchi P. Benigno M. Pepi P. Ferrari F. Ceconi C. Time dependence of the cardioprotective effects of lercanidipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1: S69-S77.
33. Lercanidipine hydrochloride, Zanidip®. *Drugs of the Future* 1996; 21/12: 1272.
34. Corsini A. et al. The new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers affect major. [Abstract] *Blood pressure.suppl.* 1998; 2: 18-22.
35. Cerbai E. Sartiani L. Depaoli P. Mažucci R. Electrophysiologic effects of lercanidipine on repolarizing potassium currents. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 36 (5): 584-591.
36. Bernocchi P. Ceconi C. Cargnoni A. Pedersini P. Boraso A. Curello S. Effects of lercanidipine on Fesup 2sup +-induced mitochondrial lipid peroxidation. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1:S63-S68.
37. Sironi G. Montagna E. Greto L. Bianchi G. Leonardi A. Testa R. Antihypertensive effects of lercanidipine in experimental hypertensive rats and dogs. *Araneimittel - Forschung* 1996; 46[2]: 145-152.
38. Angelico P. Guarneri L. Leonardi A. Testa R. Vascular-selective effect of Lercanidipine and other 1,4-dihidropiridines in isolated rabbit tissues. *J. Pharm. Pharmacol* 1999; 51: 709-714.
39. Soma MR. et al. Effect of Lercanidipine and its [R]-enantiomer on atherosclerotic lesion induced in hypercholesterolemic rabbits. *British Journal of Pharmacology* 1998; 125: 1471-1476.



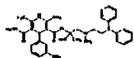
40. Sabbatini M. Leonardi A. Testa R. Vitaoli L. Amenta F. Effect of calcium anatonists of glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 775-779.
41. Bianchi G. Passoni A. Griffini PL. Effects of a new calcium antagonist, Rec 15/2375, on cardiac contractility of conscious rabbits. [Abstract] *Pharmacological research* 1989; Mar-Apr 21 (2): 193-200.
42. Testa R. Rimoldi O. Sironi G. Leonardi A. Malliani A. Hemodynamic effects and power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities induced by lercanidipine and its enantiomers in conscious dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997; 29/SUPPL. 1: S78-S85.
43. Sironi G. Colombo D. Greto L. Testa R. Leonardi A. Antihypertensive activity of lercanidipine and its enantiomers in animal models. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1: S33-S40.
44. Sironi G. Montagna E. Greto L. Leonardi A. Testa R. Haemodynamic effects of lercanidipine in anaesthetized open-chest dogs. *Araneimittel - Forschung* 1996; 46[3]: 256-261.
45. Barricelli M. Dolfini E. Farina P. Leoni B. Targa V. Vinaccia. Clinical pharmacokinetics of Lercanidipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 2: S1-S15.
46. Farina P. Targa G. Leoni B. Tajana A. Pharmacokinetics of lercanidipine in animals. I. Absorption, plasma concentrations, and excretion after administration of (sup 1sup 4C) lercanidipine to rats, mice, rabbits, and dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1: S86-S96.
47. Farina P. Targa G. Leoni B. Tajana A. Pharmacokinetics of lercanidipine in animals. II. Distribution to and elimination from organs and tissues after administration of (sup 1sup 4C) lercanidipine to rats and dogs: Whole-body autoradiography, biliary excretion and enterohepatic circulation and biotransformation in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 1: S97-S108
48. Van Zwieten PA. The influence of antihypertensive drug treatment on the prevention and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc. Res* 2000; 45/1: 82-91.



49. Rimoldi E. Lumina C. Giunta L. Moscatelli P. Gatto E. Evaluation of the efficacy and tolerability of two different formulations of lercanidipine versus placebo after once-daily administration in mild to moderate hypertensive patients. *Current therapeutic research* 1993; (2): 248-253 .
50. Acanfora D. et al. Acute dose-response, double-blind, placebo-controlled pilot study of lercanidipine in patients with angina pectoris. *Current therapeutic research*. 2000; 61 (5): 255-265.
51. Ninci MA. Magliocca R. Malliani A. Efficacy and tolerability of Lercanidipine in elderly vs patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 2: S40-S44.
52. Circo A. Active dose findings for Lercanidipine in a double-blind, placebo-controlled design in patients with mild to moderate hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 2: S21-S25.
53. Policicchio D. Magliocca R. Malliani A. Efficacy and tolerability of Lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release Nifedipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 2: S31-S35.
54. Fogari R. et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients : A double-blind, randomized, parallel-group study. *Current therapeutic research* 2000; 61 (12): 850-862.
55. De Giorgio La. Orlandini F. Malasoma P. Zappa A. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Current therapeutic research* 1999; 60 (10): 511-520.
56. Digiesi V. et al. Reactive oxygen species and antioxidant status in essential arterial hypertension during therapy with dihydropyridine calcium channel antagonist. [Abstract] *Clin ter* 2000; Jan-Feb 151[1]: 15-18.
57. Rengo F. Romis L. Activity of Lercanidipine in double-blind comparison with Nitredipine in combination treatment so patients with resistant essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 2: S54-S58.



58. Morisco C. Trimarco B. Efficacy and tolerability of Lercanidipine in comparison to and in combination with Atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 2: S26-S30.
59. Barbagallo SG. Putignano L. Calcara L. Barbagallo M. Efficacy and Tolerability of Lercanidipine vs Captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 2: S36-S39.
60. Leonetti G. Ciambellotti F. Sala L. Ninci M A. Lercanidipine, long acting calcium-channel blockers: Results of clinical trials in hypertension. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1998; 30 (6) Junio: A66.
61. Barrios V. Esteras A. Moreno A. Prieto L. Herranz I. Puras A. Efficacy and tolerability of Lercanidipine in daily clinical practice. ELYPSE study. *American Journal of Hypertension* 2000; 13 (4 Part 2) Abril: 121A .
62. Specchia G. Saccaggi SP. Ghezzi. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: A review of six randomized clinical trials. *Current Therapeutic Research* 2001; 62 (1) Enero: 3-15.
63. Notarbartolo A. Rengo F. Scafidi V. Acanfora D. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and apolipoprotein profile of patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Current therapeutic research* 1999; 60 (4): 228-236.
64. Cafiero M. Giasi M. Long-term [12-month] treatment with Lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 2: S45-S49.
65. Omboni S. Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory bloodpressure measurements. Multicentre Study Investigators. [Abstract] *J. Hypertens.* 1998; Dec 16[12Pt1]: 1831-1838.
66. Ambrosini E. Circo A. Activity of Lercanidipine administered in single and repeat doses once daily as monitored over 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1997; 29/SUPPL. 2: S16-S20.

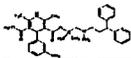


67. Krzesinski JM. Pharma-clinics. Drug of the month. Lercanidipine [Zanidip]. [Abstract] Rev Med Liege 1999; Oct 54 [10]: 832-834.
68. Krzesinski JM. Lercanidipine (Zanidip®). [Abstract]. Rev. Med. Liege 1999; 54/10: 832-834.
69. Paterna S. Licata A. Arnone S. Cottone C. Corrao S. Licata G. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for several essential hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol 1997; 29/SUPPL. 2: S50-S53.
70. McClellan KJ. Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. Drugs 2000; Nov 60[5]: 1123 - 1140.

OTRAS REFERENCIAS.

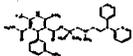
Las siguientes referencias no fueron consultadas debido al idioma o bien no se recupero el artículo completo.

71. Gensthaller BM. 24 h blood pressure lowering with Lercanidipine. Pharm. Ztg 2000; SEP (30): 145/39.
72. Pancera P. Presciuttini B. Covi G. Lechi A. A month's lercanidipine therapy improves spontaneous baroreceptor sensitivity. European Journal of Clinical Investigation 1999; 29 (SUPPL. 1 April): 13.
73. A series of asymmetric 4-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates characterized by presence of a 3,3-diphenylpropylamino moiety in one of the ester groups were synthesized.
74. Oslet J. Masereel B. A survey of some new drugs. J. Pharm. Belg 2000; 55/1: 1-29.
75. Leonardi A. et al. Asymmetric N-[3,3-diphenylpropyl]aminoalkyl esters of 4-aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acids with antihypertensive activity. European journal of medicinal chemistry 1998, 33[5]: 399-420.



LERCANIDIPINA.

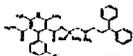
76. Gasser R. Koppel H. Klein W. Calcium antagonists of the third generation in the treatment of hypertension; Lercanidipine. *J. Hypertens* 1999; 17 (34-43).
77. Bobbio M. Dogliani S. Previti A. Trevi GP. Cardiovascular drug prescription for unapproved indications. *G. Ital. Cardiol* 1999; 29/12: (1406-1412).
78. Cominacini L. Pasini A. Garbin U. Davoli A. Rigoni A. Tosetti M. Comparative effects of different dihydropyridines on the intracellular production of reactive oxygen species in endothelial cells. *Journal of Hypertension* 2000; 18 (Suppl. 4): S202.
79. Van der Lee R. Kam KL. Pfaffendorf M. Van Zwieten PA. Differential time course of the vasodilator action of various calcium antagonists. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 607-612.
80. Donetti E. Comparato C. Paoletti R. Fumagalli R. Catapano A L. Soma M R. Effect of racemate and R(-) enantiomer of the calcium antagonist lercanidipine on neointimal hyperplasia induced in hypercholesterolemic rabbit carotids. *European Journal of Clinical Investigation* 1997; 27 (SUPPL. 1): A4.
81. Cavallini A. Terzi G. Effects of antihypertensive therapy with Lercanidipine and Verapamil on cardiac electrical activity in patients with hypertension : A randomized, double-blind pilot study. *Current therapeutic research* 2000; 61 (7): 477-487.
82. Grassi G. Stella M L. Vailati S. Seravalle G. Ciampa M. Mancina G. Effects of lercanidipine on forearm and calf vascular structural changes in hypertension. *American Journal of Hypertension* 2000; 13 (4 Part 2) April: 137A-138A .
83. Barbagallo M. Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin. Exp. Res* 2000; 12/5: 375-379.
84. Rimoldi E. Lumina C. Segà R. Libretti A. Efficacy and tolerability of lercanidipine once a day versus placebo in mild to moderate arterial hypertension. *Acta therapeutica* 1994; 20 (1-2): 23-31.
85. Farina P. Targa G. Tajana. A. Leoni B. Enantiomeric LC determination of Lercanidipine super®, in plasma. 5th International Symposium on Chiral Discrimination 9431086 Stockholm (Sweden) 1994; Sep: 25-28.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LERCANIDIPINA.

86. Herbette LG. Vecchiarelli M. Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Update molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. Blood pressure. suppl 1998; 2: 10-17.
87. Lercanidipine (Lerdip®) calcium antagonist Geneesmiddelenbulletin (GENEESMIDDELENBULLETIN) (Netherlands) 1997; 31/12: 140.
88. Van Zwieten PA. Ruilope L. Zanchetti A. Lercanidipine (Rec 15/2375) : A novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension. Cardiovascular drug reviews 1997; 15 (3): 187-219.
89. Lercanidipine hydrochloride. Drugs Future 1997; 22/12: 1385.
90. Canavesi M. Bellosta S. Bernardhi E. Leonardi A. Fumagalli R. Bernini F. Lercanidipine inhibition of cholesterol esterification in macrophages: An effect unrelated to calcium antagonism and dependent on molecule lipophilicity. 8th International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism 9825028 Florence (Italy) 1998; 30 May - 3 Jun.
91. Fessler B. Lercanidipine, a new calcium antagonist with high tolerability. Dtsch. Apoth. Ztg 2000; Sep 140/39: 64-65.
92. Lercanidipine: a new calcium-channel blocker [Abstract] MeReC Bulletin 1998; 9(4):16.
93. Van Zwieten PA. Ruilope L. Zanchetti A. Lipophilic dihydropyridines: a new generation of calcium channel blockers Blood pressure 1998; 7 (SUP2): 26.
94. Scheen AJ. New advances in drug therapy Rev. Med. Liege 1999; 54/9: 725-734.
95. Scheen AJ. New advances in drug therapy in the year 2000 Rev. Med. Liege 2000; 55/9: 852-861.
96. Brunner U. Gensthaler BM. New at the market: Esomeprazole, lercanidipine and trastuzumab. Pharm. Ztg 2000; Nov 145/44: 37-40.
97. New drugs in year 2000 Dtsch. Apoth. Ztg 2000; Dec 140/51-52 SUPPL: 12-24.
98. New Napp Calcium Channel Blocker Pharmaceutical Journal. 1998; Jan 260: 115.



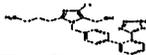
LERCANIDIPINA.

99. Cesarone MR. et al. Pressure and microcirculatory effects of treatment with Lercanidipine in hypertensive patients and in vascular patients with hypertension. *Angiology* 2000; 51 [8pt2]: S53-S63.
100. Bernhard M. Report from France. *Pharm. Ind* 2000; 62/6: 429-432.
101. Jorgensen A. Report to the Danish national board of adverse drug reactions. *Ugeskr. Laeg* 2000; Aug 162/32: 4290-4292.
102. Report to the Danish National Board of Adverse Drug Reactions. *Ugeskr. Laeg.* 2000; Sep 162/39: 5240-5241.
103. Jensen K. Report to the Danish national board of adverse drug reactions. *Ugeskr. Laeg* 2000; Nov 162/48: 6574-6575.
104. Christophersen A.-B.J. Angelo HR. Christensen HR. Report to the Danish national board of adverse drug reactions. *Ugeskr. Laeg* 2001; Jan 163/4: 465-467.
105. Enrico F. Marrazzo E. Ferraro L. Mondo L. S.I.F.O. multicenter research on pharmacological news and general practice information sources. [Abstract] *G. Ital. Farm. Clin* 1999; 13/3: 129-134.
106. Van Zwieten P A. Hansson L. Epstein M. Slowly acting calcium antagonists and their merits. *Blood Pressure* 1997; 6 (2): 78-80.
107. Van Der LR. Pfaffendorf M. Van Zwieten P. The differential time courses of the vasodilator effects of various 1,4-dihydropyridines in isolated human small arteries are correlated to their lipophilicity. [Abstract] *Journal of hypertension* 2000; 18 (11): 1677-1682.
108. Auer J. Eber B. The role of dihydropyridine type calcium channel blockers in general practice. *J. Hypertonic* 1999; 3/3: 13-20.



ANEXO III.

(Monografía de Losartan)



INFORMACIÓN QUÍMICA.

1. Síntesis.

Se localizaron cuatro métodos de síntesis de Losartan, el cual se encuentra en dos formas polimórficas: Losartan I y Losartan II, ambos fueron caracterizados por medio de las técnicas de calorimetría diferencial, difracción de rayos X, Infrarrojo (FTIR) y resonancia magnética nuclear (NMR).^{1,2}

1.1 Caracterización.

Las propiedades fisicoquímicas de Losartan se muestran a continuación:

Propiedades fisicoquímicas.^{1,2,3,4}

- *Aspecto:* Sólido amarillo ligero.
- *Punto de fusión:* 183.5 - 184.5 con degradación.
- *pKa:* 5 - 6
- *Fórmula condensada:* $C_{22}H_{23}ClN_6O$.
- *Composición química:* C 62.48%, H 5.48%, Cl 8.38%, N 19.87%, O 3.78%.
- *Peso molecular (g/mol):* 422.92
- *Solubilidad:* Soluble en agua, alcoholes y ligeramente soluble en solventes orgánicos como acetonitrilo y metil etil cetona.
- *Espectro IR, RMN.* Se reportaron para cada uno de los polimorfos^{1,2}.



1.2 Metodología analítica.

Determinación de Losartan y E -3174 (metabolito de Losartan), en orina y plasma de humanos.

Columna:	Ultremex CN (250mm * 4.6mm, 5 μ).
Velocidad de flujo:	1 mL/min.
Fase móvil:	Acetonitrilo : Buffer fosfatos (23% :77%).
Temperatura:	Ambiente.
Detección uv:	254nm.
Límite de cuantificación:	5ng/mL para ambos compuestos
Recobro:	98% Losartan, 88% E -3174. ¹

1.3 Formas farmacéuticas.

El principio activo puede ser administrado oralmente en formas farmacéuticas sólidas como tabletas, cápsulas o en formas farmacéuticas líquidas como elixir, jarabe y suspensiones, además parenteralmente en soluciones estériles.

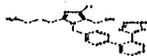
Las cápsulas pueden contener como excipientes lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, éstos excipientes pueden utilizarse también en tabletas comprimidas, ambas (tabletas y cápsulas), pueden fabricarse en productos de liberación modificada, las tabletas pueden contener recubrimientos para proteger al principio activo de la atmósfera y recubrimiento entérico.



LOSARTAN.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral contiene como excipientes agua, un aceite conveniente, solución acuosa salina o dextrosa, glicoles o polietilenglicoles además de un agente edulcorante y saborizante; para soluciones parenterales se utilizan sales del principio activo solubles en agua (Losartan potásico), y si es necesario soluciones buffer y un agente estabilizante, además de un conservador.

Usualmente el principio activo puede administrarse de 1 a 500mg por día, ordinariamente de 1 a 100mg por día en una o más aplicaciones es suficiente para obtener los resultados deseados.^{1,2,4}



INFORMACIÓN MÉDICA.

2. Propiedades Farmacodinámicas Farmacológicas.

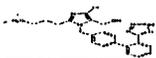
2.1 Mecanismo de acción.

La acción primaria de la enzima angiotensina II (AII), es la vasoconstricción y la retención de sodio y agua, lo cual incrementa la presión sanguínea (BP) y la hipertrofia de células cardíacas y vasculares. Existen dos tipos de receptores para AII, el receptor angiotensina subtipo 1 (AT_1) y subtipo 2 (AT_2), de los cuales AT_1 es el responsable de mediar los efectos cardiovasculares y renales de AII; la inapropiada activación del sistema renina - angiotensina (RAS) en tejidos, y cualquier daño directo como infarto al miocardio u otro mecanismo relacionado a la edad, puede conducir a alteraciones adversas en la estructura y función del tejido cardíaco y vasos sanguíneos.^{6,7}

Losartan es un antagonista selectivo de la angiotensina en el receptor AT_1 , provee un bloqueo más específico y completo de la acción de la angiotensina II. Por metabolismo Losartan es transformado en un metabolito activo E - 3174, el cual es 15 a 20 veces más potente en los receptores AT_1 .^{8,9}

2.2 Propiedades farmacodinámicas.

Losartan potásico, se enlaza alta y específicamente a los receptores AT_1 y es 10 000 veces más selectivo para AT_1 que para AT_2 .¹⁰



2.2.1 Sitio de acción *In Vitro e In Vivo*.

En ratas Losartan potásico (10mg/kg/día), redujo significativamente la densidad de los receptores AT₁ en el hígado, riñón y corteza adrenal, sitios del receptor AT₁¹¹, pero no en la medula adrenal donde los receptores AT₂ predominan¹². El fármaco inhibe el sitio específico de enlace AII con un IC₅₀ (concentración que inhibe el 50% de enlace) de 1 a 2.*10⁻⁸ mol/L en microsoma cortical adrenal de rata y células aorticas de músculo liso, y su metabolito E - 3174 mostró 10 a 15 veces más afinidad por el receptor AT₁, con un valor de IC₅₀ de 1.1 *10⁻⁹ moles /L en células aorticas de músculo liso^{13,14}.

En concentraciones > 10⁻⁵ moles /L, Losartan potásico no mostró afinidad por ningún otro receptor de tejido en rata. En enlace de Losartan potásico al receptor AT₁ es saturable, reversible y competitivo¹⁵. En concentraciones de 10⁻⁸ a 10⁻⁷ moles /L causa cambio paralelo en la respuesta contráctil - concentración o curva respuesta - presión para AII.

E -3174 en contraste con Losartan potásico es un antagonista no competitivo, causando un cambio no paralelo. Las diferencias en el efecto de Losartan potásico y E - 3174 se muestran mediante sus DE₃₀ en la tabla I.

TABLA I. DE₃₀ via intravenosa para disminuir la presión arterial¹⁶.

	Losartan potásico.	Metabolito E - 3174
DE ₃₀ (mg/kg)	0.78	0.04

DE₃₀ = Dosis para disminuir la presión arterial en 30 mmHg.



2.2.2 Efectos en voluntarios sanos.

Una sola dosis de 20 a 100 mg de Losartan potásico bloquea la respuesta vasoconstrictora de AI y AII exógeno, en contraste Enalapril 10 mg fue efectivo solo contra AI^{17,18}. De forma similar, la respuesta de presión de AI y AII exógeno fue inhibida por más del 95 % de manera dosis - relativa por una y múltiples dosis de Losartan potásico de 10 a 120 mg, con dosis de 40 mg y más altas el efecto persistió al menos por 24 horas.^{19,20}

2.2.3 Efecto sobre el sistema renina angiotensina (RAS).

El efecto de Losartan potásico sobre el sistema RAS, fue consistente con la inhibición de la actividad AII. En voluntarios sanos en dosis únicas o múltiples ≤ 100 mg, incremento la actividad de la renina, y los niveles de AII en plasma, pero produjo efectos inconsistentes sobre los niveles de Aldosterona, comparando con placebo.^{19,21,22,23}

2.2.4 Efectos hemodinámicos y cardiovasculares.

Losartan potásico disminuye la presión diastólica y sistólica en pacientes con hipertensión esencial. En comparación con un placebo en pacientes hipertensos se obtuvo una respuesta de 60% con una dosis de 50 mg y 72% con una dosis de 100 mg.

Resultados de un monitoreo de 14 pacientes ambulatorios a los cuales se les administró Losartan potásico 50 a 100 mg por 12 semanas demostraron una disminución en la presión diastólica de 8 mmHg durante el día y 6.8 mmHg durante la noche,²⁴ sin efecto sobre el ritmo cardíaco en voluntarios sanos y pacientes hipertensos.^{22,23,24}



Los efectos de disminución de presión sanguínea de una dosis de 50 mg de Losartan potásico ó 50 mg de Captopril y en combinación de ambos fármacos fueron similares en voluntarios normotensivos con niveles bajos de sodio.²⁵ En pacientes hipertensos que recibieron tiazidas, el inicio de acción de una sola dosis de Losartan potásico 50 mg fue lento en comparación con 25 mg de Captopril.²⁶

El rendimiento cardíaco, la fracción expulsada del ventrículo izquierdo, el volumen de circulación sanguínea remanente sin cambio y la resistencia vascular periférica, disminuyeron en 10 pacientes japoneses tratados con 50 a 100 mg de Losartan potásico.²⁷

2.2.5 Efectos sobre hemodinámica y función renal.

La función renal es preservada durante la administración de Losartan potásico, la velocidad de filtración glomerular, fluido sanguíneo glomerular, volumen urinario y otros parámetros renales se mantuvieron sin cambio en voluntarios sanos en los cuales se administró una dosis de 100mg,²¹ y en pacientes con hipertensión administrando una dosis por día por 7 días durante un año.^{27,29,30}

En pacientes con insuficiencia renal, el aclaramiento de creatinina se afectó durante la terapia con Losartan por 1 a 2 semanas^{31,32}, la excreción urinaria de electrolitos (incluyendo sodio y potasio), en voluntarios sanos con dieta baja en sales fue incrementado²¹ o inalterado²³. No se reportó hipercalemia en ensayos clínicos.



2.2.6 Efectos sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

En pacientes con hipertensión, el desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo amplía el riesgo de daño en el órgano blanco, lo cual está asociado a la morbilidad.

Losartan potásico administrado de 50 a 100 mg / día en 15 pacientes por 12 semanas, redujo la masa del ventrículo izquierdo de 196 a 191.5g y produjo una pequeña disminución (0.2mm.), en el espesor septal intra ventricular y el espesor posterior de la pared.³³

En otros estudios en modelos animales, Losartan potásico mostró prevención o regresión de la hipertrofia cardíaca cuando el fármaco se administró en dosis de 0.5 a 40 mg / Kg / día por 2 a 16 semanas.

2.2.7 Efectos metabólicos y neuroendocrinos.

En pacientes con hipertensión leve después del tratamiento con Losartan potásico por 4 semanas, los niveles de lípidos y lipoproteínas (colesterol total), lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol y triglicéridos, permanecieron sin cambios, en contraste en un grupo de 8 pacientes incluyendo 4 pacientes con diabetes tipo II, los niveles de colesterol en suero disminuyeron 18% y el nivel de colesterol LDL en 28%.³⁷

Los niveles de colesterol total fueron reducidos en 8.8% en pacientes con síndrome nefrótico, quienes recibieron una dosis de Losartan potásico de 50 a 100mg por día durante un mes.³⁸



En un pequeño estudio piloto Losartan potásico mostró una mejora en la sensibilidad a la insulina y disminuyó en un 40% los niveles de Norepinefrina en plasma en pacientes con hipertensión severa.³⁹

En estudios In Vitro Losartan potásico 100nmol/L estimula la liberación de prostaglandina I₂ en vena humana durante la exposición a angiotensina II, sin embargo no alteró la síntesis de prostaglandina renal o extra renal en mujeres hipertensivas post menopausicas.⁴⁰

2.2.8 Otros efectos.

Losartan potásico previene el desarrollo de infarto cerebrovascular y lesión fibrinoide cardiovascular y renovascular en ratas espontáneamente hipertensivas,^{34,35} redujo la fibra colágeno contenida y de esta forma la fibrosis miocárdial³⁶.

2.3 Propiedades farmacocinéticas.

2.3.1 Absorción.

La biodisponibilidad oral de Losartan potásico es aproximadamente 33%⁴¹, debido al metabolismo del primer paso, no es afectado por alimentos⁴², la C_{máx} de este fármaco es dosis – proporcional dentro del rango de 25 a 200 mg⁴³. El tiempo para alcanzar la C_{máx} es de 1 hora aproximadamente para Losartan potásico y de 3 a 4 horas para su metabolito E-3174, el ABC de la concentración plasmática vs tiempo es aproximadamente de 4 a 8 veces más grande para E-3174 que para Losartan potásico, múltiples dosis (más de 6 semanas) no alteran significativamente la farmacocinética de Losartan potásico o de su metabolito.^{41,43}



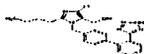
2.3.2 Distribución.

Losartan potásico fue indetectable en plasma 10 horas post -dosis, mientras que E - 3174 fue medido a las 24 horas ⁴³. La concentración plasmática de E -3174 en voluntarios adultos se correlaciona más con el efecto del bloqueo de AT₁ que Losartan potásico. La inhibición de los efectos de AII fue dosis - dependiente en el rango de 40 a 120mg.²⁰

Ambos compuestos se enlazan > 98% a proteínas plasmáticas (98.7% Losartan potásico vs 99.8% para E -3174).⁴⁴ El volumen de distribución es de 34L para Losartan potásico y 12 L para E - 3174.^{41,42} En ratas Losartan potásico cruza la barrera cerebro - sanguínea después de una dosis IV. de 3mg/Kg. ⁴⁵ pero, no presenta importancia clínica, después de una dosis de 10mg/Kg. o múltiples dosis de 3mg/Kg. por 3 días vía oral.^{46,47}

2.3.3 Metabolismo.

Pruebas en ratas mostraron un efecto significativo de primer paso para Losartan potásico, indicando la formación de E -3174 en el lumen intestinal ⁴⁶, aproximadamente 14% de la dosis (8% presistémica, 6% sistémica), es transformada en el metabolito E - 3174 y en varios metabolitos inactivos. En un pequeño porcentaje de individuos (< 1%), las enzimas necesarias para el metabolismo de E -3174 fueron deficientes.⁴²



2.3.4 Eliminación.

La vida media terminal de eliminación ($t_{1/2 \beta}$) es extensa para E -3174 (aproximadamente 4 horas en japoneses y 6 horas en individuos occidentales), que Losartan potásico (aproximadamente 2 horas). El aclaramiento renal fue de 4.3 a 5.6 L/h, para Losartan potásico y aproximadamente 1.5 L/h para el metabolito.^{41,43}

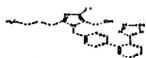
Aproximadamente el 35% de la dosis oral radio etiquetada es recobrada en la orina y 65% en heces, menos del 5% de Losartan potásico es excretado sin cambio en pacientes con función renal normal.⁴²

El aclaramiento de Losartan potásico y de E -3174 disminuyó significativamente en el grupo con un alto grado de disfunción renal, sin embargo, el ABC no cambio.⁴⁸ En la tabla II se resumen los parámetros farmacocinéticos de Losartan y su metabolito E - 3174.

TABLA II. Parámetros farmacocinéticos de Losartan y E - 3174.

Parámetro	Losartan Potásico		E - 3174	
	Occidentales ⁴¹	Japoneses ⁴³	Occidentales ⁴¹	Japoneses ⁴³
C máx (µg/mL)	0.29	0.19	0.25	0.46
t máx (h)	1.0	1.3	4.1	3.0
ABC 0-∞ (µg/L *h)	0.48	0.35	1.9	2.65
t _{1/2β} (h)	2.1	1.7	6.4	3.75
Ae (% de dosis)	4.2	3.2	6.1	6.9
CL _R (L/h)	4.3	5.6	1.6	1.5

C máx.= Concentración máxima plasmática. t máx = tiempo para alcanzar C máx. ABC = área bajo la curva concentración plasmática vs tiempo de cero a infinito. t_{1/2β} = vida media de eliminación terminal. Ae = Fracción excretada en la orina. CL_R = aclaramiento renal.

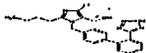


3.0 Eficacia clínica.

La eficacia de Losartan potásico fue medida por el cambio absoluto de la línea basal de la presión diastólica y sistólica. Los resultados de la eficacia clínica y la comparación de éste con otros fármacos se muestran en la tabla III.

TABLA III. Eficacia de Losartan potásico en estudios comparativos con otros fármacos antihipertensivos en pacientes con hipertensión de leve a moderada.

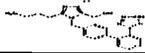
Severidad de la enfermedad	Dosis / día (mg)	Disminución de la presión sistólica / diastólica (mmHg)	Pacientes con respuesta (%)	Eficacia comparativa
Hipertensión leve a moderada ⁴⁹	Losartan 50.	9.2/5.2	41	Losartan todos >
	Losartan 100.	9.9 / 6.4	54	Placebo.
	Losartan 50 * 2.	13.2 / 8.5	47	
	Placebo.	0.0 / 0.2	10	
Presión diastólica aumentada > 95 mmHg. ⁵⁰	Losartan 50.	12.0 / 10.3		Losartan todos ≅
	Losartan 100.	17.5 / 11.9		Enalapril >
	Losartan 150	18.9 / 10.8		Placebo
	Enalapril 10	15.3 / 10.3		
	Placebo.	10.0/3.6		
Hipertensión Leve (76%) a moderada (24%) ⁵¹	Losartan 10.	7.6 / 7.9		Losartan 50 ≅
	Losartan 25.	7.8 / 6.8		Enalapril >
	Losartan 50	13.0 / 10.1		placebo.
	Losartan 100	8.9 / 9.9		
	Losartan 150	10.5 / 9.7		
	Placebo.	3.8 / 5.6		



<i>Hipertensión de leve a moderada.</i> ⁵²	Losartan 50	10.6 / 8.4	51	Losartan ≅
	Enalapril 20	12.9 / 10.6	59	Enalapril.
<i>Hipertensión leve (67%) a moderada (33%).</i> ⁵³	Losartan 50 – 100	9.1 / 9.1	50	Losartan >
	Captopril 50 - 100	7.5 / 5.7	29	Captopril.
<i>Hipertensión leve (66%) moderada (34%).</i> ⁵⁴	Losartan 50 – 100	12.2 / 8.3	50	Losartan ≅
	Atenolol 50 - 100	11.3 / 10.1	65	Atenolol.
<i>Hipertensión leve (73%) moderada (27%) en pacientes ancianos.</i> ⁵⁵	Losartan 50 – 100	17.2 / 13.2	69	Losartan ≅
	Felodipina liberación extendida 5 – 10.	19.0 / 14.0	76	Felodipina ER.
<i>Hipertensión leve (73%) moderada (27%) en pacientes ancianos.</i> ⁵⁵	Losartan 50 – 100	17.2 / 13.2	69	Losartan ≅
	Felodipina liberación extendida 5 – 10.	19.0 / 14.0	76	Felodipina ER.

3.1 Eficacia a largo tiempo.

En ensayos no comparativos, el efecto antihipertensivo de Losartan potásico a largo tiempo fue evaluado; el 70.7% del grupo con monoterapia de Losartan potásico en dosis de 25 a 100 mg y 86.7 % que además recibieron diurético tiazídico, mostraron una disminución similar en la presión sanguínea al término de 52 semanas.⁵⁷



4.0 Poblaciones especiales.

Pacientes de 65 años o más mostraron una reducción en la presión diastólica con Losartan potásico en comparación con Enalapril (12.7 vs 8.7 mmHg), pero el porcentaje de pacientes con respuesta fue similar.

Pacientes de color mostraron una disminución en la presión diastólica ligera pero significativamente grande con Losartan en comparación con Enalapril (10 vs 8 mmHg).⁵²

La experiencia con Losartan potásico es limitada en otros grupos especiales como diabéticos tipo II, en un pequeño ensayo con 8 pacientes (4 con diabetes tipo II), Losartan potásico fue efectivo en un periodo de 12 semanas.³⁷

Por otra parte, en pacientes con cirrosis alcohólica de leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de Losartan potásico y E-3174 se incrementó 5 y 1.7 veces respectivamente, la biodisponibilidad oral fue doble y el aclaramiento plasmático total se redujo a la mitad, por lo que se requiere ajuste de dosis para esta población.⁴²



5.0 Perfil de tolerabilidad.

La dosis, edad, género o raza, no reportaron influencia sobre el perfil de tolerabilidad de Losartan potásico.^{49,58} Los efectos adversos de Losartan potásico se muestran en la tabla IV.

TABLA IV.⁵⁸ Efectos adversos de Losartan Potásico, Losartan - Hidroclorotiazida.

Efectos Adversos.	Losartan	Losartan - Hidroclorotiazida	Placebo
	Pacientes que presentaron el efecto adverso (%)		
<i>Cualquier efecto adverso.</i>	48	45	52
<i>Cualquiera relacionado al fármaco.</i>	15	14	15
<i>Dolor de cabeza.</i>	14	8	18
<i>Infección en tracto respiratorio.</i>	5	5	4
<i>Mareo.</i>	3	5	2
<i>Tos.</i>	3	2	2
<i>Astenia / Fatiga.</i>	4	4	5



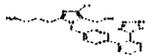
6.0 Dosis y administración.

La dosis eficaz en pacientes con hipertensión esencial es de 50 a 100 mg por día de Losartan potásico, mientras que en pacientes con debilidad hepática o disminución del volumen, y otros riesgos de hipotensión es de 25 mg por día; En pacientes que no responden completamente a la terapia inicial de Losartan potásico, se utiliza una combinación de éste con 12.5 mg de Hidroclorotiazida. En pacientes ancianos no es necesario el ajuste de dosis inicial, aun con debilidad renal o bajo diálisis.⁴²

Losartan potásico puede darse con o sin alimentos y en combinación con otros agentes antihipertensivos.⁴² El fármaco no es recomendado para el inicio de la terapia en pacientes con hipertensos con debilidad hepática o en pacientes con aclaramiento renal \leq 1.8 L/h (30mL/min.), a los cuales se debe administrar diuréticos del asa como la Hidroclorotiazida.⁵⁹

6.1 Losartan en combinación con Hidroclorotiazida.

La combinación de Losartan con Hidroclorotiazida, produce una larga reducción de la presión sanguínea en comparación con cualquier otro fármaco solo, en estudios clínicos no comparativos en 12 semanas, aproximadamente el 30% de los pacientes con hipertensión severa pueden ser controlados mediante esta combinación, en comparación con el tratamiento que normalmente llevan (adición de β -bloqueadores y / o bloqueadores de canales de Ca^{2+}) para controlar la presión sanguínea.^{58,59}



REFERENCIAS.

1. Heistch. Holger, Wiemer. *1-(p-thienylbenzyl)imidazoles as agonist of angiotensin (1-7) receptors, processes for their preparation, their use, and pharmaceutical preparations comprising them* [En línea]. [USA]; s.n., [Citado: 2001-07-02]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.uspto.gov/patft/index.html>>
2. Campbell, J. Gordon, C. *Polymorphs of Losartan and the process for the preparation of form II of Losartan* [En línea]. [USA]; s.n., [Citado: 2001-07-02]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.uspto.gov/patft/index.html>>
3. Losartan. The Merck Index CD-ROM Version 12:1. Copyright © 1996 by Merck and Co, Inc, Withehouse Station, NJ,USA.
4. PDR Online *Losartan* [En línea]. [USA]; s.n., [Citado: 2001-06-26]. Disponible en World Wide Web: <<http://physician.pdr.net/physician/static.htm?path=controlled/search.htm>>
5. Annette M. et al. Desing and synthesis of potent, selective, and orally active fluorine – containing renin inhibitors. *J.Med. Chem* 1992; 35: 2-14.
6. Burrel L. Johnson C. Angiotensin II receptor anatagonists: potential in elderly patients with cardiovascular disease. *Drugs Anging* 1998; 10: 421-34
7. Gibbons G. The pathophysiology of hypertension: the importance of angiotensin II in cardiovascular remodeling. *Am. J hypertens* 1998; 11: 177S-181S.
8. Guidelines Subcommitte of trhc WHO-ISH. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183
9. Cushman W. The clinical significance of systolic hypertension. *Am.J Hypertens* 1998; 11: 182S-185S.
10. Chiu A. et al. Angiotensin II receptor subtypes and their selective nonpeptide ligands. *Receptor* 1990-91; 1: 33-40.
11. Furuta H. Guo D. Inagami T. Molecular cloning and sequencing of the gene encoding human angiotensin II type I receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183 (1): 8-13



12. Regitz - Zagrosek V. et al. Modulation of Ang II receptors by chronic treatment with cyclosporin A, and ACE - inhibitor and AT1 - blocker in rats [Abstract]. *Eur Heart J* 1996; 16 Abstract Suppl: 182
13. Chiu A. et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. VII. Cellular and biochemical pharmacology of DuP 735, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 11: 155-162
14. Sachinidis A. et al. EXP3174, a metabolite of Losartan (MK 954, DuP 753) is more potent than Losartan in blocking the angiotensin II-induced responses in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1993; 11: 155-162
15. Chiu A. et al. [3H] DuP 753, a highly potent and specific radioligand for angiotensin II - 1 receptor subtype. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172: 1195-1202
16. Wong P. et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. IX. Antihypertensive activity in rats of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 726-732
17. Cockcroft J. et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibition with angiotensin II receptor antagonism in the human forearm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 579-584
18. Goldberg M. et al. Differential effects of oral Losartan and enalapril on local venous and systemic pressor responses to angiotensin I and II in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59 (1): 72-82
19. Christen Y. Waechter B. Nussberger J. Dose - response relationships following oral administration of DuP 753 to normal humans. *Am J Hypertens* 1991; Suppl 4: 350S-353S.
20. Munafo A. et al. Drug concentration response relationship in normal volunteers after oral administration of Losartan, an angiotensin II receptor antagonist. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 513-521
21. Burnier M. et al. Salt - dependent renal effects of an angiotensin II antagonism in healthy subjects. *Hypertension* 1993; 22: 339-347



22. Goldberg M. et al. Effects of Losartan on blood pressure, plasma renin activity, and angiotensin II in volunteers. *Hypertension* 1993; 21: 704-713
23. Doing J. MacFadyen R. Sweet C. Dose - ranging study of the angiotensin type I receptor antagonist Losartan (DuP753/MK954), in salt - deplete normal man. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 732-738
24. Stapf M. et al. Evaluation of the antihypertensive efficacy of Losartan, an angiotensin II antagonist, compared to captopril using 24h ABPM. Seventh European Meeting on Hypertension [Abstract] 1995: 183.
25. Azizi M. et al. Additive effects of combined angiotensin - converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium - depleted normotensives. *Circulation* 1995; 92: 825-834
26. Goldberg M. et al. First - dose effects of Losartan vs captopril in thiazide - treated hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther* In press [Abstract].
27. Otsuka T. Tsukiyama H. Hemodynamic effects of MK-954 (Losartan potassium), an angiotensin II receptor antagonist, in patients with essential hypertension [in Japanese]. *Rinsho Iyaku* 1995; 11 (1): 165-174
28. Cody R. et al. The long term systemic and ventricular hemodynamic response to Losartan in comparable to enalapril, in pressure overload ventricular dysfunction [Abstract] *Clin Res* 1994; 42: 351A
29. Tsunoda K. et al. Hypotensive effect of Losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 28-32
30. Chan J. et al. Antihypertensive and anti - albuminuric effects of Losartan potassium and felodipine - ER in Chinese elderly hypertensive patients with or without NIDDM. [Abstract] *Am J Nephrol* In press.
31. Shaw W. et al. Safety and antihypertensive effects of Losartan (MK-954; DUP 753) a new angiotensin II receptor antagonist, in patients with hypertension and renal disease [Abstract] *Clin pharmacol Ther* 1993; 53: 140
32. Shaw W. Snavelly D. Safety and efficacy of Losartan (DuP 753, MK 954) in hypertensive patients with renal impairment [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 567.



33. Himmelman A. et al. Atenolol vs Losartan in hypertension - focus on left ventricular morphology [Abstract] *J Hypertens* 1994; Suppl 12: S 98
34. Fornes P. et al. Losartan's protective effects in stroke - prone spontaneously hypertensive rats persist durably after treatment withdrawal. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 305-313
35. Camargo M. Von Lutterotti N. Campbell Jr. Control of blood pressure and end - organ damage in maturing salt - loaded stroke - prone spontaneously hypertensive rats by oral angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 1993; 11: 31-40
36. Nicoletti A. Heudes D. Hinglais N. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 26: 101-111
37. Sami H. Laurel C. Anderson P. Effects of Losartan treatment in hypertensive patients [Abstract] *J Invest Med* 1995; 43 Suppl 1: 199 A
38. De Zeeuw D. Gansevoort R. Dullaart R. Angiotensin II antagonism improves the lipoprotein profile in patients with nephrotic syndrome. *J Hypertens* 1995; 13 Suppl J: S53-S58
39. Moan A. Risanger T. Eide I. The effect of angiotensin II receptor blockade on insulin sensitivity and sympathetic nervous system activity in primary hypertension. *Blood Pressure* 1994; 3: 185-188
40. Barker. Bakhle Y. Piper P. The AT1 receptor antagonist, Losartan, inhibits contraction and enhances PGI2 release in human saphenous vein stimulated by angiotensin II [Abstract] *Br J Pharmacol* 1995; 116
41. Lo M - W. Goldberg M. McCrea J. Pharmacokinetics of Losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 641-649
42. Ohtawa M. Takayama F. Saitoh K. Pharmacokinetics and biochemical efficacy after single and multiple oral administration of Losartan, an orally active nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 290-297



43. Christ D. Human plasma protein binding of the angiotensin II receptor antagonist Losartan potassium (DuP 753/MK 954) and its pharmacologically active metabolite EXP3174. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 515-520
44. Li Z. Bains J. Ferguson A. Functional evidence that the angiotensin antagonist Losartan crosses the blood - brain barrier in the rat. *Brain Res Bull* 1993; 30 (1-2): 33-39
45. Soldner A. Spahn - Langguth H. Mutschler E. Disposition profiles of Losartan and EXP3174 in rat tissues and body fluids following single and multiple oral dosing [Abstract] Seventh European Meeting on Hypertension 1995.
46. Bui J. Kimura B. Phillips M. Losartan potassium, a nonpeptide antagonist of angiotensin II, chronically administered p.o. does not readily cross the blood - brain barrier. *Eur J Pharmacol* 1992; 219: 147-151
47. Sica D. Lo M. Shaw W. The pharmacokinetics of Losartan in renal insufficiency. *J Hypertens* 1995; 13 Suppl 1: S49-S52
48. Gradman A. Arcuri K. Goldberg A. A randomized, placebo controlled, double blind, parallel study of various doses of Losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 1345-1350
49. Weber M. Byyny R. Pratt J. Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocked, Losartan. *Arch Intern Med* 1995; 155: 405-411
50. Nelson E. Merrill D. Sweet C. Efficacy and safety of oral MK-954 (DuP 753), an angiotensin antagonist, in essential hypertension [Abstract] *J Hypertens* 1991; 9 Suppl 6: S468
51. Tikkanen I. Omvik P. Jensen H. Comparison of the angiotensin II antagonist Losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertension* 1995; 13: 1343-1351
52. Mallon J. Bradstreet D. Makris L. Antihypertensive efficacy and tolerability of once daily Losartan potassium compared with Captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13 Suppl 1: S35-S41



53. Dahlof B. Keller S. Makris L. Efficacy and tolerability of Losartan potassium and Atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 578-583
54. Chan J. Critchley J. Lappe J. Randomized, double blind, parallel study of the antihypertensive efficacy and safety of Losartan potassium compared with felodipine ER in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 765-771
55. Townsend R. Haggert B. Liss C. Efficacy and tolerability of Losartan vs Enalapril alone or in combination with Hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1995; 17 (5): 911-923
56. Yoshinaga K. Abe K. Limura O. Efficacy, safety and usefulness of MK - 954 (Losartan potassium), angiotensin II receptor antagonist, on essential hypertension in the long - term treatment [in Japanese]. *Rinsho Iyaku* 1995; 11 (1): 175-207
57. Goldberg A. Dunlay M. Sweet C. Safety and tolerability of Losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with Hydrochlorothiazide, Atenolol, felodipine ER, and angiotensin- converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-795
58. Dunlay M. Fitzpatrick V. Chrysants S. Losartan potassium as initial therapy in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 861-867
59. Velivis M. Dai X. Goldberg A. Safety and efficacy of Losartan potassium / Hydrochlorothiazide in patients with severe hypertension [Abstract]. *Am J Hypertens* 1995; 8 Pt2: 192A



GLOSARIO.

- Base de Datos:** Colección de objetos o datos almacenados en forma electrónica de acuerdo a un esquema accesible por cualquier computadora.³²
- Biodisponibilidad:** Porción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.⁸
- Bioensayo:** Determinación del poder activo de una sustancia por el ensayo de su acción sobre animales.¹⁵
- Bioequivalencia:** Medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumple con especificaciones de alguna farmacopea.⁵
- Biotransformación:** Metabolismo que sufre un fármaco.⁵



- DE₅₀:** Dosis efectiva para el 50% de la población de estudio.⁵
- DL₅₀:** Dosis a la cual muere el 50% de la población de estudio.⁵
- Monografía:** Artículo bibliográfico no-serial; artículo completo o presentado en varias partes.^{3,2}
- Monografía Técnico Científica:** Documento que contiene la suma total de información acumulada acerca de un compuesto desde el inicio de su investigación, incluyendo las pruebas necesarias de su eficacia y seguridad relativas en humanos.^{3,4}
- Efecto teratogénico:** Efectos indeseables en el producto.⁵
- Estudio clínico ciego:** Estudio que se realiza para evaluar un fármaco en el que el paciente no sabe si se le administró placebo ó principio activo.¹⁵
- Estudio clínico Doble ciego:** Estudio que se realiza para evaluar un fármaco en el que ni el paciente ni el investigador sabe si se administra placebo o principio activo.¹⁵



Estudio In Vitro:	Estudios biológicos en preparaciones de células o tejidos ³
Estudio In Vivo:	Estudios biológicos en animales. ³
Gasto cardíaco:	Cantidad de sangre pulsada por el corazón en un minuto ¹⁵ .
HTML:	Hyper Text Markup Language. Lenguaje de marcas de hipertexto. Lenguaje que incluye los comandos que se usan en las páginas WWW. ³³
HTTP://	Hyper Text Transport Protocol. Protocolo de transporte de hipertexto. ³³
LINK:	Liga. Palabra o frase usualmente subrayada (o imagen con marca de color que se usa como "botón") que sirve de liga hipertexto, la cual apunta a un archivo o documento, que a su vez casi siempre es hipertexto creando con ella la red de documentos de la World Wide Web. ³³
Margen de seguridad:	Relación DL_{50} / DE_{50} ⁵ .



Meta buscador:	Los meta buscadores son motores que realizan búsquedas en varios buscadores a la vez, organizando los resultados para su visualización. Algunos clasifican los resultados en función de la calidad. Otra característica es la de eliminar los duplicados, esto quiere decir, que cuando coincidan varios enlaces iguales en la respuesta, nos elimina los repetidos. De esta manera, el número de páginas que obtenemos es menor ¹³ .
Potencia:	Poder de un medicamento desarrollado por atenuación ⁵ .
Presión diastólica:	Presión arterial durante la diástole ⁵ .
Presión sistólica:	Presión arterial durante la sístole ⁵ .
Publicador:	Persona u organización responsable de la publicación o distribución de u documento. ³²
s.l.	Lugar de la publicación desconocido. ³²
s.n.	Publicador desconocido. ³²



URL: Uniform Resource Locator. Localizador uniforme de recursos.
Dirección del recurso (página WWW).³³

WWW World Wide Web: Red Mundial. Red de documentos multimedia con ligas
hipertexto que apuntan a otros documentos HTML.³³