

FSM/MTC/PMN/HRL/GZR/JON/npc  
Ref.: UCD10/15

**APRUEBA LINEAMIENTOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CATALOGADOS COMO MACROMOLÉCULAS.**

**RESOLUCIÓN EXENTA N°** \_\_\_\_\_/

**2603 31.07.2015**

**SANTIAGO,**

**VISTOS:** Providencia Interna Núm. 224 de fecha 3 de julio de 2015, de la Jefa del Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile y la reunión técnica de la Oficina de Metodología Analítica N° 26/2015 de fecha 01 de julio del 2015;

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** Que, el artículo 96 del Código Sanitaria establece en el inciso primero que el Instituto de Salud Pública de Chile será la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en este Código y sus reglamentos. Asimismo, el inciso final agrega respecto de los requisitos de calidad de los medicamentos, que aquellos que sean exigibles al producto estarán determinados por su registro sanitario, teniendo como referencia las farmacopeas oficialmente reconocidas en el país, mediante la correspondiente resolución ministerial.

**SEGUNDO:** Que, el producto farmacéutico que contiene el principio activo Glatiramer se ha registrado como producto biológico, según el estado de conocimiento a la fecha de su registro.

**TERCERO:** Que, el principio activo Glatiramer es una macromolécula sintética, constituyendo una molécula compleja de muy difícil caracterización.

**CUARTO:** Que, el artículo 10 letra g) del Decreto Supremo N°3 de 2010 del Ministerio de Salud indica la categoría "otros" para referirse a aquellas especialidades farmacéuticas que de acuerdo a su naturaleza no son químicos, biológicos, radiofármacos, homeopáticos, fitofármaco ni gases medicinales.

**QUINTO:** Que, el Decreto Supremo N°3 de 2010 del Ministerio de Salud establece cuándo un procedimiento de registro ordinario podrá pasar a ser simplificado. En efecto, el artículo 52 numeral 1, inciso primero de este reglamento, prescribe que esta circunstancia tendrá lugar *"Cuando se trate de productos farmacéuticos que contengan el mismo principio activo, en igual cantidad por forma farmacéutica y la misma vía de administración que otro producto que cuente o haya contado con registro sanitario no cancelado por el Instituto por razones de salud pública, caso en el cual podrá ser omitida la presentación de los antecedentes que dicen relación con la seguridad y eficacia, salvo que por*

**motivos fundados y mediante resolución, el Instituto determine la necesidad de contar con todos o algunos de aquellos antecedentes”.**

**SEXTO:** Que, el artículo 33 del mismo decreto establece que para los efectos de establecer la identidad, potencia, pureza, estabilidad y otros requisitos de calidad física, química, microbiológica y biofarmacéutica de los principios activos y de las formas farmacéuticas de los medicamentos cuyo registro se solicite, el Instituto se ceñirá a las farmacopeas que allí se enumeran taxativamente, agregando en el inciso final de la misma disposición que *“Cuando se trate de un producto farmacéutico que no figure en ninguno de los textos oficiales antes señalados, el Instituto fundadamente podrá aceptar o rechazar, parcial o totalmente, la información técnica que proporcione el interesado”.*

**SÉPTIMO:** Que, de lo anterior se colige que el Instituto de Salud Pública detenta la facultad de discriminar, fundadamente, entre los antecedentes que a su juicio sean idóneos para definir la calidad de un producto farmacéutico. En el caso particular de las macromoléculas, dicha potestad debe ser ejercida en tanto existan antecedentes científicos que logren formar la convicción de esta autoridad sanitaria en cuanto a la existencia de principios activos que, aun cuando son sintéticos, poseen una estructura molecular compleja y de difícil caracterización. Dicha convicción existe y se basa en los siguientes antecedentes:

**a.-** Los progresos que se han producido en los últimos años en el ámbito de la biología molecular han posibilitado la identificación de un gran número de macromoléculas esenciales para que las células funcionen correctamente. La alteración de estas funciones está relacionada con ciertas enfermedades y, por tanto, estas macromoléculas constituyen puntos potenciales para el desarrollo de fármacos. Estas macromoléculas están constituidas por una gran variedad de componentes celulares que incluyen proteínas, ácidos nucleicos (DNA y RNA), lípidos (grasas) o hidratos de carbono. Debido a que las proteínas son las macromoléculas más abundantes en una célula, no es extraño que estas sean el punto de partida más frecuente de los fármacos.

Para diseñar un fármaco cuyo origen tenga similitud a una proteína celular determinada, se necesita conocer no sólo la estructura tridimensional, sino el tipo de interacción que se produce entre esta y su ligando (fármaco), para lo cual hace falta obtener información previa de la conformación que adopta el sitio de unión del fármaco y de las interacciones específicas que pueden establecerse con él (ya sean puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas o uniones covalentes como son los puentes disulfuro)<sup>1 2 3</sup>.

**b.-** Las macromoléculas son moléculas que tienen una masa molecular elevada, formadas por un gran número de unidades, monómeros, formando los polímeros. El término macromolécula se refiere a las moléculas que pesan más de 10.000 dalton de masa atómica. Pueden ser tanto orgánicas como inorgánicas, y algunas de gran relevancia se encuentran en el campo de la bioquímica, al estudiar las biomoléculas. Forman largas cadenas que se unen entre sí por fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas y por puentes covalentes (1). Algunos tipo de Macromoléculas son los Polisacáridos (almidón - celulosa), Proteínas, Ácidos nucleicos, Carbohidratos, Lípidos<sup>4 5 6</sup>.

**c.-** El principio activo Acetato de Glatiramer es una sal de acetato con una mezcla de polipéptidos sintéticos, que contiene 4 aminoácidos: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina con una

<sup>1</sup> “The Practice of Medicinal Chemistry” (2008). Wertmuth. Elsevier. 3ª edición.

<sup>2</sup> [www.farmacologiaparatodos.com](http://www.farmacologiaparatodos.com), “Diseño de nuevos fármacos ayudado por computadora”

<sup>3</sup> Gago B. F. “Métodos computacionales de modelado molecular y diseño de fármacos”, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.

<sup>4</sup> Staudinger, H.; Fritsch, J. *Über die Hydrierung des Kautschuks und über seine Konstitution*. Helv. Chim. Acta 1922, 5, 785-806.

<sup>5</sup> Curtis Schnek; Barnes Massarini; Curtis Biología 7ª Edición

<sup>6</sup> <http://www.educarchile.cl/ech/pro/app/detalle?id=94253>

fracción molar variable. El peso molecular promedio del Acetato de Glatiramer está en el rango de 5.000 – 9.000 daltons. Corresponde a un péptido suficientemente grande y de estructura tridimensional única y estable, conocida como una macromolécula compleja o Biosintético (mezcla de aminoácidos), es un agente inmunomodulador, el cual modifica la respuesta autoinmune específica de la mielina.

d.- La agencia Food and Drug Administration (FDA) se ha pronunciado respecto a la aprobación de un genérico, contemplando el desarrollo de una regulación específica para este tipo de productos de estructura química compleja, para lo cual reconoce y señala que este tipo de macromoléculas complejas son difíciles de caracterizar.

e.- Actualmente existe un genérico de acetato de Glatiramer aprobado por la FDA, el cual demostró la similitud con el innovador mediante estudios comparativos de caracterización y los estudios clínicos respectivos. Asimismo, la FDA consideró establecer un plan de manejo de riesgo, debido al riesgo inmunogenicidad.

**OCTAVO:** Que, en conclusión, los antecedentes científicos que actualmente se disponen permiten una reclasificación de estas macromoléculas, dando la posibilidad de registrarlos como un procedimiento simplificado de registro, pero sujetos al cumplimiento de exigencias de comparabilidad del principio activo, el producto terminado y los estudios clínicos demostrando la similaridad con el innovador, y

**TENIENDO PRESENTE:** Los artículos 96 y siguientes del Código Sanitario; el Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud; los artículos 59 letra b), 60 y 61 letra b) del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2.763, de 1979 y de las Leyes N° 18.933 y N° 18.469; el artículo 4° letra b), 10° letra b) y 52° del Decreto Supremo N° 1.222 de 1996 de la misma Secretaría de Estado, que aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile; en el Decreto Exento N° 607, de 2014, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente:

## R E S O L U C I Ó N :

1. **ESTABLÉCESE** que todos los productos farmacéuticos que contengan como principio activo macromoléculas sintéticas en su formulación y que les sea concedido el registro sanitario por parte del Instituto de Salud Pública, se registrarán bajo la letra "M", seguida del número que corresponda.

2. **ORDÉNASE** el cambio de clasificación de "B" a "M" para todos los productos farmacéuticos registrados que contengan como principio activo Glatiramer, ya sean de fabricación nacional o importada, conservando el número de registro asignado.

3. **ESTABLÉCESE** que los solicitantes de registro de un producto farmacéutico ya registrado y que contenga como principio activo una macromolécula sintética, deberán anexar una completa caracterización de la macromolécula, los estudios pre-clínicos de toxicidad, estudios clínicos fase III de eficacia, seguridad y estudio de inmunogenicidad. Tanto la caracterización como los estudios clínicos mencionados deberán ser comparativos con el innovador. Esto, además de todos los requisitos establecidos en el Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud, conforme al tipo de producto farmacéutico.

4. **DISPÓNESE** que los titulares de registro de los productos farmacéuticos que contienen como principio activo macromoléculas, deberán presentar un plan de manejo de riesgo e informes periódicos de seguridad, en la forma establecida en la Norma General Técnica N° 140 sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, aprobada por Resolución Exenta N° 381 de 20 de junio de 2012 del Ministerio de Salud, cada vez que la comisión técnica de evaluación de registro sanitario así lo decida.

5. **CONCÉDESE** un plazo de 6 meses desde la fecha de la publicación en el Diario Oficial del presente documento, para agotar stock de rótulos, folletos al profesional y al paciente, de acuerdo a su clasificación.

6. **PUBLÍQUESE** la presente resolución en la página web institucional <http://www.ispch.cl> por la Unidad de Comunicaciones del Instituto de Salud Pública de Chile, para su debida difusión.

**ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE  
EN EL DIARIO OFICIAL Y EN LA PÁGINA WEB DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**



DISTRIBUCIÓN:

- Subsecretaría de Salud Pública
- Subsecretarías Regionales Ministeriales de Salud
- Unidad de Farmacia del Ministerio de Salud
- Direcciones de Servicios de Salud ✓
- Asesorías de Farmacia de Servicios de Salud
- Central de Abastecimiento
- Colegio Médico de Chile A.G.
- Colegio Químico-Farmacéuticos y Bioquímicos de Chile A.G.
- Cámara de la Industria Farmacéutica
- Laboratorio Chile S.A.
- Laboratorio Synttron S.A.
- Laboratorio Sandoz S.A.
- ASILFA
- UNFACH
- ANACAF
- CANALAB
- Dirección del Instituto de Salud Pública de Chile
- Asesoría Jurídica (con antecedentes)
- Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
- Subdepartamento Registro y Autorizaciones Sanitarias-ANAMED
- Subdepartamento Inspecciones-ANAMED
- Subdepartamento de Farmacovigilancia-ANAMED
- Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control-ANAMED
- Unidad de Gestión y Administración de Sistemas Informáticos-ANAMED
- Comunicaciones-ISP
- Gestión de Trámites



Transcrito fielmente  
Ministro de fe