



**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICAS**

**ESTRATEGIAS PARA LA OBTENCIÓN DE UN  
MEDICAMENTO ALTERNATIVO (GENÉRICO) DE  
ELTROMBOPAG EN UNA FORMA FARMACÉUTICA  
SÓLIDA**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER  
EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS  
MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO**

**MARÍA FRANCISCA CASADO FLORES**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. JAVIER MORALES VALENZUELA**

**SANTIAGO DE CHILE  
2018**

## ÍNDICE

Resumen	9
Abstract	10
Introducción	11
Objetivo general	17
Objetivo específico	17
Metodología	18
Capítulo I: Descripción, fundamento y estrategias ante el escenario que presentan las diferentes patentes	19
Capítulo II: Caracterización del producto innovador	24
Capítulo III: Explicación de la estrategias a seguir	50
Capítulo IV: Estrategia I: Utilización de azúcares reductores	52
Capítulo V: Estrategia II: Utilización de metales de coordinación	83
Capítulo VI: Estrategia III: Utilización de azúcares reductores, en combinación con polioles	89
Capítulo VII: Estrategia IV: Compresión directa	103
Capítulo VIII: Conclusiones finales	113
Referencias	114

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Escenario de patentes de eltrombopag, nombre comercial Revolade® y Promacta®	15
<b>Tabla 2.</b> Resumen de estrategias de las patente según territorio	20
<b>Tabla 3.</b> Descripción de estrategias de formulación	23
<b>Tabla 4.</b> Caracterización del flujo del principio activo, para ambos proveedores	28
<b>Tabla 5.</b> Resultados del flujo, según índice de Carr y Hausner	28
<b>Tabla 6.</b> Dosis diaria de acuerdo a la patología	31
<b>Tabla 7.</b> Composición cualitativa y cuantitativa de Revolade® y Promacta®	33
<b>Tabla 8.</b> Fórmula cuali y cuantitativa de Revolade®	36
<b>Tabla 9.</b> Caracterización física de Revolade®	37
<b>Tabla 10.</b> Método FDA	37
<b>Tabla 11.</b> Perfil de disolución	38
<b>Tabla 12.</b> Descripción y objetivos de los ensayos	38
<b>Tabla 13.</b> Fórmula cuali y cuantitativa Revolade 25 mg	39
<b>Tabla 14.</b> Descripción de excipientes	40
<b>Tabla 15.</b> Parámetros utilizados en procesos de granulación (mezclador de alta cizalla)	40
<b>Tabla 16.</b> Características del granulado	41
<b>Tabla 17.</b> Parámetro de proceso	42
<b>Tabla 18.</b> Caracterización física de los comprimidos	42
<b>Tabla 19.</b> Método FDA	43
<b>Tabla 20.</b> Comparación de perfiles de disolución	43
<b>Tabla 21.</b> Impurezas reportadas del estudio de compatibilidad de excipientes	47
<b>Tabla 22.</b> Estrategias para la obtención de un prototipo	50
<b>Tabla 23.</b> Descripción y objetivos de los ensayos	52
<b>Tabla 24.</b> Descripción de diferentes tipos de lactosas	53
<b>Tabla 25.</b> Selección de lactosas (azúcares reductores)	54
<b>Tabla 26.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	55
<b>Tabla 27.</b> Parámetro de proceso	56
<b>Tabla 28.</b> Caracterización física de los comprimidos	56

<b>Tabla 29.</b> Comparación de perfiles de disolución	57
<b>Tabla 30.</b> Tipos de recubrimiento para recubrir lactosa	58
<b>Tabla 31.</b> Fórmula cuali y cuantitativa recubrimiento de lactosa	59
<b>Tabla 32.</b> Parámetros de proceso recubrimiento de lactosa	60
<b>Tabla 33.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	61
<b>Tabla 34.</b> Parámetros de proceso	62
<b>Tabla 35.</b> Caracterización física de comprimidos	62
<b>Tabla 36.</b> Comparación de perfiles de disolución	63
<b>Tabla 37.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	65
<b>Tabla 38.</b> Parámetros de proceso	66
<b>Tabla 39.</b> Caracterización física de los comprimidos	66
<b>Tabla 40.</b> Estudio de dureza versus tiempo de desintegración	66
<b>Tabla 41.</b> Comparación de perfiles de disolución	67
<b>Tabla 42.</b> Descripción de tipos de des los tipos de desintegrantes	69
<b>Tabla 43.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	69
<b>Tabla 44.</b> Parámetros de proceso	70
<b>Tabla 45.</b> Caracterización física de los comprimidos	70
<b>Tabla 46.</b> Comparación de perfil de disolución	71
<b>Tabla 47.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	73
<b>Tabla 48.</b> Parámetro de proceso	73
<b>Tabla 49.</b> Caracterización física de los comprimidos (diferentes durezas)	74
<b>Tabla 50.</b> Comparación de perfiles de disolución	75
<b>Tabla 51.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	77
<b>Tabla 52.</b> Parámetros de proceso	78
<b>Tabla 53.</b> Caracterización física de los comprimidos	78
<b>Tabla 54.</b> Comparación de perfiles de disolución	79
<b>Tabla 55.</b> Descripción y objetivos de los ensayos	83
<b>Tabla 56.</b> Descripción de grados de DICAPOS®	84
<b>Tabla 57.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	85
<b>Tabla 58.</b> Parámetros de proceso	86
<b>Tabla 59.</b> Caracterización física de los comprimidos	86

<b>Tabla 60.</b> Comparación de perfiles de disolución	87
<b>Tabla 61.</b> Descripción y objetivos de los ensayos	89
<b>Tabla 62.</b> Descripción de diferentes tipos de excipientes similares MCC y manitol	90
<b>Tabla 63.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	92
<b>Tabla 64.</b> Parámetros de proceso	93
<b>Tabla 65.</b> Caracterización de comprimidos	93
<b>Tabla 66.</b> Comparación de perfiles de disolución	94
<b>Tabla 67.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	96
<b>Tabla 68.</b> Parámetros de proceso	97
<b>Tabla 69.</b> Caracterización física de los comprimidos (diferentes durezas)	97
<b>Tabla 70.</b> Comparación de perfiles de disolución	98
<b>Tabla 71.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	99
<b>Tabla 72.</b> Parámetros de proceso	100
<b>Tabla 73.</b> Caracterización física de comprimidos (diferentes durezas)	100
<b>Tabla 74.</b> Comparación de perfiles de disolución	101
<b>Tabla 75.</b> Descripción y objetivos de los ensayos	104
<b>Tabla 76.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	105
<b>Tabla 77.</b> Parámetros de proceso	107
<b>Tabla 78.</b> Caracterización física de comprimidos	107
<b>Tabla 79.</b> Comparación de perfiles de disolución	108
<b>Tabla 80.</b> Fórmula cuali y cuantitativa	110
<b>Tabla 81.</b> Parámetros de proceso	110
<b>Tabla 82.</b> Caracterización física de los comprimidos	111
<b>Tabla 83.</b> Comparación de perfiles de disolución	111