

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA**



**BASES PARA LA DEFINICION DE
UN NUEVO REGIMEN JURIDICO DE LOS
MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS**

**Ignacio María Navarro Muros
Granada, 1993**

INTRODUCCION GENERAL

En el Derecho farmacéutico, ya sea en el español o en el comunitario, aparece una categoría de medicamentos, que se denominan especiales, en la que se engloba a aquellos medicamentos que por sus especiales características necesitan una regulación adicional para que puedan satisfacer las garantías generales de calidad, seguridad y eficacia. Dentro de estos medicamentos especiales se incluyen a los medicamentos derivados de sangre y plasma humanos (hemoderivados), los medicamentos elaborados a base de plantas medicinales, los radiofármacos, los medicamentos homeopáticos y los medicamentos inmunológicos.

Los medicamentos inmunológicos (vacunas, sueros, toxinas y alérgenos), que son el grupo estudiado en esta Tesis, poseen una complejidad técnica, unas cualidades y unos rasgos peculiares que los distinguen del resto de los medicamentos, sobre todo por un aspecto diferencial, su influencia sobre la salud pública, ya que este tipo de medicamentos no sólo se emplean con fines curativos, sino que también son ampliamente utilizados con fines preventivos y de diagnóstico y por lo tanto se administran a la población sana.

A la hora del estudio, en el Derecho farmacéutico comunitario, de los medicamentos inmunológicos debemos diferenciar a los medicamentos de uso humano de los de uso veterinario. Los medicamentos de uso humano se encuentran regulados por la Directiva 89/342/CEE, que amplía el ámbito de aplicación de las anteriores normas, en la que se definen los criterios rectores para la autorización y control de estos medicamentos y la Directiva 91/507/CEE donde se definen las normas y protocolos analíticos que se deben seguir a la hora de su evaluación. En el caso de los medicamentos de uso veterinario existe una similitud en cuanto a las normas. Destacan las Directivas 90/677/CEE y 92/18/CEE, que poseen, respectivamente, la misma finalidad que las antes indicadas de uso humano.

En España, la Ley del Medicamento los incluye dentro del Capítulo dedicado a los medicamentos especiales. En la Ley se indican tres aspectos fundamentales:

- este tipo de medicamentos, a pesar de sus características, están sujetos al régimen general de las especialidades farmacéuticas,
- por interés de la salud pública, se puede someter a autorización previa cada lote de este tipo de medicamentos y por último,
- se fundamenta la regulación de las vacunas individualizadas que, por un lado no poseen la consideración de especialidad farmacéutica y por otro sólo se podrán elaborar en los establecimientos autorizados para ello por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Debemos destacar además, que es la primera materia de la Ley del Medicamento que ha sido desarrollada, mediante el Decreto 288/91, de 8 de marzo, este dato pone de relieve el enorme interés que tiene

para la Salud Pública, la determinación de las garantías adicionales de calidad, seguridad y eficacia, para este tipo de medicamentos.

Partiendo de estos hechos, el objetivo que se persigue con la presente Tesis es, tras realizar un análisis comparativo de la legislación farmacéutica existente tanto en la Comunidad Europea como en la de España, para determinar el grado de desarrollo de una y de otra, señalar aquellos aspectos que puedan requerir un mayor grado de detalle, para acabar proponiendo un nuevo régimen jurídico para los medicamentos inmunológicos. Este régimen incluye todos los aspectos relacionados con este tipo de medicamentos; es decir no sólo se refiere a los aspectos relacionados con su evaluación y control, sino que abarca otros campos como pueden ser las políticas administrativas que deben seguir las Administraciones sanitarias o las campañas de vacunación, por lo tanto nos referimos a un estudio global destinado a analizar las medidas necesarias para conseguir el uso racional de estos medicamentos.

Para lograr este objetivo la presente Tesis Doctoral se divide en tres Capítulos.

En el **Capítulo Primero** hacemos un análisis exhaustivo sobre el concepto y la clasificación de los medicamentos inmunológicos. Este estudio, de claro carácter introductorio, nos servirá de base para el resto de la Memoria, a la vez que nos ayuda a centrarnos en el estudio de los medicamentos inmunológicos. Para ello estudiamos el marco legal en el que se encuentra encuadrado este tipo de medicamentos, tanto en la Comunidad Europea como en España. En ambos casos se realiza un estudio cronológico de la legislación existente, haciendo tres grandes apartados: medicamentos de uso humano, medicamentos de uso veterinario y por último un apartado dedicado a los productos alergénicos, a los que prestaremos especial atención en todo el trabajo.

En la legislación española ha sido necesario, dividir este estudio en dos etapas, claramente diferenciadas, tomando como punto de separación la reforma que se ha producido en España tras la promulgación de la Ley del Medicamento, indicando cuales han sido los aspectos innovadores de la Ley. Para finalizar se realiza el estudio del Real Decreto 288/91, de 8 de marzo, que es la norma española en la que se sustenta toda la evaluación y control de estos medicamentos y que es el último exponente del desarrollo producido en la normativa española para adaptarse a los numerosos cambios científicos y técnicos que se han producido en los últimos años.

En el segundo apartado de este Capítulo estudiamos el concepto jurídico de los medicamentos inmunológicos (vacunas, toxinas, sueros y productos alergénicos). Esta conceptualización es necesaria en el **Derecho farmacéutico** para poder determinar correctamente el ámbito de aplicación de las normas que los regulan, observando las diferencias existentes entre la normativa comunitaria y la española.

Dedicamos un apartado a las vacunas individualizadas, por poseer atributos que las diferencian del resto de los medicamentos inmunológicos. A diferencia de los otros medicamentos, en la definición de las vacunas individualizadas aparece un elemento claramente diferenciador, la de "*obedecer a una prescripción facultativa para un paciente determinado*", de aquí que el estudio sobre el concepto jurídico se realice por separado. También se enuncian los problemas existentes en su fabricación y comercialización.

En el **Segundo Capítulo** estudiamos las garantías de calidad seguridad y eficacia en los medicamentos inmunológicos incorporando a la legislación general sobre medicamentos, todas las especificaciones existentes respecto a este grupo de medicamentos.

Para lograr este fin se analiza el modelo comunitario de autorización y registro de medicamentos. No sólo se estudian los requisitos generales que se deben exigir en la evaluación, sino que también se incluyen los adicionales para cada tipo de medicamento inmunológicos, a saber de uso humano y de uso veterinario, y dentro de la primera clase, se profundiza aún más diferenciando entre las vacunas, los sueros, las toxinas y los alérgenos.

Se hace especial hincapié en el estudio general de las pruebas previas a la comercialización en cuanto que son el presupuesto de la evaluación administrativa de los medicamentos, debemos destacar que los criterios de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos inmunológicos, así como ciertos aspectos de los procedimientos de autorización sanitaria o fabricación, han sido progresivamente normalizados dentro de la Comunidad Europea, en especial por la Directiva 91/507/CEE y 92/18/CEE.

El segundo apartado de este Capítulo está dedicado a las Normas de Correcta Fabricación, que se deben realizar el proceso de fabricación y control de la calidad de los medicamentos inmunológicos. La finalidad de estas normas, no es otra que la de facilitar la libre circulación de medicamentos en la Comunidad Europea, en la medida que aseguran mediante la aplicación de un sistema de garantía de calidad farmacéutica, que todos los medicamentos fabricados en el seno de la Comunidad y la amparo de sus normas responden a las mismas exigencias de calidad, seguridad y eficacia, con independencia del país de origen.

Se incluyen en esta sección las condiciones mínimas de fabricación y control de los medicamentos, dictadas por la Directiva 91/356/CEE, que tiene como único fin favorecer la libre circulación de medicamentos y evitar la duplicidad de los controles en los Estados miembros.

Se discute también la legislación española referente al tema recogida en los dos Anexos del Decreto 288/91, de 8 de marzo, que nos delimita el marco en el que se han de fabricar este tipo de medicamentos, así como los controles que se deben realizar para que posean una seguridad, una calidad y una eficacia adecuadas, realizando las mismas distinciones entre vacunas, sueros, toxinas, alérgenos y medicamentos veterinarios que realizamos en la sección anterior. En cada uno de estos apartados, se han incorporado al texto las recomendaciones referentes a los productos biológicos de la Organización Mundial de la Salud (único organismo de ámbito universal dedicado a fines sanitarios) y por la legislación norteamericana, de indudable valor teniendo en cuenta la labor de armonización que se está llevando a cabo en la actualidad a partir de las reuniones de la ICH (International Conference on Harmonisation).

Para terminar este Capítulo se estudia la importancia de la cadena del frío en la conservación de este tipo de medicamentos. Se estudian cada uno de los eslabones de la cadena y se propone un método para mejorar al control que sobre ésta se tiene que realizar.

Intimamente relacionado con este apartado se estudia la responsabilidad que posee el farmacéutico en la correcta distribución de los medicamentos, así como las consecuencias jurídicas que tiene el propio ejercicio profesional en su relación de servicio a la sociedad. En este estudio no sólo se contempla la responsabilidad

administrativa, sino que también se analiza la responsabilidad civil y la penal. Destaca la responsabilidad civil derivada de los daños causados por los productos farmacéuticos, debido a su peculiar naturaleza y al régimen de intervención administrativo y sanitario a que está sometida, tanto su comercialización, como su distribución y su dispensación. Respecto a esta responsabilidad se observa que tanto la legislación española como la comunitaria no tienen en cuenta las especialidades que en esta materia reviste la responsabilidad civil derivada de los productos farmacéuticos.

Por último dedicamos el **Tercer Capítulo**, a las garantías para el uso racional de los medicamentos inmunológicos. El primer apartado está dedicado a las garantías de información e identificación. Tratamos con especial interés el nuevo enfoque introducido con la entrada en vigor de las Directivas denominadas de uso racional que han producido un gran cambio en la conceptualización del etiquetado y prospecto, exigiéndose que el lenguaje utilizado sea comprensible, así el prospecto debe estar redactado en términos claros y comprensibles para el consumidor.

Se estudian los datos e informaciones que deben aparecer en el etiquetado de los medicamentos, tanto para los profesionales sanitarios (ficha técnica) como para los consumidores (cartonaje, etiquetado y prospecto), incluyendo los textos de inserción obligatoria que deben aparecer en los prospectos y en la ficha técnica de estos medicamentos en nuestro país.

También estudiamos la publicidad de estos medicamentos como una vía para fomentar su uso racional. Debido a la características de las vacunas como medicamento preventivo, es necesario que su uso se extienda al mayor número de personas. Es por lo tanto una excepción a la norma general de publicidad de medicamentos y el control sobre esta materia por parte de la Administración sanitaria del Estado se debe contemplar desde un punto de vista menos restrictivo e intervencionista.

La política administrativa que en materia de inmunización deben llevar a cabo las distintas administraciones es otro de los temas que se tratan en este Capítulo. Esta política se ve plasmada en los planes de inmunización, su validez y eficacia se encuentra sobradamente demostrada y evidencian que los programas de inmunización han mejorado considerablemente la salud de los países. Estudiamos la política llevada a cabo en tres niveles:

- a) a nivel internacional por la Organización Mundial de la Salud, en especial el Plan Ampliado de Inmunización,
- b) a nivel supranacional por la Comunidad Europea y las nuevas orientaciones que en política sanitaria se pueden producir tras la entrada en vigor del Tratado de Maastrich y
- c) a nivel nacional, destacando la distribución de las competencias existentes entre el Administración central y las Comunidades Autónomas.

La existencia de los tratamientos sanitarios obligatorios, entre los que se incluye la vacunación impuesta, es un tema que se trata dentro de las previsiones constitucionales de los derechos inherentes a las

personas y la facultad de los poderes públicos para poder organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y servicios que consideren necesarios.

Para terminar el Capítulo dedicamos el último apartado a la necesidad de la Farmacovigilancia en estos tipos de medicamentos, así como a las distintas reacciones adversas que pueden aparecer tras la administración de éstos. Esta importancia cobra actualidad tras la reciente retirada del mercado de una vacuna triple vírica debido a que los estudios de farmacovigilancia realizados muestran una elevada frecuencia de meningitis en aquellos niños que han sido vacunados con ella.

En definitiva, esta Tesis presenta una visión bastante completa y sistematizada de la normativa europea existente en torno a los medicamentos inmunológicos, analizando el Derecho farmacéutico existente ofreciendo algunos puntos de reflexión y proponiendo un nuevo régimen jurídico para éstos medicamentos para favorecer el control sanitario de este tipo de productos y para alcanzar, como consecuencia, unos niveles exigentes de calidad, seguridad y eficacia.

CAPITULO I

**CLASIFICACION Y CONCEPTO
DE LOS
MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS**

A. MARCO LEGAL DE LOS PRODUCTOS INMUNOLÓGICOS EN ESPAÑA Y LA COMUNIDAD EUROPEA

1. INTRODUCCIÓN

Antes de comenzar a desarrollar este apartado, es necesario que aclarar una cuestión; no se puede hablar de la existencia de un Derecho farmacéutico comunitario y de un Derecho farmacéutico español como si fueran dos realidades distintas ya que, entre ambos existe una conexión tan íntima que es difícil hacer cualquier tipo de separación. Para comprender esta cuestión, debemos tener en cuenta que la normativa comunitaria afecta de forma uniforme y vinculante, directa o indirectamente, a las legislaciones nacionales de los Estados miembros. Sin embargo, por razones de sistemática legislativa, hemos decidido en este apartado desarrollarlos como si fueran dos objetos diferentes, sin que en, ningún caso, queramos llegar a la conclusión errónea, de que entre ambos Derechos farmacéuticos no existe ninguna relación.

2. COMUNIDAD EUROPEA

2.1. MARCO GENERAL DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

Las Directivas comunitarias que regulan los medicamentos de fabricación industrial, sólo definen los objetivos comunes que se deben alcanzar por todos los Estados miembros, y son éstos los encargados de desarrollar sus legislaciones para conseguirlos. Por lo tanto, precisan de concreciones posteriores en el Derecho interno de cada país.

2.1.1. Primeros intentos de armonización

La regulación de los medicamentos en la Comunidad Europea se inició en el año 1965, con la publicación de la Directiva 65/65/CEE¹. Desde entonces se han dictado más de 26 Directivas, que han intentando ir suprimiendo paulatinamente todos los obstáculos existentes al comercio intracomunitario de los medicamentos y así favorecer su libre circulación, sobre la base de la protección, cada vez más exigente, de los intereses sanitarios.

El ámbito de aplicación de la Directiva 65/65/CEE se refería exclusivamente a las especialidades farmacéuticas; es lógico pensar que esta Directiva no realizó una regulación completa y acabada que permitiera la libre circulación de estas especialidades, pero debemos reconocer que fue un gran paso hacia adelante en esta materia. El objeto fundamental de esta Directiva es someter a las especialidades farmacéuticas a una autorización

(1) Directiva del Consejo 65/65/CEE, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE 22 9.2.1965, EE.13 V.1).

de comercialización; para conseguir este objetivo define los criterios que deben adoptar las legislaciones nacionales respecto a determinados aspectos de la autorización y registro de los medicamentos, tales como:

- formato de solicitud de registro,
- duración y garantías del procedimiento de registro,
- causas de denegación y,
- normas mínimas sobre información que ha de figurar en el cartonaje, envase o prospecto.

Esta Directiva ha sido modificada posteriormente por otras que, además, la han ampliado y complementado².

La Directiva 65/65/CEE incluye dentro de su ámbito de aplicación a todos "*los medicamentos de uso humano destinados a ser puestos en el mercado*"³. Sin embargo, se recogen varios tipos de medicamentos que están excluidos de esta normativa comunitaria:

- la formulación magistral y oficial;
- los medicamentos destinados a pruebas de investigación y desarrollo;
- los productos intermedios destinados a una transformación posterior;
- los medicamentos preparados industrialmente que no se ajusten a la definición de especialidad farmacéutica y;
- por último, "*a los medicamentos que se suministren atendiendo a un encargo leal y no solicitado, elaborados de acuerdo con las especificaciones de un facultativo reconocido y que los destine a sus pacientes particulares bajo su responsabilidad personal directa*"⁴. Es en este apartado donde podemos encuadrar a las vacunas individualizadas, aunque de esta particularidad hablaremos con posteridad.

Los medicamentos inmunológicos, junto con otros medicamentos denominados especiales⁵, quedaron

(2) Destacan las siguientes Directivas:

- Directiva del Consejo 83/570/CEE, de 26 de octubre de 1983, de modificación de las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE, relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 332 de 28.11.83, EE.13 V.14);
- Directiva del Consejo 87/21/CEE, de 22 de diciembre de 1986, por la que se modifica la Directiva 65/65/CEE, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 15 de 17.1.1987);
- Directiva del Consejo 89/341/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 142 de 25.5.89).

(3) Cfr. apartado 1 del artículo 2 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1).

(4) Cfr. apartado 4 del artículo 2 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1) introducido por el apartado 3 del artículo 1 de la Directiva del Consejo 89/341/CEE; cit. (2).

(5) Los medicamentos no incluidos dentro del ámbito de aplicación de la Directiva 65/65/CEE fueron: los medicamentos inmunológicos, los derivados de la sangre y plasma humanos, los radiofármacos y los medicamentos homeopáticos. Cfr. artículo 34 de la Directiva del Consejo 75/319/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 147 de 9.6.75, EE.13 V.4).

En la actualidad todos estos medicamentos poseen su propia reglamentación específica:

igualmente fuera del ámbito de aplicación de estas Directivas comunitarias, ya que la Directiva 79/319/CEE excluía, explícitamente a las vacunas, sueros y toxinas en todo lo referente a los procedimientos comunitarios de autorización de comercialización, de las causas de suspensión y revocación de ésta y del etiquetado.

2.1.2. Normativa específica para los medicamentos inmunológicos

En el año 1989, se aprobó la norma específica que amplía el ámbito de aplicación de las anteriores Directivas comunitarias, relativas a medicamentos de uso humano, a los medicamentos inmunológicos: la Directiva 89/342/CEE. Por la misma Directiva también se adoptan otras disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos; esta Directiva incluye, dentro de los medicamentos inmunológicos, junto con las vacunas, toxinas, sueros, a los alérgenos⁶.

Esta Directiva pretende la aproximación de las legislaciones nacionales, equiparándolas al resto de los medicamentos, para que le sean de aplicación todas las Directivas existentes. Pero, como los medicamentos inmunológicos poseen características que los diferencian del resto de los productos medicinales, la Directiva define estas propiedades, y señala en qué unidades se deben expresar las características cuantitativas y cualitativas, de los medicamentos inmunológicos, incluyendo las relativas a la actividad biológica o al contenido protéico⁷.

De esta Directiva debemos resaltar, a grosso modo, los dos aspectos más básicos, a nuestro entender, que regula:

a) Autorización de comercialización. En este apartado, la Directiva indica los requisitos adicionales, y los datos específicos que se deben tener en cuenta a la hora de proceder a la solicitud de autorización de estos medicamentos. Destaca la obligación por parte de los Estados miembros de validar los procedimientos de

- Directiva del Consejo 89/342/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos (DOCE L 142 25.5.89);

- Directiva del Consejo 89/343/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos (DOCE L 142 de 25.5.89);

- Directiva del Consejo 89/381/CEE, de 14 de junio de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas y por la que se adoptan disposiciones especiales sobre los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos (DOCE L 181 de 25.6.89) y;

- Directiva 92/73/CEE, de 22 de septiembre, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos (DOCE L 297, de 13.10.92).

(6) Cfr. el apartado 2 del artículo 1 de la Directiva del Consejo 89/342/CEE; cit. (5).

(7) Cfr. el apartado 1 del artículo 2 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

fabricación seguidos para que garanticen de forma continuada la homogeneidad de los lotes y la inclusión en la ficha técnica de información específica⁸.

b) Control previo de lotes. El control previo de lotes, es una medida de carácter restrictivo que puede ser empleada por los Estados miembros cuando lo considere necesario para el interés de la Salud Pública⁹. Esta medida es excepcional y sólo está contemplada en la legislación comunitaria para aquellos medicamentos que por sus características especiales, necesitan un control administrativo adicional, como son los medicamentos inmunológicos, ya citados, y los medicamentos derivados de la sangre y plasma humanos¹⁰.

Esta autorización previa de cada uno de los lotes no será necesaria cuando dicho lote haya sido fabricado en otro Estado miembro y siempre que la autoridad competente de dicho Estado, lo haya examinado y declarado conforme a las especificaciones aprobadas.

La aplicación de la Directiva 89/342/CEE, no se podía hacer efectiva sin un desarrollo adecuado que recogiera los requisitos necesarios para la realización de las pruebas, en lo referente a los protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos¹¹. De aquí que sea necesario nombrar, en esta rápida introducción, a la Directiva 91/507/CEE¹² que, modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE¹³, e incluye las modificaciones de las pruebas de los productos farmacéuticos que no se encontraban contemplados como son los medicamentos inmunológicos, los hemoderivados y los radiofármacos. Esta Directiva nos será de mucha utilidad en el apartado dedicado a legislación específica sobre los productos alérgicos.

2.1.3. Normativa para los medicamentos de uso veterinario

La regulación de los medicamentos de uso veterinario, se ha desarrollado de forma similar y paralela a la de los medicamentos de uso humano.

(8) Cfr. el apartado 1 del artículo 4 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5). La ficha técnica, además de la información exigida por la Directiva 65/65/CEE, debe de incluir, información específica sobre cualquier precaución especial que deban adoptar las personas encargadas de manejarlo, de administrarlo, así como las precauciones que deban de adoptar los pacientes, cfr. artículo 3 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

(9) Cfr. el apartado 3 del artículo 4 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

(10) Cfr. el apartado 3 del artículo 4 de la Directiva del Consejo 89/381/CEE; cit. (5).

(11) Cfr. el artículo 5 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

(12) Directiva de la Comisión 91/507/CEE, de 19 de julio, por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE, del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos (DOCE L 279 de 26.9.1991).

(13) Directiva del Consejo 75/318/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de prueba especialidades farmacéuticas (DOCE L 147 9.6.75, EE.13 V.4).

La primera Directiva se promulgó en el año 1981¹⁴, que se puede comparar en contenido a las Directivas 75/318/CEE y 75/319/CEE. Posteriormente se modificó en el año 1990, para ampliar su ámbito de aplicación. En esta ampliación destaca, al ser de interés para nuestro estudio, la Directiva 90/677/CEE¹⁵ por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establezcan disposiciones adicionales para medicamentos inmunológicos veterinarios, que es homóloga a la dictada para los medicamentos de uso humano.

2.2. OTROS DOCUMENTOS DE INTERÉS

Otro documento a tener en cuenta, es una Nota explicativa, que ha elaborado la Comisión de las Comunidades Europeas a fin de facilitar a los solicitantes la petición de la autorización, denominada "**Normas sobre medicamentos de uso humano en la Comunidad Europea**" que posee el suplemento "**Directrices sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano**"¹⁶. Estas normas ayudan a los solicitantes a confeccionar la autorización de comercialización en los Estados miembros, y aunque carece de fuerza legal, sirven para cumplir las normas y orientaciones comunitarias que existen respecto a la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos ya que, incluyen todos los datos y pruebas exigibles, aunque debemos aclarar que se deberá acudir a las Directivas correspondientes si existen dudas sobre algún aspecto.

También es necesario destacar otros informes que han sido elaborados por la Comisión, entre ellos destacan las "*Guidelines on the quality, safety, and efficacy of medicinal product for the human use. The rules governing Medicinal Products in the European Community*"¹⁷, al debemos darle el mismo valor informativo y de aclaración, que a los documentos antes citados.

(14) Cfr. las siguientes Directivas:

- Directiva del Consejo 81/851/CEE, de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios (DOCE L 317 de 6.11.1981) y,

- la Directiva 81/852/CEE, de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios (DOCE L 317 de 6.11.81)

(15) Directiva del Consejo 90/677/CEE, de 13 de diciembre, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 85/851/CEE, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establecen disposiciones adicionales para los medicamentos veterinarios inmunológicos (DOCE L 373 de 31.12.1990).

(16) Comisión de las Comunidades Europeas: Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea. Volumen III: Directrices sobre Calidad, Seguridad y Eficacia de los medicamentos de uso humano. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo (1989), 274 pp.

(17) Commission of the European Communities. Guidelines on the quality, safety, and efficacy of medicinal product for the human use. The rules governing Medicinal Products in the European Community, Vol III. Addendum n° 2, May 1992, : 128-129.

2.3. LEGISLACIÓN EN MATERIA DE PRODUCTOS ALERGÉNICOS

La regulación de los productos alergénicos en la Comunidad Europea, se produce como hemos visto a partir de la publicación de la Directiva 89/342/CEE, que ya hemos comentado; ya que ésta incluye, como primera innovación respecto a la Directiva 75/319/CEE, a los alérgenos dentro de los medicamentos inmunológicos¹⁸, sin duda porque **los productos alergénicos están destinados a detectar o provocar una alteración adquirida y específica en la respuesta inmunológica a un agente alergizante y porque esta prueba se realiza administrando el producto al organismo.**

La Directiva acoge, por lo tanto, bajo su ámbito de aplicación a las vacunas, sueros, toxinas y alérgenos. Sin embargo, la Directiva 89/342/CEE no hace ninguna referencia a las **vacunas individualizadas**, que como sabemos poseen como principal rasgo diferenciador **el de obedecer a una prescripción médica para un paciente determinado**; quizás precisamente por esta particularidad, esta Directiva no los contempla

*"ya que la legislación comunitaria se refiere sólo a los medicamentos de amplia difusión, es decir, aquéllos que se preparan siguiendo un procedimiento industrial y que pueden presentar un riesgo masivo para la población a través, principalmente, del comercio intracomunitario"*¹⁹.

Podemos llegar a la conclusión de que la no inclusión de este tipo de medicamentos en la legislación comunitaria, se debe a que este tipo de vacunas no se comercializan, es decir, no son puestas en el mercado, ya que se distribuyen directamente a los pacientes, sin pasar por los canales habituales de distribución farmacéutica²⁰.

Por lo tanto, las vacunas individualizadas, ya sean, antialérgicas, bacterianas o autovacunas, son un grupo especial dentro del amplio grupo de los medicamentos inmunológicos. El tipo más común es la antialérgica, por ello vamos a hacer siempre referencia a ellas; sin embargo debemos resaltar que todo lo que se indique sobre éstas puede ser extrapolado en mayor o en menor grado al resto de las vacunas individualizadas.

La no inclusión de las vacunas individualizadas se debe a que se encuentran dentro de la excepción recogida en el apartado 4 del artículo 2 de la Directiva 65/65/CEE, que comentamos al principio de este apartado, y por lo tanto **están exentas de cumplir los requisitos comunitarios** sobre el formato de solicitud de registro, duración y garantías del procedimiento de registro, causas de denegación y normas mínimas sobre información que ha de figurar en el cartón, envase o prospecto.

Aunque la normativa comunitaria sobre registro no afecta a las vacunas individualizadas, es necesario indicar que no sucede lo mismo con los productos alergénicos de los que éstas se componen. En efecto, los

(18) Cfr. apartado 2 del artículo 1 de la Directiva del Consejo 89/342/CEE; cit. (5).

(19) Respuesta de la Comisión 90/C 325/03, de 13 de octubre de 1989, a la pregunta escrita nº 513/89 (DOCE 24.12.1990).

(20) Cfr. Navarro Muros, IM; Cabezas López, MD; Acosta Robles, AL y Martín Castilla, D: Contenido y alcance del Real Decreto 288/91 sobre medicamentos inmunológicos. *Acofar*, 1992; 307: 26-31.

productos alergénicos sí están sometidos al régimen general de las especialidades farmacéuticas y por lo tanto para su registro y fabricación sí le son de aplicación todos los requisitos exigidos.

Es esta, también, la orientación que ha tomado el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF). Este Comité reconoce que los productos alergénicos se pueden clasificar, teniendo en cuenta su fabricación, en dos clases²¹:

- los productos alergénicos **fabricados industrialmente** (ya sea un producto único o mezclas definidas) para diagnóstico "*in vivo*" o tratamiento de enfermedades alérgicas y,
- productos alergénicos **preparados en base a una prescripción individual** (vacunas individualizadas).

Las Recomendaciones dadas por el CEF sólo se refieren al primer grupo, al que nosotros denominamos productos alergénicos "*per se*".

En este sentido, a la hora de proceder al registro de los productos alergénicos se tienen que seguir los protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas recogidos en la Directiva 91/507/CEE; y a la hora de su fabricación se deben seguir las directrices dadas por la Directiva 75/319/CEE.

3. ESPAÑA

3.1. LEGISLACIÓN RELATIVA A LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS ANTERIOR A LA LEY DEL MEDICAMENTO

En nuestro país, y en este siglo²², la regulación de las vacunas y de los sueros de uso humano data del año 1919 y modificada parcialmente en el año 1929²³; esta norma, posee un elevado interés, tanto por ser la primera norma técnica que se dicta en nuestro país sobre este tema, como por el hecho de que algunos de sus artículos siguen en vigor²⁴.

Este Decreto hace una regulación bastante amplia, ya que incluye tanto los aspectos relativos al laboratorio fabricante, como los que se refieren al producto en sí, como puede ser dosis, las características de la actividad, caducidad o etiquetado.

Podemos resumir este Decreto indicando que es una norma que intenta regular los medicamentos inmunológicos desde el punto de vista de su calidad y eficacia. El encargado de velar por estos aspectos es el

(21) Commission of the European Communities: Ad hoc working party on Biotechnology/pharmacie: Note for guidance: Allergen products. Doc III/9271/90-EN, FINAL, Brussels, 1.7. 1992.

(22) Para una aproximación a este tema, cfr. Navarro Muros, IM; Acosta Robles, AL; Cabezas López, M D y Valverde, JL: Apuntes históricos sobre la legislación española en materia de medicamentos inmunológicos. Offarm. En prensa, aceptado

(23) R.D. de 10 de octubre de 1919 reglamento de elaboración y venta de vacunas y sueros para medicina humanas, modificado por O. de 23 de mayo de 1929, Diccionario de Legislación Aranzadi. Pamplona, 1951. Tomo VII. N° marginal 7975.

(24) Por ejemplo, cfr. artículo 7. De acuerdo con lo previsto en este artículo la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios modifica anualmente la composición de las vacunas antigripales.

Estado, que vigilaba constantemente mediante una oficina técnica de comprobación que posea el personal adecuado.

En mayo de 1936 se promulga una Orden, por la que se regula el análisis y la preparación de sueros, vacunas y otras especialidades²⁵. Esta es una norma de carácter eminentemente técnico en el que se indica, entre otros aspectos, en qué unidades se debe de expresar la actividad de estos productos y los métodos de valoración de las vacunas y de otros preparados.

Destaca la obligatoriedad de enviar muestras de lotes de algunos productos al Instituto Nacional de Terapéutica Experimental²⁶ para su análisis. Si el dictamen dado por el Instituto era positivo se procedía a la autorización de libre venta y si era negativo se enviaba un informe a la "Dirección General de Sanidad" proponiendo la sanción correspondiente.

Desde esta Orden solamente han aparecido dos normas específicas para este tipo de productos (nos referimos antes de la promulgación de la Ley del Medicamento); la primera de ellas es una Resolución de la "Dirección General de Sanidad" que regula la vacuna antipoliomielítica con virus vivos²⁷, la segunda es un Real Decreto²⁸ en el que se indica que las preparaciones para vacunas de uso humano en cuya composición formen parte virus vivos se registrarán ante la Administración sanitaria, como especialidades farmacéuticas.

También faculta a la autoridad administrativa sanitaria para que determine cuáles son las condiciones mínimas con las que deberán contar, tanto los almacenes distribuidores como las oficinas de farmacia que pretendan distribuir o dispensar estos preparados.

Las vacunas de uso humano aparecen igualmente recogidas en otros textos legales, referente a medicamentos en general, que al no ser normas específicas para las vacunas que no son de excesivo interés para nuestro objeto²⁹.

(25) Orden 9 de mayo de 1936. Análisis y preparación de sueros, vacunas y otras especialidades Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951. Tomo VII, N° marginal 7980.

(26) En la actualidad Centro Nacional de Farmacobiología.

(27) Resolución de la Dirección General de Sanidad de 31 de octubre de 1964, sobre conservación, distribución y aplicación de la vacuna antipoliomielítica elaborada con virus vivos.

(28) R.D. 3098/64, de 24 de septiembre, sobre preparados a base de virus vivos (BOE 13 de octubre).

(29) Cfr. Resolución, de 15 de octubre de 1981, sobre actualización de la relación de medicamentos susceptibles de preparación en envase clínico (BOE 4 de noviembre); R.D. 726/82, de 17 de marzo, relativa a la caducidad y devolución de especialidades a los laboratorios farmacéuticos (BOE 17 de abril) y R.D. 1317/84, de 20 de junio, sobre inspección de géneros medicinales en operaciones de comercio exterior (BOE 12 de julio); desarrollado por la Orden Ministerial de 7 de mayo de 1985 (BOE de 20 de agosto).

3.2. REFORMA EMPRENDIDA TRAS LA PROMULGACIÓN DE LA LEY DEL MEDICAMENTO

La Ley del Medicamento³⁰, promulgada en 1990, incluye a los medicamentos inmunológicos dentro del amplio grupo de los **medicamentos biológicos**, y los engloba dentro del capítulo dedicado a los medicamentos especiales³¹.

3.2.1. Clasificación de los medicamentos inmunológicos

En la clasificación que realiza esta Ley, se observa que los medicamentos inmunológicos se usan con tres tipos de fines distintos³²:

- en terapias curativas,
- en terapias preventivas y
- con fines de diagnóstico.

El que se use con fines preventivos y de diagnóstico, nos revela una de las características más sobresalientes de este tipo de medicamentos, **el que pueden ser aplicados en población sana**.

Tampoco nos debemos de extrañar que una sustancia con fines de diagnóstico sea incluida en la definición de medicamentos, ya que la propia Ley del Medicamento nos indica que se entiende por medicamento *"toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones, destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental"*³³. Por lo tanto, la introducción en el grupo de medicamentos inmunológicos de productos destinados a detectar o provocar una alteración adquirida y específica de la respuesta inmunológica a un agente alergizante, está justificada plenamente.

3.2.2. Aspectos innovadores de la Ley

Uno de los aspectos que merece la pena destacar es la innovación introducida, pues los equipara al resto de las especialidades farmacéuticas (siguiendo las pautas proporcionadas por las Directivas comunitarias) y establece algunos requisitos que se deberán tener en cuenta a la hora de su autorización sanitaria:

- a) los medicamentos inmunológicos están **sujetos al régimen general** de comercialización de las **especialidades farmacéuticas**, con las particularidades que le sean propias;

(30) Ley 25/90, de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE 22 de diciembre).

(31) Artículo 39 de la Ley del Medicamento; cit. (30).

(32) Cfr. Navarro Muros, IM; Acosta Robles, AL; Cabezas López, MD y Martín Castilla, D: Análisis crítico de la nueva reglamentación española de medicamentos inmunológicos. Sanidad e Higiene Pública. En prensa, aceptado.

(33) Cfr. el apartado 1 del artículo 8 de la Ley del Medicamento; cit. (30), igualmente, cfr. el apartado 2 del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1).

b) y por interés de la salud pública, se podrá someter a autorización previa de lote de producto terminado y condicionar su comercialización a su conformidad. De hecho, este apartado recoge el espíritu de la Directiva 89/342/CEE, que introduce esta restricción, considerándola como necesaria³⁴.

Este artículo posee otro apartado que es específico para las vacunas individualizadas, que será comentado y citado posteriormente en el apartado dedicado a los productos alergénicos.

3.2.3. Competencias de las Comunidades Autónomas

Sin embargo por las características preventivas de algunos de estos medicamentos, y por su importancia en la promoción y mejora en la Salud Pública, corresponde a las Comunidades Autónomas, el desarrollo de las campañas de vacunación, la elaboración de un calendario obligatorio propio de vacunaciones, y cuantos otros aspectos sean necesarios para la prevención de enfermedades infecciosas. También corresponde a las Comunidades Autónomas la inspección sobre los almacenes de distribución de medicamentos, de suma importancia para este tipo de productos por su delicada conservación pues, una ruptura de la cadena del frío en los medicamentos inmunológicos supone la inactivación o modificación de éstos y por lo tanto la pérdida, total o parcial, de su actividad.

Además, las Comunidades Autónomas que han asumido competencias de ejecución de la legislación de productos farmacéuticos deben de desarrollar todos los apartados referentes a la inspección y control de éstos (sin perjuicio de las competencias exclusivas del Estado, en materia de Comercio Exterior).

3.3. REAL DECRETO 288/91, DE 8 DE MARZO

Basándose en este artículo de la Ley del Medicamento, en la Directiva 89/342/CEE y en las normas dictadas por el Consejo Nórdico³⁵ en marzo de 1991 se promulgó un Decreto que regula los medicamentos de uso humano³⁶.

Debemos de tener en cuenta que el Decreto 288/91, fue el primer desarrollo legislativo de la Ley del Medicamento, y se promulgó tan sólo tres meses después de la publicación de dicha Ley; este hecho sin duda se debe a la existencia de un proyecto de Decreto desde el año 1988 que se encontraba paralizado por la tramitación de la Ley.

Este Decreto equipara a estos productos con el resto de los medicamentos, indicando cuáles son sus peculiaridades, y qué requisitos adicionales deben cumplir, y armoniza la legislación española a la normativa comunitaria mediante la adopción de medidas específicas, en función de las características especiales de las

(34) Cfr. el apartado 3 del artículo 4 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

(35) Nordic Council on Medicines. Registration of allergen preparation. Nordic Guidelines, 2ª Ed. Publication nº 23, January 1988. Sweden.

(36) R.D. 288/1991, de 8 de marzo, por el que se regulan los medicamentos inmunológicos de uso humano (BOE 12 de marzo).

materias primas, productos intermedios y productos terminados, debido a la complejidad técnica de estos productos.

3.3.1. Registro y autorización de comercialización para los medicamentos inmunológicos

A la hora de solicitar el Registro de una especialidad farmacéutica, todos los informes que se adjuntan deberán de ajustarse a las siguientes normas³⁷:

- la descripción cualitativa de los medicamentos inmunológicos se expresará en masa, en unidades de actividad biológica o, en la medida de lo posible, en contenido protéico según el tipo de producto que se trate.
- en todo caso, la composición cualitativa y cuantitativa de los componentes activos se expresará en unidades de actividad biológica o en contenido protéico.

La ficha técnica y el material de acondicionamiento deben de incluir un nuevo dato, indicar las precauciones que deben de tomar las personas que manipulan o administran este tipo de medicamentos, así como las que eventualmente deben de observar los pacientes³⁸.

De igual forma en el cartón y etiqueta debe de aparecer además de lo ya legislado, los símbolos y frases que adviertan de la necesidad de su conservación en frío³⁹.

En los informes se deberá de justificar que se dispone de los medios técnicos suficientes para garantizar la homogeneidad de los productos.

La Directiva 89/342/CEE afirma que **el fabricante**, antes de que se le pueda conceder la autorización para poner en el mercado un producto inmunológico, **debe de demostrar su capacidad de garantizar de manera continuada la conformidad de los lotes**⁴⁰.

Estas normas deben de ser reguladas posteriormente, con mas detalle, sobre todo lo referente a algunos aspectos que no vienen recogidos en el anexo I de este Decreto, como pueden ser estabilidad y fecha de caducidad, o los estándares utilizados para determinar su potencia biológica.

3.3.2. Producción y control de calidad

Debido a la complejidad de los procesos de fabricación y a los múltiples factores que intervienen, y debido a que es preciso garantizar la homogeneidad de los productos, ya sean intermedios o terminados, todos los procedimientos y fases de elaboración deben de ser autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

(37) Cfr. artículo 5 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (36).

(38) Cfr. apartado a del artículo 7 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (36).

(39) Cfr. los artículos 13 y 19 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1). Cfr. de la Farmacopea Europea Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo): Farmacopea Europea. 2ª Edición. 5 volúmenes. Madrid, 1988. (en adelante F. Eur.), Monografía nº 153.

(40) Cfr. el 5º Considerando de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

En la fabricación de las vacunas, en general, y de las vacunas individualizadas se deben cumplir las Normas de Correcta Fabricación (NCF o GMP)⁴¹, que se incluyen en los Anexos I y II del Decreto; igualmente, se deberá realizar la validación de las etapas o procesos de fabricación. Sin embargo, debemos indicar que no aparecen recogidas en la legislación española Normas de Correcta Fabricación para los sueros y las toxinas.

La validación de estas etapas de la producción tiene dos fines fundamentales:

- favorecer la eliminación de obstáculos al comercio de medicamentos y,
- mantener un buen nivel de calidad en la industria farmacéutica,

A partir de esta idea fundamental se desarrolla esta parte del Decreto, ya que para cumplir las NCF, deben realizarse protocolos de producción y control que deberán ponerse a disposición de las autoridades sanitarias (Estado o Comunidades Autónomas con competencias en materia de legislación de productos farmacéuticos).

Estos protocolos se reúnen en las denominadas "Guía Patrón" de producción y control, donde se debe incluir como mínimo los siguientes datos⁴²:

- * Pruebas de identidad de cepas;
- * Pruebas de inocuidad de sustratos;
- * Protocolo de fabricación y control de calidad del producto de partida.
- * Sistema de producción y controles del proceso.
- * Protocolos analíticos que incluyan las especificaciones de aceptación del producto y los resultados obtenidos en cada una de las pruebas realizadas con expresión del método empleado.

Los fabricantes deberán proporcionar para su control, materias primas, productos intermedios o lotes finales cuando estos le sean solicitados por la Administración.

3.3.3. Control previo de lotes

Como ya hemos comentado con anterioridad la Ley del Medicamento prevé la potestad del Ministerio de Sanidad y Consumo de someter a autorización previa algunos lotes de estos productos, así como los materiales de origen, productos intermedios y a granel, cuando sea necesario por interés de Salud Pública⁴³, tal y como indicaba la Directiva 89/342/CEE.

(41) Las NCF son la parte de la Garantía de Calidad que garantiza que los productos se producen de manera homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuados a su uso previsto, con arreglo a los requisitos de la Autorización de Comercialización, Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos en la Comunidad Europea. Monografía técnica nº 19. Madrid 1992.

Según el artículo 17 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (5), las Normas de Correcta Fabricación se aplicaran a todas las operaciones que requieran la autorización para la fabricación e importación de productos.

(42) Cfr. el apartado 3 del anexo I del R.D. 288/91 de 8 de marzo; cit. (36).

(43) Cfr. el apartado 3 del artículo 39 de la Ley del Medicamento; cit. (30).

Este artículo posee la condición de legislación sobre productos farmacéuticos de acuerdo con lo establecido en el artículo 149.1.16 de la Constitución Española⁴⁴, referente a las competencias exclusivas del Estado y asienta las bases necesarias para que se produzca una posterior reglamentación de estos productos⁴⁵.

Esta autorización previa de los lotes de este tipo de medicamentos, se desarrolla en la tercera parte de este Decreto. La autorización sigue el mismo procedimiento de registro que cualquier otra especialidad farmacéutica, pero determinados productos podrán ser sometidos por el Ministerio de Sanidad y Consumo, a **autorización previa de lotes**, por interés de la Salud Pública⁴⁶.

Esta autorización implica la **revisión de los protocolos y la realización de ensayos analíticos oportunos** por parte del Instituto de Salud Carlos III, que será el que dé la conformidad al lote.

En este apartado, se ha producido una modificación del articulado respecto al proyecto inicial de Decreto del año 1988; el Instituto de Salud Carlos III dispone de un plazo máximo de 60 días naturales para informar a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre la conformidad o no del lote, tal y como indica la Directiva comunitaria, pero como este plazo era evidentemente pequeño teniendo en cuenta los organismos que intervienen en la autorización, en la nueva redacción se ha introducido la institución del **silencio administrativo positivo**, de tal forma que si transcurrido el plazo, no se ha producido el pronunciamiento negativo por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo se entenderá que el lote ha sido aprobado y se puede proceder a su comercialización por parte del laboratorio productor.

Si el lote ya ha sido comprobado por las autoridades de otro Estado miembro de la Comunidad Europea, la autorización previa será otorgada por el Ministerio de Sanidad, sin que el lote sea sometido a control. La conformidad de estos lotes se deberá ajustar a las exigencias previstas y siempre que se haga manteniendo las condiciones originales del producto⁴⁷. En la actualidad las exigencias previstas para los medicamentos inmunológicos son las que aparecen en la Farmacopea Europea en la monografías dedicadas a las vacunas de uso humano, a los inmunosueros y a las toxinas⁴⁸.

(44) Cfr. el apartado 1 del artículo 2 de la Ley del Medicamento; cit. (30).

(45) Estas competencias exclusivas del Estado, también están reflejadas en el apartado 5 del artículo de la Ley 14/86, de 25 de abril, General de Sanidad, (BOE 29 de abril), para aquellos productos que al afectar al ser humano pueden suponer un riesgo para la salud de las personas.

(46) Cfr. el apartado 3 del artículo 4 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5), el apartado 3 del artículo 31 de Ley del Medicamento; cit. (30) y apartado 2 del artículo y disposición adicional primera del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (36).

La presentación de muestras que cada lote, en la actualidad se ha restringido a un escaso número de productos:

- concentrados de vacunas antipoliomielíticas atenuadas,
- las vacunas víricas,
- las vacunas frente al tétanos, difteria y tosferina, tanto monovalentes como polivalentes, y por último
- la vacuna antitífica atenuada.

(47) Cfr. el apartado 3 del artículo 39 de la Ley del Medicamento; cit. (30).

(48) Cfr. F.Eur. 2ª Edición; cit. (39). Monografías nº 153 (Vacunas para uso humano. Generalidades), nº 84 (Inmunosueros. Generalidades) y sobre toxinas las nº 151 y 152 (Tuberculina).

3.4. PRODUCTOS ALERGÉNICOS

España ha seguido las orientaciones dadas por la Comunidad Europea. Los productos alergénicos (productos de fabricación industrial) poseen la consideración legal de especialidades farmacéuticas, y por lo tanto están sometidos al régimen legal de éstas, en lo referente a autorización y fabricación.

En las Normas de Correctas Fabricación editadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo⁴⁹ editadas según lo dispuesto en el artículo 40 del Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre⁵⁰, en el apartado dedicado a las directrices suplementarias dadas para medicamentos biológicos de uso humano, se recogen todas las especificaciones complementarias que hay que cumplir durante la fabricación de los medicamentos inmunológicos, incluyendo los productos alergénicos.

Estas Normas de Correctas Fabricación se ven a la vez complementadas por el Anexo II del Decreto 288/91, de 8 de marzo, que recoge las Normas que hay que cumplir en la fabricación tanto de los alérgenos como de las vacunas antialérgicas individualizadas.

Estas vacunas individualizadas aparecen recogidas, por primera vez en un texto legal, en la Ley del Medicamento, dentro del artículo dedicado a las vacunas y demás medicamentos biológicos, donde se indica⁵¹:

"Queda exceptuada de lo dispuesto en el apartado anterior la preparación individualizada de vacunas y alérgenos para un solo paciente, la cual sólo podrá efectuarse en establecimientos que reúnan las particularidades que reglamentariamente se establezcan por el Ministerio de Sanidad y Consumo".

De lo que se deduce, que las vacunas individualizadas no están sujetas al régimen general de las especialidades farmacéuticas. Por lo tanto, las vacunas individualizadas poseen unas condiciones especiales en lo referente a autorización y control. Esta regulación viene recogida en el Decreto 288/91, de 8 de marzo.

Las definiciones recogidas en este Decreto (vacunas, sueros, toxinas y alérgenos) son similares a las de la Directiva y sólo se diferencian de ésta, por la inclusión de las vacunas individualizadas, ya sean antialérgicas, bacterianas o autovacunas.

El Decreto 288/91, de 8 de marzo, las define como *"las preparadas con agentes inmunizantes, a concentración y dilución específica, y se dispensarán siempre mediante la correspondiente prescripción facultativa para un paciente determinado"*⁵², contando además con una regulación supletoria de la que hablaremos posteriormente.

(49) Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Guía de normas de correcta...; cit. (41).

(50) Real Decreto 1564/92, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial (BOE 2 de febrero de 1992).

(51) Cfr. el apartado 2 del artículo 39 de la Ley del Medicamento; cit. (30).

(52) Cfr. el apartado 2 del artículo 1 del Decreto 288/91, de 8 de marzo; cit. (36).

Las vacunas individualizadas quedan excluidas parcialmente del régimen general, en lo referente a su fabricación, ya que ésta solamente se podrá realizar en aquellos establecimientos autorizados expresamente por el Ministerio de Sanidad y Consumo, para esta labor.

El Decreto para conseguir una correcta regulación de las vacunas individualizadas les dedica su artículo 8. En este artículo se recogen todos los aspectos relacionados con las vacunas individualizadas.

En este sentido se regula:

* la elaboración, distribución y dispensación de las vacunas individualizadas obedecerá siempre a una **prescripción médica**;

* las entidades fabricantes (ya sean laboratorios, oficinas de farmacia o servicios de farmacia hospitalaria) deberán contar con una **autorización expresa** del Ministerio de Sanidad y Consumo;

* los **procesos y protocolos de fabricación** estarán protocolizados y se ajustarán a las Normas de Correcta Fabricación;

* las vacunas individualizadas se fabricarán a partir de **alergenos fabricados industrialmente** que tendrán la consideración legal de especialidades farmacéuticas;

* la entidad fabricante deberá **identificar** en cada preparación a la oficina de farmacia dispensadora, al prescriptor, al paciente, la composición así como el proceso de elaboración y los controles efectuados y,

* el **material de acondicionamiento** identificará como mínimo al paciente, prescriptor, composición cualitativa de la composición, número de referencia, fecha de caducidad, Entidad fabricante y un aviso indicando la necesidad de conservación en frío. También se incluirá un folleto explicativo con las instrucciones necesarias para su correcta administración.

B. CONCEPTO DE MEDICAMENTO INMUNOLOGICO.

1. INTRODUCCIÓN.

La regulación específica de los medicamentos inmunológicos de uso humano, en España, existe desde el año 1991, por el R.D. 288/91, de 8 de marzo. Este Decreto equipara a estos productos con el resto de los medicamentos de fabricación industrial, indicando cuáles son sus peculiaridades, y que requisitos adicionales deben cumplir.

Junto con estos aspectos, los medicamentos inmunológicos son medicamentos biológicos cuyo control, por su propio origen y naturaleza, resulta más delicado que el de los medicamentos compuestos por sustancias químicas. Además, la responsabilidad del Estado se ve comprometida en los programas de vacunaciones obligatorias. Finalmente, por muy raros que sean, los accidentes y reacciones adversas que se producen a consecuencia de alguna vacunación tienen una gravedad especial, en la medida en que afectan, en principio, a personas no enfermas, y a menudo a niños pequeños⁵³.

A nivel comunitario, las normas propias para este grupo de medicamentos son la Directiva 89/342/CEE para los medicamentos de uso humano y la Directiva 90/677/CEE para los de uso veterinario.

Debemos matizar respecto a estos datos, los siguientes aspectos:

- el Decreto 288/91, ha sido el primer desarrollo legislativo de la Ley del Medicamento, y se promulgó tan sólo tres meses después de la publicación de dicha Ley; este hecho sin duda se debe a la existencia de un proyecto de Decreto desde el año 1988 que se encontraba paralizado por la tramitación de la Ley.

- respecto de las Directivas antes citadas, comentar que con su publicación, estos productos cuentan con una legislación propia a nivel comunitario; quedando equiparados al resto de sustancias. Debemos indicar que la Directiva 75/319/CEE⁵⁴ excluía explícitamente a las vacunas, a los sueros y a las toxinas de la legislación farmacéutica comunitaria en lo referente a los procedimientos comunitarios de autorización de comercialización, de las causas de suspensión y revocación de ésta y del etiquetado⁵⁵.

(53) Informe de la Comisión de Asuntos Económicos, Monetarios y Política Industrial sobre la Propuesta de Directiva por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos, COM (87) 697 final (DOCE C 2-293/87, de 18.07.1988).

(54) Directiva del Consejo 75/319/CEE; cit. (5).

(55) Cfr. artículo 34 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (5). Además de los medicamentos inmunológicos quedaban fuera de la regulación comunitaria los derivados de la sangre y plasma humanos, los radiofármacos y los medicamentos homeopáticos, en la actualidad todos estos medicamentos cuentan con su propia reglamentación específica, como ya hemos comentado en el apartado anterior.

2. AMBITO DE APLICACIÓN DE LAS NORMAS

Respecto al ámbito de aplicación de estas normas, la Directiva 89/342/CEE incluye a los alérgenos dentro de los medicamentos inmunológicos⁵⁶, junto con las vacunas, los sueros y las toxinas que en un primer momento eran los medicamentos recogidos por el Derecho comunitario⁵⁷.

El Decreto 288/91 posee un ámbito mayor, ya que por un lado, incluye a las vacunas, a los sueros, a las toxinas y a los productos alérgicos, y por otro, y como rasgo innovador respecto a la normativa comunitaria, a las vacunas individualizadas. Este hecho nos indica que el Decreto extiende su regulación más allá de las previsiones de las Directivas comunitarias, ya que éstas sólo hacen referencia a los medicamentos de fabricación industrial, entendiéndose por éstos la elaboración de medicamentos de composición fija definida mediante protocolos validados y autorizados por la Administración competente⁵⁸.

El que se introduzcan, en su ámbito, la regulación de aquellas sustancias que se pueden usar con fines de diagnóstico se encuentra plenamente justificado pues, debemos advertir que estos productos se ajustan perfectamente a la definición legal de medicamento dada tanto por las Directivas de la Comunidad Europea, como por la que recoge la legislación española en la Ley del Medicamento⁵⁹.

3. CONCEPTO DE MEDICAMENTO INMUNOLÓGICO

Sin embargo, es necesaria una correcta conceptualización de lo que son los medicamentos inmunológicos (vacunas, toxinas, sueros y productos alérgicos), en el Derecho farmacéutico para poder determinar correctamente el ámbito de aplicación de las normas que los regulan.

De aquí, que pasemos a estudiar cuáles son las definiciones dadas por la normativa existente; es preciso indicar que debido a las peculiaridades de estos productos, no siempre la definición legal corresponde con la científica, existiendo entre ambas algunas diferencias, que si bien no son esenciales, pueden crear confusiones en determinados aspectos relativos a su autorización y control.

Las distintas legislaciones no definen en sí lo que es un medicamento inmunológico, sino que lo que hacen es indicarnos cuáles son sus características o a qué normas especiales deben de someterse.

(56) Cfr. apartado 2 del artículo 1 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

(57) Cfr. artículo 34 y el Anexo de la Directiva 75/319/CEE; cit. (5), así como el apartado 1 del artículo 1 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

(58) Navarro Muros, IM; Cabezas López, MD; Acosta Robles, AL y Martín Castilla, D: Contenido y alcance...; cit. (20).

(59) Cfr. el párrafo 2º del apartado 2 del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1), en el que se indica: *"se consideraran medicamento todas las sustancias o composiciones que puedan administrarse al hombre o al animal con el fin de establecer un diagnóstico médico o de restablecer, corregir o modificar las funciones orgánicas del hombre o del animal"*.
En el mismo sentido cfr. el apartado 1 del artículo 8 de la Ley del Medicamento; cit. (30), en donde se define medicamento como :

"toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotadas de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental".

Por el contrario, sí definen los distintos tipos que existen. En un primer momento, y como hemos comentado con anterioridad, a nivel comunitario, se incluían dentro de este grupo a las vacunas, sueros y toxinas⁶⁰, posteriormente se incluirían además, como ya hemos indicado, los productos alérgicos⁶¹.

Las definiciones que recogen las Directivas 75/319/CEE y 89/342/CEE, coinciden con las indicadas en el Decreto 288/91 y son las que exponemos a continuación⁶²:

* **Vacunas:** Agentes empleados para producir una inmunidad activa (*como la vacuna anticolérica, el BCG, la vacuna antipoliomielítica, la vacuna antivariológica*).

* **Sueros:** Agente utilizado para producir una inmunidad pasiva (*como la antitoxina diftérica, la globulina antivariológica, la globulina antilinfocítica*).

* **Toxinas:** Agentes utilizados para diagnosticar el estado de la inmunidad, *en particular la tuberculina y la tuberculina PPD, las toxinas utilizadas en los test de Schick y de Dick, la brucelina*.

* **Alérgenos:** Todo producto destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica a un agente alérgizante.

Como hemos comentado, el Decreto 288/91, incluye también a las vacunas individualizadas, ya sean antialérgicas, bacterianas o autovacunas, definiéndolas como⁶³:

* **Vacunas individualizadas:** Las preparadas con agentes inmunizantes, a concentración y dilución específica en base a la correspondiente prescripción facultativa para un paciente determinado.

A diferencia de los otros medicamentos inmunológicos, en esta definición aparece un elemento claramente diferenciador, la de "obedecer a una prescripción facultativa para un paciente determinado". En una primera aproximación este rasgo hace que el grupo de las vacunas individualizadas se separe del resto de estos medicamentos, de aquí, que lo estudiemos por separado.

Como cualquier tipo de medicamentos, los productos inmunológicos deben superar las pruebas de calidad, seguridad y eficacia, pero la característica que los diferencia del resto de medicamentos es su

(60) Cfr. el artículo 34 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (5).

(61) Cfr. el apartado 2 del artículo 1 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

(62) Cfr. el anexo de la Directiva 75/319/CEE; cit. (5), apartado 2 del artículo 1 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5) y el apartado 2 artículo 1 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (36). Debemos indicar que en la legislación española los ejemplos no se encuentran recogidos en las definiciones, de ahí que en el texto figuren en cursiva.

En el resto de los países europeos no comunitarios la legislación específica para este tipo de medicamentos, indica como rasgo fundamental: sus **características farmacológicas**. En el caso de la legislación suiza por ejemplo, el apartado 1 del artículo 3 de la Ordonnance concernant les produits immunobiologiques du 23 août 1989 (Recueil Officiel des Lois Fédérales du Suisse, n°37, du 19 septembre 1989) indica que los "productos inmunobiológicos" son "aquellas sustancias que actúan directa o indirectamente sobre el sistema inmunitario o que están implicadas en reacciones inmunobiológicas", e incluye en este grupo (apartado 2 del artículo 3) a las vacunas -bacterianas, víricas y las obtenidas por tecnología genéticas-, los antígenos, las toxinas y las antitoxinas, los sueros de origen animal y humano y, por último, las inmunoglobulinas y los preparados con inmunoglobulinas.

(63) Cfr. apartado 2 del artículo 1 y el apartado 1 del artículo 8 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (36).

capacidad de modificar el sistema inmunológico, y la definición parte precisamente de este hecho, de cómo actúen sobre el organismo y de qué tipo de inmunidad induzcan.

Para concretar los principios que definen estas características especiales de los medicamentos inmunológicos y lograr así una correcta identificación de éstos, vamos a analizar diversos textos legales y las distintas clasificaciones de medicamentos existentes.

La normativa estudiada abarca no sólo el Derecho farmacéutico español: la Ley del Medicamento, el Decreto 288/91, de 8 de marzo, la Novena edición de la Farmacopea Española⁶⁴, de indudable valor histórico, la O.M. de 13 de mayo de 1985⁶⁵ y la Farmacopea Europea, sino que también estudiamos las normas comunitarias por su indudable papel armonizador de las disposiciones legales de los Estados miembros⁶⁶. Otras obras consultadas, debido a su carácter de textos de referencia, son la USP norteamericana⁶⁷ y la clasificación ATC (anatómica, terapéutica y clínica) de la Organización Mundial de la Salud y el Consejo Nórdico⁶⁸.

En los siguientes cuadros recogemos la clasificación anatómica de los medicamentos, dada por la Orden de 13 de mayo de 1985, la clasificación ATC (anatómica, terapéutica y clínica) de la Organización Mundial de la Salud y el sistema VA de clasificación de medicamentos reflejada en la USP:

(64) Farmacopea Oficial Española, IX Edición, Estados, Editorial; Madrid, 1954.

(65) O.M. de 13 de mayo de 1985, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se actualiza la clasificación anatómica de medicamentos (BOE de 21 de mayo. Corrección de errores BOE 14 de junio).

(66) Entre todas ellas destaca, la ya citada Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

(67) Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Información de medicamentos. Recoge el Volumen de la 8ª Edición de la USP DI, 1988. Edición preparada en cooperación con la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, Madrid, 1989.

(68) ATC INDEX (incluidin DDS for plain substances). WHO collaborating Centre for Drug Statics Methodology. Oslo, 1990, y ATC. Estratto da L'Informatore Farmaceutico, 1989, Milano, 1989.

La elaboración de la clasificación ATC ha sido realizada gracias a un convenio de la Organización Mundial de la Salud con el Consejo Nórdico, cfr. NLN News (Newslatter of the Nordic Council on Medicines) N° 1, Year 4, April 1991, p. 1.

CUADRO I

**CLASIFICACION ANATOMICA
DE LOS MEDICAMENTOS (*)**

J06. SUEROS E INMUNOGLOBULINAS

J06A. SUEROS E INMUNOGLOBULINAS

J07. VACUNAS:

J07A: VACUNAS PURAS:

01 V. ANTIGRIPALES

02 V. ANTITETANICA

03 V. ANTIHEPATITIS

04 V. ANTITIFICAS Y PARATIFICAS

05 V. ANTIRUBEOLA

06 V. ANTISARAMPION

07 V. CONTRA NEUMONIA

09 OTRAS VACUNAS ESPECIFICAS DE UN SOLO COMPONENTE

J07B: COMBINACIONES DE VACUNAS:

01 COMBINACIONES CON UN COMPONENTE TETANICO

02 C. CON SARAMPION-PAPERAS

03 TODAS LAS DEMAS COMBINACIONES

J07C: OTRAS VACUNAS

V: VARIOS

V01. ALERGENOS

V01A. ALERGENOS

V04 PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO

V04A CONTRASTE RADIOLOGICO

V04B ANALISIS DE ORINA

V04C OTROS PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO

V04C1 TEST DE GLUCOSA

V04C2 TODOS LOS DEMAS TEST

(*) ANEXO DE LA O.M DE 13 DE MAYO DE 1985, POR LA QUE SE ACTUALIZA LA CLASIFICACION ANATOMICA DE LOS MEDICAMENTOS.

CUADRO II (a)

**A T C O M S
I N D E X**

J. ANTIINFECCIOSOS GENERALES DE USO SISTEMICO

J06. INMUNOSUEROS E INMUNOGLOBULINAS

J06A. INMUNOSUEROS:

- 01 ANTISUERO PARA LA DIFTERIA
- 02 ANTISUERO PARA EL TETANOS
- 03 ANTISUERO PARA EL VENENO DE LAS SERPIENTES
- 04 ANTISUERO PARA EL BOTULISMO
- 05 ANTISUERO PARA LA GANGRENA GASESOSA
- 06 ANTISUERO PARA LA RABIA

J06B INMUNOGLOBULINAS

J06BA INMUNOGLOBULINAS NORMALES HUMANAS

J06BB INMUNOGLOBULINAS ESPECIFICAS

- 01 INMUNOGLOBULINA ANTI Rh₀D
- 02 INMUNOGLOBULINA CONTRA EL TETANOS
- 03 INMUNOGLOBULINA CONTRA LA VARICELA/ZOSTER
- 04 INMUNOGLOBULINA CONTRA LA HEPATITIS B
- 05 INMUNOGLOBULINA CONTRA LA RABIA
- 06 INMUNOGLOBULINA CONTRA LA RUBEOLA
- 07 INMUNOGLOBULINA CONTRA LA VIRUELA
- 08 INMUNOGLOBULINA CONTRA LAS INFECCIONES POR
ESTAFILOCOCOS
- 09 INMUNOGLOBULINA CONTRA LAS INFECCIONES POR
CITOMEGAVIRUS

CUADRO II (b)

ATC INDEX
OMS

J07. VACUNAS

J07A. VACUNAS

J07AA. VACUNAS VARIAS:

- 01 ARTRITIS
- 02 DIFTERIA
- 03 DIFTERIA-TETANOS
- 04 DIFTERIA-TETANOS-PERTUSIS
- 05 PERTUSIS
- 06 INFECCIONES DEL SISTEMA RESPIRATORIO
- 07 INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS
- 08 TETANOS
- 09 INFECCIONES POR ESTREPTOCOCO
- 10 TIFOIDEA Y PARATIFOIDEA A y B
- 11 INFLUENZA
- 12 COLERA
- 13 VARICELA
- 14 TIFOIDEA
- 15 VACUNA BCG (ANTITUBERCULOSA)
- 16 FIEBRE AMARILLA
- 17 RABIA
- 18 PAROTIDITIS ENDEMICA
- 19 INFECCIONES MENINGOCOCICAS
- 20 SARAMPION
- 21 PESTE
- 22 POLIOMIELITIS
- 23 ENCEFALITIS, JAPONESA
- 24 MENINGO-ENCEFALITIS
- 25 INFECCIONES POR HAEMOPHILUS INFLUENZA B
- 32 TIFUS EXEMANTICO
- 33 SARAMPION-PAROTIDITIS EPIDEMICA Y
RUBEOLA
- 34 HEPATITIS B
- 35 SARAMPION-PAROTIDITIS EPIDEMICA
- 39 RUBEOLA
- 40 INFECCIONES POR NEUMOCOCOS

J07AB VACUNAS EN COMBINACION CON INMUNOGLOBULINAS:
TETANOS.

08

CUADRO II (c)

**ATC INDEX
OMS**

V. VARIOS:

V01. ALERGENOS:

V01A. ALERGENOS:

V01AA. EXTRACTOS ALERGENICOS:

- 01 PLUMAS DE AVES
- 02 POLEN DE HIERBA
- 03 POLVO DOMESTICO
- 04 MOHOS Y LEVADURAS
- 05 POLEN DE LOS ARBOLES
- 07 INSECTOS
- 08 COMIDAS
- 09 TEJIDOS
- 10 FLORES
- 11 ANIMALES
- 20 VARIOS

V02. AGENTES INMUNODEPRESORES:

V02C. AGENTES INMUNODEPRESORES

V02CA. AGENTES INMUNODEPRESORES SELECTIVOS:

- 01 CICLOSPORINA
- 02 MUROMONAB-CD3

CUADRO III

**SISTEMA DE CLASIFICACION DE MEDICAMENTOS VA
USP**

IM000 FARMACOS INMUNOLOGICOS:
IM100 VACUNAS.
IM200 TOXOIDES.
IM300 ANTIVENENOS/ANTITOXINAS.
IM400 SUEROS INMUNES.
IM500 INMUNOGLOBULINAS.
IM600 INMUNOSUPRESORES.
IM700 INMUNOESTIMULANTES.
IM900 FARMACOS INMUNOLOGICOS, OTROS.

El primer elemento diferenciador a la hora de realizar una correcta clasificación es por lo tanto **qué tipo de acción ejerce sobre el organismo**. Los medicamentos inmunológicos pueden tener varias indicaciones terapéuticas, que incluyen las curativas y las preventivas, sin olvidarnos de que pueden ser utilizadas con fines de diagnóstico.

De aquí, que a la hora de realizar la clasificación y definición de estos medicamentos, debamos efectuar dos grandes grupos:

- con propiedades curativas y preventivas: Vacunas y Sueros
- con propiedades de diagnóstico: Toxinas y Alergenos.

3.1. VACUNAS Y SUEROS

Las vacunas poseen como característica principal la de producir una inmunidad activa en el organismo, permanente o no, frente a determinadas enfermedades infecciosas; esta inmunización se produce con un mínimo de riesgo y de reacciones adversas, generales y locales. Se puede decir que las vacunas poseen dos propiedades que recomiendan su uso: su inocuidad y su eficacia⁶⁹.

En contraposición, los sueros administrados por vía parenteral crean una inmunidad pasiva y temporal, pues tienen la capacidad de neutralizar específicamente toxinas y venenos, también se puede unir con bacterias, virus u otros antígenos inactivándolos, podríamos afirmar que es una "vacunación" menos intensa y duradera⁷⁰.

Tanto nuestro país, como la Comunidad Europea definen las vacunas como los agentes utilizados para provocar una inmunidad activa y los sueros como aquellos agentes que provocan una inmunidad pasiva, sin entrar en más detalles.

En ambas definiciones aparece el término agente, que es un término de concepto muy amplio y que por lo tanto intenta abarcar todos los preparados biológicos y antigénicos que pueden producir inmunidad.

Según la Farmacopea Europea las sustancias antigénicas pueden estar formadas por microorganismos patógenos inactivados, por microorganismos vivos o estar integradas por fracciones antigénicas. También se incluyen a aquellas preparaciones purificadas que contienen inmunoglobulinas obtenidas fundamentalmente, a partir de sueros extraídos de animales inmunizados⁷¹.

Debemos, por lo tanto, pensar que el término agente intenta excluir de la definición a los productos obtenidos mediante síntesis química. Pero, para que este concepto quedara más claro se debe añadir a la definición una serie de elementos, para que la complete y no deje lugar a dudas. La definición que se propone y que intenta recoger todas las cualidades de las vacunas es la siguiente: las vacunas son agentes infecciosos, vivos o muertos, que inoculados, enteros o fraccionados, producen inmunidad activa.

(69) F.E. IX Ed; cit. (64), p. 956-957.

(70) F.E. IX Ed; cit. (64), p. 941-942.

(71) F. Eur.; cit. (39), Monografía nº 153.

Todas las clasificaciones de medicamentos consultadas incluyen a estos dos grupos (vacunas y sueros). La clasificación ATC y la española, que está inspirada en ella, incluyen a estos dos grupos dentro del apartado de los **antiinfecciosos de vía general**, mientras que en la USP existe un apartado específico para los **fármacos inmunológicos** en los que se incluyen junto a las vacunas y sueros, los toxoides (Cuadro III).

En el apartado de las vacunas las clasificaciones europeas son más prolijas, indicando cuáles son las vacunas puras (relación que no aparece en ninguna otra), así como las combinaciones de vacunas existentes (Cuadros I y II.b).

Los sueros aparecen siempre unidos con las inmunoglobulinas, esto no es de extrañar pues los sueros son preparados biológicos que contienen anticuerpos; de aquí, que en la Farmacopea Europea vengán definidos como **inmunosueros**⁷², y que incluya además de las antitoxinas y de los antivenenos, la **inmunoglobulina humana normal**⁷³.

Lo mismo sucede en la clasificación VA de la USP donde se diferencian 3 grupos dentro del apartado de los sueros (Cuadro III):

- sueros inmunes
- inmunoglobulinas y
- antivenenos-antitoxinas.

En la actualidad los sueros no se usan en terapia preventiva (sueros antimicrobianos), mientras que ha aumentado su uso para contrarrestar las infecciones hipertóxicas (suero antitetánico o suero antibotulínico). Otro campo donde los sueros están adquiriendo mucha importancia es el campo de la toxicología, como terapia para reparar las intoxicaciones producidas por las picaduras o mordeduras de reptiles, arácnidos o animales marinos.

3.1.1. Vacunas

Las vacunas han hecho bajar espectacularmente la morbilidad y la mortalidad ocasionadas por las infecciones. Se pueden definir como **preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir inmunidad, específica y activa, frente al agente infeccioso o frente a la toxina o antígeno que elabora.**

Cuanto menos modificado esté el germen, tanto mejor será su poder inmunizante; pero no es conveniente preparar vacunas con los microorganismos vivos porque siempre existe la posibilidad de provocar la enfermedad en la persona vacunada.

A.- Obtención de las vacunas

Por ello, en la actualidad se prefiere usar microorganismos, muertos o atenuados, o sus fracciones antigénicas, de esta manera se disminuye la virulencia, sin afectar a la capacidad inmunizante.

(72) F. Eur.; cit. (39), Monografía n° 84 (Generalidades).

(73) F. Eur.; cit. (39), Monografía n° 338.

La disminución del peligro existente de provocar la enfermedad, se puede lograr de igual forma mediante el uso de mutantes seleccionados. Estas mutaciones se pueden obtener por:

- métodos empíricos:
 - pases en animales (virus de la rabia)
 - pases en medios de cultivo (cepa BCG antituberculosa)
- por manipulación genética (*Shigella*, *Vibrio cholerae* o el virus de la gripe).

B.- Clasificaciones de las vacunas⁷⁴

Las vacunas se pueden clasificar en tres grandes grupos:

I.- Vacunas vivas atenuadas:

- bacterianas: - BCG (antituberculosa),
 - Antifiebre tifoidea oral⁷⁵.
- víricas: - Antipoliomielítica viva por vía bucal (Sabin)⁷⁶,
 - Antisarampionosa⁷⁷,
 - Antirubeola⁷⁸,
 - Antivarólica⁷⁹,
 - Anticitomegalovirus (Estudios clínicos avanzados),
 - Antiherpes simples (En investigación preliminar).

II.- Vacunas muertas o inactivadas:

- bacterianas: - Antitifoidea⁸⁰,
 - Antiparatifoidea⁸¹,
 - Antipestosa⁸²,
 - Antipertusis⁸³,
 - Anticolérica⁸⁴.

(74) Cfr. Flores, J; Armijo, JA y Mediavilla, A: Farmacología humana, 2 tomos, Pamplona, 1989; Laurence, J: Vaccines and immunology. Overview. Aids. 1988; 2 Suppl 1: S95-101; Litter, M: Compendio de Farmacología. 3ª Ed. Barcelona, 1987; Pumarola, A; Rodríguez Torres, A; García-Rodríguez, JA y Piédrola-Angulo, G: Microbiología y parasitología médicas. 2ª Ed. Barcelona, 1987; Castilla Córtazar, T; Martín Castilla, L y Martín Hernández, D: Vacunas no incluidas en el calendario sistemático español. Sociedad Española de Puericultura. Actualizaciones en Puericultura. Madrid, 1989 y Comisión de Farmacia del Hospital Provincial de Madrid. Consejería de Salud y Bienestar Social de la Comunidad de Madrid. Guía básica de medicamentos. Madrid, 1984.

(75) F.E. IX Ed.; cit. (64), p. 959 y F.Eur.; cit. (39), Monografía 156.

(76) F.Eur.; cit. (39), Monografía 215.

(77) F.Eur.; cit. (39), Monografía 213 y USP DI; cit. (67), p. 2160-2164.

(78) F.Eur.; cit. (39), Monografía 162 y USP DI; cit. (67), p. 2156-2159.

(79) F.E. IX Ed.; cit. (64) p. 961.

(80) F.E. IX Ed.; cit. (64), p. 961 y F.Eur.; cit. (39), Monografía 157.

(81) *Ibíd.*

(82) F.E. IX Ed.; cit. (64), p. 959.

(83) F.E. IX Ed.; cit. (64), p. 960.

(84) F.E. IX Ed.; cit. (64), p. 958 y F.Eur.; cit. (39), Monografía 154.

- víricas: - Antipoliomielítica (Salk)⁸⁵,
 - Antirrábica⁸⁶,
 - Antigripal⁸⁷,
 - Antihepatitis B (Actualmente se usa el antígeno puro obtenido por un procedimiento de ingeniería genética),
 - Antihepatitis A⁸⁸,
 - Antisida (en investigación).

III.- Vacunas con productos bacterianos:

- toxoides (anatoxinas):
 - Toxoide diftérico,
 - Toxoide tetánico,
 - DTP (toxoides diftérico y tetánico y vacuna pertusis adsorbidos)⁸⁹,
 - Toxoide estafilocócico⁹⁰.
- polisacáridos:
 - Antimeningocócico (el meningococo B es el más extendido en España y aún no se dispone de una vacuna eficaz)⁹¹,
 - Antineumocócico⁹²,
 - Antihæmophilus influenzae tipo B.

Además de esta clasificación existen otras muchas, de entre las que vamos a destacar dos, quizás las dos más importantes:

- **Por la composición.**
 - **V. monovalentes:** cuando presenta una composición antigénica homogénea, como la vacuna de la rubeola, del sarampión, etc.
 - **V. polivalentes:** cuando la especie es heterogénea y existen varios tipos antigénicos, como la vacuna antigripal, etc.
 - **V. combinadas:** se asocian en un mismo preparado productos inmunizantes de diversas especies, como la DTP, la DT, la triple vírica, etc.
- **Por el estado físico que posea.**
 - **precipitadas:** toxoide tetánico.

(85) F.Eur.; cit. (39), Monografía 214.

(86) F.E. IX Ed.; cit. (64), p. 160 y F.Eur.; cit. (39), Monografía 216.

(87) F.Eur.; cit. (39), Monografía 158.

(88) Havrix[®] es la primera vacuna recombinante contra la hepatitis A. Ha sido comercializada por los laboratorios SKF-Beecham, y ha sido recientemente presentada en Suiza. Su desarrollo ha costado 100 millones de £ y ocho años de intensa investigación. Esta nueva vacuna ha sido ya aprobada en Bélgica y la compañía espera recibir en los próximos meses la autorización de comercialización en Alemania y en Gran Bretaña, mientras que no se espera que sea aprobada en los Estados Unidos de Norteamérica hasta el año 1994. Su eficacia es aproximadamente de un 97 por ciento y actualmente está siendo evaluada en más de 40.000 escolares de Tailandia. En nuestro país, la vacuna se ha presentado en el mes de junio del presente año. Cfr. SB's Havrix[®] introduced in Switerland. *Script*, N° 1689, February 5 th 1992, p. 22. y Havrix[®] fields trials "encouraing". *Script*, N° 1690, February 7 th 1992, p. 26-27.

(89) USP DI; cit. (67), p. 2109-2111.

(90) F.Eur.; cit. (39), Monografía 250.

(91) F.Eur.; cit. (39), Monografía 250.

(92) USP DI; cit. (67), p. 2165-2167.

- **líquidas:** antipoliomielítica oral, antigripal.
- **liofilizadas:** sarampión, rubéola.

Esta clasificación es importante porque el estado físico participa en la estabilidad del producto y por lo tanto interviene a aumentar o disminuir la fecha de caducidad, así como a su manejabilidad, transporte, etc.

Otras clasificaciones que podemos considerar de secundarias se refieren al tipo de reservorio existente o a si son sistemáticas o no.

C.- Vacunas antiparasitarias

En la actualidad, se está investigando en la elaboración y obtención de vacunas contra parásitos, destacando las vacunas contra *Leishmania tropica*⁹³, contra el *Tripanosoma cruzi*, contra la esquistosomiasis y la malaria (*Plasmodium sp.*)⁹⁴. Estas vacunas no sólo se están probando para uso humano, sino que también se están desarrollando vacunas parasitarias veterinarias frente a otros parásitos como la *Fasciola hepática* o *Ascaris sum*⁹⁵.

Contra la malaria, también se están desarrollando vacunas, se utilizan para ellos virus recombinantes que codifican una proteína de superficie (PFS25) del estadio sexual de *Plasmodium falciparum* o bien polipéptidos antigénicos que corresponden a epítomos específicos del antígeno del esporozoíto de la misma especie o la proteína de circumesporozoíto del *Plasmodium reichenowi*, expresados en por técnicas de ADN recombinante, así como proteínas receptoras del *Plasmodium duffy*⁹⁶.

No se han producido éxitos importantes y muy pocas de estas preparaciones se han comercializado, aunque las investigaciones prosiguen.

3.1.2. Sueros

Los sueros se suelen obtener de animales jóvenes de gran talla, generalmente caballos, a los que se inyectan antígenos asociados con coadyuvantes, tras un período de tiempo y siguiendo unos protocolos determinados se obtienen títulos elevados de anticuerpos (**hiperinmunización**) que podrán ser posteriormente extraídos del plasma mediante repetidos procesos de purificación.

(93) Se están usando en el sur de la Unión Soviética y en el norte del Líbano, se usan para la inmunización cultivos de las formas flageladas de las *Leishmania tropica*. Cfr. Faust, P; Rusell, P. y Jung, R. Parasitología clínica. Barcelona, 1974.

(94) Cfr. Hyde, JE: Molecular parasitology. New York, 1990 y Etlinger, HM y Heimer, EP; Tzeciak, AM Felix, AM y Gillessen D: Assessment in mice of a synthetic peptide-based vaccine against the sporozoite stage of the human malaria parasite, *P. falciparum*. Inmunology, 1988; 64 (3): 551-558.

(95) Tizard, I: Inmunología parasitaria. 3ª Ed. México, 1989.

(96) Oficina Española de Patentes y Marcas. Vigilancia tecnológica del año 1991, Madrid, 1992, pp. 53-54, 79-81 y 97-99.

A.- Clasificación de sueros

Los sueros a los que hemos hecho alusión se denominan **heterólogos** y según se obtengan por inmunización frente a microorganismos o sus exotoxinas se pueden clasificar en **sueros antimicrobianos** o **sueros antitóxicos**.

Los **sueros antimicrobianos** están en desuso, el último en ser usado con mayor frecuencia fue el antirrábico, junto a él, se usaban otros como son el antipestoso, el anticolérico, el antineumocócico o el antivarólico.

Los **sueros antitóxicos** se aplican sobre todo en la profilaxis de las infecciones hipertóxicas en individuos no vacunados de elevado riesgo y también en el tratamiento de la enfermedad ya declarada⁹⁷.

Los más importantes son:

- antitoxina botulínica⁹⁸,
- antitoxina diftérica⁹⁹,
- antitoxina gangrenosa¹⁰⁰ y
- antitoxina tetánica¹⁰¹.

También debemos de tener en cuenta los sueros antivenenosos sobre todo los **sueros antiofídicos antitóxicos** que se preparan inyectando los venenos de las serpientes a los caballos¹⁰².

Los venenos que se inyectan suelen ser distintos según la zona geográfica a los que van destinados, así podemos destacar los antivenenos purificados contra los venenos de:

- serpiente de cascabel (*Crotalus terrificus* y *C. atrox*),
- víbora de la cruz (*Bothrops alternata* y *B. atrox asper*),
- araña "viuda negra" (*Latrodectus mactans*) y
- víboras europeas (*Vípera aspis*, *V. berus*, *V. russelli* y *V. latasi*, entre otras especies)¹⁰³.

El principal problema que se plantea en la fabricación de estos sueros es su difícil normalización de aquí, que la Organización Mundial de la Salud haya creado un Comité de Expertos para que los estudien. En

(97) Pumarola, A; Rodríguez Torres, A; García-Rodríguez, JA y Piédrola-Angulo, G: Microbiología y parasitología médicas. 2ª Ed. Barcelona, 1987.

(98) F. Eur. Monografía nº 85.

(99) F.E. IX Ed.; cit. (64), p. 962-963 y F.Eur.; cit. (39), Monografía 86.

(100) F. Eur.; cit. (39), Monografías nº 87, 88, 89 y 90.

(101) F.E. IX Ed.; cit. (64), p. 965-966 y F.Eur.; cit. (39), Monografía 91.

(102) Cfr. Dreisbach. RH: Manual de Toxicología clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento, México, D.F. 1984.

(103) Este último posee su propia Monografía en la Farmacopea Europea. F. Eur.; cit. (39), Monografía nº 145.

la actualidad, existen estudios muy avanzados sobre su elaboración, en particular existen ocho propuestas de normalización de venenos y antivenenos¹⁰⁴.

El uso de sueros heterólogos puede producir los denominados accidentes alérgicos o reacciones de hipersensibilidad¹⁰⁵, debido principalmente a que no se provoca una respuesta inmune satisfactoria en el animal y a la existencia en el suero de proteínas de éste.

De aquí que se empleen los denominados **sueros homólogos**, que proceden de personas inoculadas voluntariamente o que hayan pasado la enfermedad. Esta distinción entre sueros homólogos y heterólogos, o lo que es lo mismo, entre sueros de origen animal y sueros de origen humano, nos será posteriormente de mucha utilidad a la hora de averiguar bajo que normativa comunitaria se hayan comprendidos.

Estos sueros homólogos poseen otras ventajas además de la de evitar las reacciones de hipersensibilidad, entre ellas destaca el que confiere una inmunidad pasiva de mayor duración debido sobre todo a su mayor concentración en anticuerpos.

Dentro de este grupo podemos distinguir los siguientes grupos:

- **Sueros antivirales** (antihepatitis B, antisarampionoso, antirrábico o antiparotiditis),
- **Sueros antitoxinas** (frente al tétanos),
- **Sueros antibacterianos** (frente a la *Bordetella pertussis* (tosferina)),
- **Sueros que poseen anticuerpos frente a otros antígenos**, son inmunoglobulinas no infecciosas como la Rh₀(D), que se emplea en la prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad entre su Rh y el de la madre¹⁰⁶.

B.- Problemática de los sueros

Con respecto a los sueros, creemos necesario destacar otro aspecto que resalta por su importancia a la hora de encuadrarlos dentro de la legislación comunitaria.

(104) Las ocho propuestas son las siguientes:

- *Echis carinatus*,
- *Vipera ruselli*,
- *Naja naja kaonthia*,
- *Bothrops atrox asper*,
- *Trimeresurus flavoviridis*,
- *Notechis scutatus*,
- *Crotalus atrox*.

Cfr. Organización Mundial de la Salud: Comité de Expertos de la OMS en Patrones biológicos. 39º Informe. Serie de Informes Técnicos 786. Ginebra, 1989, p. 13.

(105) Los accidentes alérgicos pueden ser de varios tipos:

- fenómeno de Arthus, que se produce en la zona de inoculación y que es una reacción local,
- enfermedad del suero: que cursa con fiebre, urticaria y adenopatías y
- shock anafiláctico, que no es normal, y que cuando se produce suele ser mortal.

(106) Se produce una destrucción brusca y masiva de los eritrocitos del niño, por anticuerpos producidos por la madre que atraviesan la barrera placentaria. Para que se produzca, la sangre de la madre debe de ser Rh negativo y la del niño Rh positivo. Se le debe de administrar a la madre, dentro de las 72 horas siguientes al parto o al aborto del primer embarazo para que los resultados sean satisfactorios. Cfr. Roitt, I; Brostoff, J y Male D: Inmunología. Barcelona, 1988: 20.5.

Hemos comentado anteriormente, que los sueros homólogos se encuadran dentro del ámbito de aplicación de la Directiva 89/342/CEE, relativa a los medicamentos inmunológicos, pues las inmunoglobulinas se encuadran dentro de la definición ya dada: "*agentes utilizados para provocar una inmunidad pasiva*", incluso entre los ejemplos que se dan, incluyen a la globulina antivariológica y la antilinfocítica.

Sin embargo, las inmunoglobulinas de origen humano quedan también dentro del ámbito de aplicación de otra Directiva. Nos referimos a la Directiva 89/381/CEE, relativa a los medicamentos derivados de la sangre y plasma humanos. En efecto, el apartado 1 del artículo 1 de la citada Directiva, indica que los medicamentos hemoderivados estén dentro de su ámbito de aplicación y en particular, nombra a la albúmina, a los factores de coagulación y a las inmunoglobulinas de origen humano.

Además, es ésta la orientación que ha seguido el Comité de Especialidades Farmacéuticas, que en su grupo de trabajo relativa los productos derivados de sangre humana y plasma, ha realizado los "*Core Summaries of products characteristics*" (resúmenes de las características del producto) de diversos productos. Pues bien, dentro de estos productos se incluyen varias inmunoglobulinas humanas, así por ejemplo, podemos destacar¹⁰⁷:

- Inmunoglobulina humana normal por vía intravenosa,
- Inmunoglobulina humana normal por vía intramuscular,
- Inmunoglobulina humana antirábica por vía intramuscular,
- Inmunoglobulina humana antitetánica por vía intramuscular¹⁰⁸,
- Inmunoglobulina humana anti Rh₀D por vía intramuscular o
- Inmunoglobulina humana antihepatitis B por vía intramuscular.

Por lo tanto, y a tenor de lo visto, se puede llegar a la conclusión de que las inmunoglobulinas humanas, que antes hemos nombrado con la denominación de sueros homólogos, se encuentran bajo el ámbito de aplicación de dos Directivas. Esta cuestión, puede plantear, como ya hemos comentado con anterioridad, algunos problemas, a la hora de la autorización sanitaria de estos productos.

La solución que creemos mas oportuna, para resolver esta confusión, es sencilla. En primer lugar, a la hora de tratar este problema debemos tener en cuenta el enfoque de cada Directiva. Así, en la Directiva relativa a los medicamentos inmunológicos, que es anterior a la de los hemoderivados, es la finalidad del medicamento el carácter dominante, la capacidad de modificar el sistema inmune es el factor común que poseen todos los medicamentos inmunológicos. Sin embargo, la Directiva relativa a los medicamentos hemoderivados, está enfocada hacia el origen de éstos, que es la sangre y el plasma humano y lo que hace es delimitar, aún más, un grupo de medicamentos bastante complejo.

(107) Cfr. Commission of the European Communities. Medicinal products derived from human blood or plasma. Core summaries of products characteristics. Doc. III/3611/92-EN y III/3718/92-EN.

(108) La inmunoglobulina humana antitetánica por vía intramuscular, también denominada gammaglobulina hiperinmune, posee una semivida superior a la de origen equino o bovino por lo que se necesita menos dosis, para tener efecto similar.

Las inmunoglobulinas de origen humano, se encuentran dentro de los dos grupos, ya que participan de la esencia de ellos, por un lado son capaces de modificar el sistema inmune y por otra parte son obtenidas a partir de pacientes que han pasado la enfermedad.

Es necesario, pues, conocer cual es el carácter que domina. Para nosotros, en este caso, **el atributo predominante es el origen**, y por lo tanto, estas inmunoglobulinas están bajo el ámbito de aplicación de la Directiva 89/381/CEE de ahí, que sea esencial distinguir entre los sueros de origen animal y sueros de origen humano, es decir entre los sueros homólogos y heterólogos. En este sentido, las inmunoglobulinas de origen humano (sueros homólogos) quedan bajo el ámbito de aplicación de la Directiva 89/381/CEE, relativa a los medicamentos hemoderivados, mientras que las inmunoglobulina de origen animal (sueros heterólogos) quedarían bajo la Directiva 89/342/CEE, relativa a los medicamentos inmunológicos.

3.2. TOXINAS Y ALERGENOS

3.2.1. Toxinas

Respecto a este grupo, debemos de comentar que son de más difícil clasificación, y es precisamente este hecho el que hace que no existan muchas referencias sobre ellos.

Las toxinas o toxoides vienen definidos en los mismos términos por la Directiva comunitaria y por el Decreto español, como "*los agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad*"¹⁰⁹.

Los agentes utilizados habitualmente para el inmunodiagnóstico son los agentes infecciosos, o sus antígenos, así como los anticuerpos dirigidos contra ellos¹¹⁰.

Debemos de recordar que las sustancias usadas para el diagnóstico "*in vivo*" están incluidas dentro del concepto de medicamento, tanto en España como en la Comunidad Europea¹¹¹.

La Directiva comunitaria 75/319/CEE hace referencia a la tuberculina (la antigua preparación y al derivado protéico purificado), y las toxinas usadas en el test de Schick (para la difteria), el test de Dick (para los estreptococos hemolíticos de la escarlatina) y la brucelina. Estos ejemplos no vienen recogidos en el Decreto español.

En la Farmacopea Europea no existe ninguna monografía dedicada a las toxinas en general, no existiendo por lo tanto una definición específica. Sin embargo, aparecen dos monografías, una dedicada al

(109) Cfr. artículo 1.2 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (36) y artículo 1.2 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5) que hace referencia al Anexo de la Directiva 75/319/CEE; cit. (5).

(110) Organización Mundial de la Salud: Uso de antígenos sintéticos para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas. Serie de Informes Técnicos 784. Ginebra, 1989, p.6.

(111) Cfr. artículo 8.1 de la Ley del Medicamento; cit. (30) y artículo 1.2 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1).

derivado protéico purificado de tuberculina para uso humano¹¹² y otra dedicada a la antigua preparación de la tuberculina para uso humano¹¹³.

En los Estados Unidos podemos encontrar que en la clasificación VA de la USP (Cuadro III) aparece también el grupo de los toxoides, pero dentro de este apartado no hace referencia a ningún tipo de medicamentos, mientras que en el Code of Federal Regulations, sólo recoge las toxinas usadas en el test de Schick y las dos preparaciones de la tuberculina¹¹⁴.

Respecto a la clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud y a la existente en España (Cuadro I), hay que indicar que no aparece recogido en ninguna de ellas, y no existe ninguna referencia específica sobre ellos, por lo que pensamos que estarán incluidos en el grupo genérico de varios (V), dentro del apartado dedicado a los productos de diagnóstico (V04C2: Todos los demás Test).

Destacar que la Organización Mundial de la Salud está muy interesada en la elaboración de métodos y reactivos para el diagnóstico rápido y la vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas y, por ello, esta favoreciendo el estudio de antígenos sintéticos que cada vez está adquiriendo mayor importancia en la creación de técnicas para el inmunodiagnóstico, debido a que los antígenos que sean adecuados, podrían fabricarse a bajo coste, lo que constituiría una gran ventaja, si se considera su aplicación en los países en desarrollo¹¹⁵.

3.2.2. Alergenos

Para el grupo de los alergenos pasa algo similar, la definición española es la misma que la comunitaria *"todo producto destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta*

(112) F. Eur.; cit. (39), Monografía nº 151.

(113) F. Eur.; cit. (39), Monografía nº 152. En la Farmacopea Española IX Ed; cit. (64), aparece también otra Monografía dedicada a esta preparación en la p. 966.

(114) Cfr. part. 650 del Code of Federal Regulations 21, April 1992. Office of the Federal Register National Archives and Records Administratios. Washington, 1992.

(115) Organización Mundial de la Salud: Uso de antígenos sintéticos...; cit. (110), pp. 3, 5 y 75. Los antígenos sintéticos que están siendo estudiados por la Organización Mundial de la Salud en la actualidad son:

- en diagnóstico de infecciones víricas:
 - Virus de la influenza,
 - Paramixovrus,
 - Arenavirus,
 - Virus Hepatitis B,
 - Virus poliomiélicos y Virus Hepatitis A y
 - Virus del Herpes;
- en diagnóstico de la infección por el VIH:
 - VIH1 y VIH2;
- en diagnóstico de enfermedades bacterianas y parasitarias:
 - Micobacterias,
 - Estreptococos,
 - Malaria y,
 - Esquistomiasis.

inmunológica a un agente alergizante"¹¹⁶. El término provocar, quizás no sea el adecuado porque no recoge de forma completa el uso que en la actualidad poseen los alérgenos. En el texto oficial "provocar" se usa como sinónimo de "identificar" (se provoca la reacción alérgica para identificarla), y se olvida el fin preventivo que poseen, en el que se provoca una respuesta del paciente mediante la administración repetida de dosis progresivas del alérgeno, produciendo un aumento de la IgG₁ específica para el antígeno y disminuye la IgE específica que es la responsable de los efectos clínicos, ya que son estas IgE las que se unen a las mastocitos, provocando su ruptura cuando se pone en contacto con el alérgeno¹¹⁷.

La inmunoterapia es un tratamiento gradual que comienza con dosis muy pequeñas y se van aumentando hasta lograr una dosis de mantenimiento que coincide con la que proporciona mayores concentraciones séricas de IgG (si se incrementa la dosis no se aumenta la concentración de IgG), y el efecto terapéutico se consigue al llegar a esa dosis de mantenimiento. Debemos destacar que como agente terapéutico no es muy eficaz¹¹⁸ y que, en la mayoría de los casos, no existe una correlación clara entre la variación de las concentraciones terapéuticas de inmunoglobulinas y la mejoría clínica del paciente¹¹⁹.

Además, no está confirmado que la inmunoterapia pueda exacerbar las enfermedades por autoinmunidad por lo que los alérgenos deberán de ser administrados con sumo cuidado en el caso de pacientes con enfermedades por autoinmunidad¹²⁰.

Por todo lo anteriormente dicho, los extractos alérgicos sólo deben de aplicarse si se dispone de medios inmediatamente accesibles que permitan proceder al tratamiento de un paciente que eventualmente sufra una reacción generalizada; por lo tanto, no deben ser administrados nunca en el domicilio del paciente¹²¹.

(116) Cfr. el apartado 2 del artículo 1 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (36) y apartado 2 del artículo 1 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (5).

(117) La IgG₁ y la IgE son similares, están compuestas de dos cadenas pesadas y de otras dos ligeras, pero las cadenas pesadas de la IgE posee cinco dominios por cuatro de la IgG, esto hace que el peso molecular sea superior (188.00 D. - 146.000 D.). Otro dato que las diferencian es la vida media en suero que poseen que es de dos días y medio para la IgE y de veintinueve días para la IgG.

(118) El tratamiento con alérgenos es de eficacia variable así.

- frente a venenos de himenópteros es eficaz, descendiendo el riesgo de reacción anafiláctica del 60 por ciento al 3-5 por ciento;
- frente al polen de plantas, polvo doméstico, ácaros, esporas de hongos y polvo y epitelio de enfermedades la eficacia es variable y depende mucho de la identificación correcta del alérgeno y de la especificidad y potencia de la vacuna;
- frente a alimentos (albúmina, caseína de leche, frutos secos o crustáceos), son poco eficaces ya que la duración del efectos protector es muy corta. No se suelen usar;
- frente a bacterias: probablemente sean ineficaces, ya que los ensayos clínicos no han demostrado protección significativa.

(119) Cfr. Roit, I; Brostoff, J y Male, D: Inmunología, cit (106) p 19.17.

(120) Información y pauta de administración de los extractos alérgicos ALLPYRAL. Laboratorios Dome/Hollister-Shier (División Miles-España S.A.)

(121) Esta información debe aparecer de forma obligatoria en los prospectos de los preparados alérgicos, según indica la Circular 8/88, de 15 de febrero, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Los datos a incluir en estos prospectos se hallan estudiados de forma más detenida en el Capítulo dedicado al uso racional de este tipo de medicamentos.

En ninguna de las Farmacopeas estudiadas aparecen ni referencias ni clasificaciones de este grupo, quizás debido a que los extractos alérgicos, así como los preparados que de ellos se fabrican, son para un paciente determinado y que por lo tanto es muy difícil la normalización, normalización que por otro lado si es posible, y necesaria, en los extractos alérgicos de los que se parte, las normas sobre los requisitos que deben cumplir estos extractos, como materiales de partida de las vacunas individualizadas se encuentran recogidos en la legislación española en el Anexo II del R.D. 288/91 de 8 de marzo¹²².

Al contrario, de lo ocurrido con las toxinas, los productos alérgicos sí aparecen recogidos en las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud y el Consejo Nórdico (Cuadro II.c), que incluye un amplio grupo de sustancias que pueden provocar procesos alérgicos.

4. CONCEPTO JURÍDICO DE LAS VACUNAS INDIVIDUALIZADAS

Dentro de este amplio grupo de medicamentos, cabe destacar por sus peculiares características, que los distinguen del resto de los productos inmunológicos a las vacunas individualizadas, ya sean antialérgicas, bacterianas o autovacunas.

Para facilitar su estudio, a lo largo de este apartado vamos a considerar que las vacunas individualizadas no se elaboran en las oficinas de farmacia y servicios de farmacia hospitalaria, debido no solo a la necesidad de unas instalaciones adecuadas y de unos equipos y materiales de alto coste, sino también a la dificultad adicional que existe para conseguir las materias primas o los "bulk" iniciales.

Es necesario pues, que quede claro que, aunque insistamos en la consideración de las vacunas individualizadas como medicamento de fabricación industrial, cabe la posibilidad que se puedan elaborar en las oficinas de farmacia y servicios de farmacia hospitalaria que reúnan las condiciones mínimas¹²³ y que estén autorizadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo¹²⁴, en estos casos, y sólo en estos casos, las vacunas individualizadas sí se pueden considerar como formulación magistral.

Previo al estudio sobre el concepto jurídico de este tipo de vacunas, creemos necesario establecer unas consideraciones sobre la formulación magistral y la especialidad farmacéutica. Esta aclaración es necesaria debido a que las vacunas individualizadas se encuentran situadas en el límite existente entre ambas.

Los principales rasgos que definen a las especialidades farmacéuticas son las siguientes¹²⁵:

- * composición e información definidas,
- * forma farmacéutica y dosificación determinada,
- * preparados para su uso inmediato y,

(122) Este anexo se fundamenta principalmente en las Normas dadas por el Consejo Nórdico en su publicación: Nordic Council on Medicines. Registration of allergen preparation...; cit. (35).

(123) Cfr. el apartado 2 del artículo 35 de la Ley del Medicamento; cit. (30).

(124) Cfr. apartado 2 del artículo 8 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(125) Cfr. el apartado 6 del artículo 8 de la Ley del Medicamento; cit. (30) y el apartado 1 del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1).

* con denominación, embalaje, envase y etiqueta uniforme.

Las características de la **formulación magistral** son¹²⁶:

- * estar destinada a un paciente individualizado según una prescripción facultativa,
- * preparadas por el farmacéutico o bajo su dirección y,
- * dispensadas en su oficina de farmacia o servicio de farmacia hospitalaria.

Podemos observar que las vacunas individualizadas poseen atributos de estas dos categorías de medicamentos, sin embargo el principal rasgo diferenciador **el de obedecer a una prescripción médica para un paciente determinado**; quizás precisamente por esta particularidad, la Directiva comunitaria 89/342/CEE no los contempla, *"ya que la legislación comunitaria se refiere sólo a los medicamentos de amplia difusión, es decir, aquéllos que se preparan siguiendo un procedimiento industrial y que pueden presentar un riesgo masivo para la población a través, principalmente, del comercio intracomunitario"*¹²⁷.

Es decir, la no inclusión de este tipo de medicamentos en la legislación comunitaria, se debe a que este tipo de vacunas no se comercializan, es decir, no son puestas en el mercado, ya que se distribuyen directamente a los pacientes, sin pasar por los canales habituales de distribución farmacéutica¹²⁸.

Sin embargo, y a pesar de no estar regulados en la Comunidad Europea, debemos indicar que poseen un elevado interés terapéutico y que gozan de los caracteres fundamentales que definen al medicamento¹²⁹.

Debido al factor diferenciador, que hemos apuntado, se puede pensar que este tipo de vacunas se puede encuadrar dentro del amplio grupo de la formulación magistral. Más, esto no es cierto, el concepto de formulación magistral se haya íntimamente unido a su lugar de fabricación, es decir cualquier oficina de farmacia o servicio de farmacia hospitalaria¹³⁰.

Sin embargo, la fabricación de vacunas individualizadas está limitada a estos establecimientos, sino que **estas vacunas solamente se pueden elaborar en aquellos establecimientos que sean expresamente**

(126) Cfr. el apartado 9 del artículo 8 de la Ley del Medicamento; cit. (30) y el apartado 4 del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1), introducido por la Directiva 89/341/CEE; cit. (2).

(127) Respuesta de la Comisión 90/C 325/03, de 13 de octubre de 1989, a la pregunta escrita nº 513/89 (DOCE 24.XII.1990).

(128) Cfr. Navarro Muros, IM; Cabezas López, MD; Acosta Robles, AL y Martín Castilla, D: Contenido y alcance...; cit. (20).

(129) En este sentido, la Ley del Medicamento; cit. (30) en el apartado 1 de su artículo 8 define al medicamento, indicando que es *"toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotadas de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental"*. Cfr. también el apartado 2 del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1).

(130) Como ya hemos apuntado en el texto, una de las características básicas que definen la formulación magistral es que debe estar preparado por el farmacéutico o bajo su dirección y que debe ser dispensadas en su farmacia o en el servicio farmacéutico al que pertenezca.

autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo¹³¹, por tanto las vacunas individualizadas no se pueden encuadrar dentro de la categoría de formulación magistral.

Esta autorización necesaria para la elaboración de vacunas individualizadas será concedida por el Ministerio de Sanidad y Consumo cuando se verifique que la entidad solicitante dispone de los medios mínimos materiales, técnicos y de personal para su adecuada fabricación, control y que se realizan bajo la responsabilidad de un técnico superior, calificado de acuerdo con la normativa vigente, que garantice su correcta fabricación¹³².

El apartado 13 del artículo 108, de la Ley del Medicamento, dentro de su Título IX dedicado al Régimen sancionador, tipifica la preparación individualizada de vacunas y alérgenos en otros establecimientos distintos a los autorizados como infracción grave, con la consiguiente imposición de sanciones que el artículo 109 delimita en tres grados, y que van desde multas de 500.001 a 2.500.000 pesetas, pudiendo rebasar dicha cantidad hasta alcanzar el quíntuplo del valor de los productos o servicios objeto de la infracción. Además, aunque sin tener la consideración de sanción, el artículo 110 de la misma Ley contempla la posibilidad de cierre de los establecimientos o suspensión de su funcionamiento, así como el comiso de productos y medicamentos en determinadas circunstancias.

La exigencia previa de un establecimiento autorizado y de la presencia del Director técnico hace que estas vacunas se puedan comparar a las especialidades farmacéuticas, pero adaptándolas a las exigencias de unos medicamentos con dos características especiales¹³³:

- por un lado, son inmunológicos con los consiguientes problemas que conlleva y
- por otro, son específicos para un paciente determinado, es decir no se fabrican en serie, con lo cual el establecimiento de fabricación deberá reunir para cada preparación las características especiales que éste requiera.

Sin embargo, para que las vacunas individualizadas puedan ser consideradas como especialidades farmacéuticas deben poseer la autorización previa sanitaria de la Administración del Estado, y estar inscrito en el Registro de Especialidades Farmacéuticas, es más ningún medicamento tendrá la consideración de especialidades farmacéuticas, y por lo tanto no podrá ser puesto en el mercado si no cuenta con dicha autorización¹³⁴. Esta premisa no se cumple en las vacunas individualizadas, ya que éstas se ponen en el mercado, sin que exista ningún tipo de comunicación entre el laboratorio productor y las autoridades sanitarias.

(131) Cfr. el apartado 2 del artículo 39 de la Ley del Medicamento; cit. (30).

(132) Cfr. el apartado 2 del artículo 8 de R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (36).

(133) Cabezas López, MD; Acosta Robles, AL; Navarro Muros, IM y Martín Castilla, D: Garantía de calidad de los medicamentos inmunológicos en el R.D. 288/91, de 8 de marzo. Indufarma, en prensa, aceptado.

(134) Cfr. el apartado 1 del artículo 9 de la Ley del Medicamento; cit. (30).

Por lo tanto, y en una primera aproximación, vemos que la definición de las vacunas individualizadas está condicionada a dos factores fundamentales:

- * prescripción individualizada para un paciente concreto y
- * autorización del laboratorio preparador.

Cada uno de estos factores, le confiere una particularidad distinta, por el primero no poseen una composición fija y definida y por lo tanto no puede ser consideradas especialidades farmacéuticas (no se pueden inscribir dentro del registro de especialidades) y la segunda hace que se aleje del concepto de formulación magistral, al existir otros establecimientos de fabricación distintos a las oficinas de farmacia y a servicios de farmacia hospitalaria.

Se observa pues, que **el estatuto jurídico de este tipo de medicamentos se encuentra mal definido y que no poseen una adecuada reglamentación.**

4.1. VACUNAS INDIVIDUALIZADAS COMO MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN INDUSTRIAL

Podemos intentar elaborar una primera definición de estas vacunas individualizadas encuadrándolas como un **grupo de medicamentos preparados industrialmente**, pero no en serie, **que carecen de algunas de las características de las especialidades farmacéuticas**, en particular, la de no poseer una composición definida¹³⁵.

Si partimos desde este punto de vista, las vacunas individualizadas se pueden incluir dentro del ámbito de aplicación de las Directivas comunitarias. Esta interpretación contradice, en parte, lo anteriormente expuesto, pero partiendo de esta base el estatuto jurídico de las vacunas individualizadas se puede conformar de una forma más clara.

En efecto, la Directiva 65/65/CEE indica claramente dos aspectos, que su ámbito de aplicación son los medicamentos destinados a ser puestos en el mercado por los Estados Miembros¹³⁶ y que sus disposiciones no son aplicables a los medicamentos preparados según una fórmula oficial u magistral¹³⁷.

(135) Estas características, ya han sido comentadas al principio del apartado y aparecen recogidas tanto en la Ley del Medicamento como en la Directiva 65/65/CEE. En la Ley del Medicamento; cit. (30) en el apartado 6 de su artículo 8 define a las especialidades farmacéuticas, indicando que estos deben tener una composición e información definidas, una forma farmacéutica y una dosificación determinada, preparados para uso medicinal inmediato dispuesto y acondicionado para su dispensación al público y con denominación, embalaje, envase y etiqueta uniforme. En el mismo sentido, cfr. el apartado 1 del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1).

(136) Cfr. el apartado 1 del artículo 2 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1).

(137) Cfr. el apartado 3 del artículo 2 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1).

Sin embargo, a pesar de esta claridad, la Directiva establece dos situaciones excepcionales, la adopción de éstas depende de cada Estado Miembro, así:

* a los medicamentos preparados industrialmente, pero que no se ajusten a la definición de especialidades farmacéuticas, se les aplicará la normativa comunitaria¹³⁸,

* a los medicamentos "que se suministren atendiendo a un encargo legal y no solicitado, elaborado de acuerdo con las especificaciones de un facultativo reconocido y que los destine a sus pacientes bajo su responsabilidad personal directa", se les podrá excluir¹³⁹.

Esta doble posibilidad planteada por la Comunidad favorece aún más la falta de una definición de las vacunas individualizadas. A pesar de esta disyuntiva, parece ser que la Comisión, siempre ha favorecido la inclusión de estos preparados dentro del ámbito de aplicación de la normativa comunitaria, justificándola quizás, por la presencia en el mercado farmacéutico de un gran número de estos preparados que pueden circular libremente por la Comunidad, de ahí que en las nuevas Directivas se incluyan apartados indicando las diversas peculiaridades de éstos, respecto a las especialidades farmacéuticas.

Así cabe destacar el reconocimiento tácito, que de este tipo de medicamentos hace la Directiva 91/356/CEE¹⁴⁰, en la que se indica, dentro del apartado de control de calidad, que para los medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, es decir no en serie, se podrán determinar o definir por parte de las autoridades sanitarias competentes, otras condiciones de muestreo o de conservación, en el caso de que las muestras presenten problemas especiales con su almacenamiento¹⁴¹.

En nuestro país la reglamentación vigente indica que los medicamentos inmunológicos, fabricados industrialmente, tienen la consideración legal de especialidades farmacéuticas¹⁴², refiriéndose, a nuestro entender en el caso de los alérgenos, a los productos alérgénicos de partida, según se desprende de lo indicado en el artículo 8 del mismo Decreto, es decir, que excluye del régimen general de comercialización a las vacunas individualizadas, acogiéndose a lo dispuesto en el apartado 4 del artículo 2 de la Directiva 65/65/CEE.

Esta falta de definición, no especificando, claramente, donde se encuadran las vacunas individualizadas, es a nuestro entender el origen de los problemas existentes.

El artículo 8 del Decreto 288/91, de 8 de marzo, por el que se regulan las vacunas individualizadas y al que tantas veces hemos hecho alusión, no aporta nada nuevo para solucionar esta cuestión, en su texto aparecen menciones a la identificación del producto final, a la autorización del laboratorio y a los requisitos de

(138) Cfr. el apartado 2 del artículo 2 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1).

(139) Cfr. el apartado 3 del artículo 1 de la Directiva 89/341/CEE; cit. (2) que modifica al apartado 4 del artículo 2 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (1).

(140) Directiva 91/356/CEE, de 13 de junio, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano (DOCE N° L 193, de 17.07.1991).

(141) Cfr. el apartado 4 del artículo 11 de la Directiva 91/356/CEE; cit. (140).

(142) Cfr. el apartado 1 del artículo 2 del R.D. 288/91 de 8 de marzo; cit. (36).

fabricación, pero no encuadra las vacunas individualizadas dentro de ninguno de los grupos de medicamentos reconocidos por la Ley¹⁴³.

De todo lo anteriormente visto, se deduce que un laboratorio que reúna los requisitos mínimos exigidos por el Ministerio de Sanidad y Consumo, que cumpla las Normas de Correcta Fabricación en el proceso de elaboración y que use como materias primas "bulk" autorizados, ya sean fabricados por ellos mismos o adquiridos a terceros, puede empezar a elaborar vacunas individualizadas si que exista ningún otro trámite legal más.

Entonces, ¿cómo realiza la Administración sanitaria el control sobre estos productos?. No podemos pensar, que estas vacunas se encuentran exentas de los controles administrativos mínimos, para este caso el control viene definido a través de dos vías:

a) la primera y fundamental, la autorización de comercialización de los productos alergénicos de partida. El control se realiza a través de las especificaciones que se le exigen a los **materiales de partida** que se usan como materia prima en su elaboración. Estos materiales de partida deben encontrarse registrados y aprobados por la Administración sanitaria, en particular todas las vacunas antialérgicas individualizadas se elaboran a partir de alérgenos fabricados industrialmente¹⁴⁴.

b) Siguiendo esta misma idea de control sobre los productos de partida, el segundo control se realiza a través de las **Normas de Correcta Fabricación de las vacunas antialérgicas bacterianas donde se incluyen toda una serie de especificaciones escritas sobre éstos**¹⁴⁵. Además, todos los procesos y procedimientos de fabricación y control que se realicen deberán estar validados por la inspección farmacéutica¹⁴⁶. Todas estas especificaciones tienen por objeto mantener la mayor uniformidad posible en la calidad de los distintos lotes de alérgenos. De estas especificaciones hablaremos posteriormente en el apartado dedicado al Registro y a las Normas de Correcta Fabricación de los medicamentos inmunológicos.

En consecuencia, y como conclusión podemos afirmar que a todos los efectos, **las vacunas antialérgicas tienen la consideración de medicamentos de fabricación industrial y debido a esto los alérgenos empleados en la elaboración de vacunas antialérgicas habrán de evaluarse, autorizarse y registrarse conforme a lo previsto para las especialidades farmacéuticas.**

(143) Los medicamentos reconocidos legalmente por la Ley del Medicamento; cit. (30), en el apartado 1 de su artículo 6 son:

- las especialidades farmacéuticas,
- las fórmulas magistrales,
- los preparados fórmulas oficinales y
- los medicamentos prefabricados.

(144) Cfr. el apartado 4 del artículo 8 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (36).

(145) Anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (36).

(146) Cfr. el apartado 3 del artículo 8 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. en (36).

CAPITULO II

GARANTIAS DE CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA EN LOS MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS

A. SITUACION ACTUAL DEL REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS

1. BASES COMUNITARIAS Y NACIONALES PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

La autorización de un nuevo medicamento, ya sea humano o veterinario, se obtiene una vez que las autoridades sanitarias han procedido a la evaluación del producto. Esta evaluación se realiza para garantizar que se cumplen las garantías de calidad, seguridad y para conocer sus ventajas y su utilidad terapéutica.

La autorización sanitaria se fundamenta en la filosofía de un medicamento una autorización, ya que la legislación farmacéutica no reconoce como medicamento al que no haya sido autorizado previa evaluación¹. Se trata de una evaluación concreta y específica para cada producto en particular y sin la cual ningún medicamento puede fabricarse ni comercializarse.

En efecto, la Directiva 65/65/CEE, relativa a los medicamentos de uso humano, nos indica que *"sólo se podrá comercializar un medicamento en un Estado miembro cuando la autoridad competente de este Estado lo haya autorizado previamente"*²

y la Directiva 81/851/CEE, relativa a los medicamentos veterinarios reafirma este concepto fundamental señalando que

*"ningún medicamento veterinario podrá ser puesto en el mercado en un Estado miembro sin autorización previa de la autoridad competente de dicho Estado"*³.

En estos textos comunitarios aparecen dos características fundamentales de la autorización sanitaria de un medicamento:

- la primera, ya la hemos comentado una autorización es exclusiva para un medicamento,
- la segunda que esta autorización es previa a la puesta en el mercado del producto.

(1) Valverde, JL; Acosta Robles, AL; Villegas Lucena, J y Martín Castilla, D: "Concepto jurídico del Medicamento". *Ciencia Pharmaceutica* 1992; 2 (1): 78-84.

(2) Cfr. artículo 3 de la Directiva del Consejo 65/65/CEE, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE 229.2.1965 (EE.13 V.1)).

(3) Cfr. párrafo primero del artículo 4.1 de la Directiva del Consejo 81/851/CEE, de 28 de septiembre, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios (DOCE L 147, de 9 de septiembre, EE 13/Vol 4), modificado por el artículo 1.4 de la Directiva del Consejo 90/677/CEE, de 13 de diciembre, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 85/851/CEE, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establecen disposiciones adicionales para los medicamentos veterinarios inmunológicos (DOCE L 373 de 31.XII.1990).

Esta evaluación previa, es exigible, según la propia Directiva 65/65/CEE, para todo medicamento de fabricación industrial, es decir, se excluyen los medicamentos preparados según una fórmula magistral u oficial, los medicamentos destinados a pruebas de investigación y los productos intermedios destinados a una transformación industrial⁴.

La obligación de la autorización previa se justifica plenamente por la necesidad de proteger la salud pública. Es pues, un trámite necesario para que la Administración sanitaria pueda ejercer un control efectivo sobre los medicamentos que se ponen en el mercado.

La Ley del Medicamento española también recoge la necesidad de esta intervención pública al recoger en su articulado que:

*"ningún medicamento tendrá la consideración de especialidad farmacéutica, ni en consecuencia podrá ser puesto en el mercado como tal sin la previa autorización sanitaria de la Administración del Estado e inscripción en el Registro de Especialidades Farmacéuticas"*⁵.

Este mismo carácter se recoge en el R.D. 767/93, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de fabricación industrial, que indica *"la autorización de medicamentos de fabricación industrial es condición previa a su comercialización"*⁶.

De lo anteriormente visto, se deduce que el **principal objetivo** de la autorización es que solamente se pongan en el mercado medicamentos seguros y eficaces con la debida calidad y pureza y elaborados por persona física o jurídica con la capacidad suficiente⁷.

De este objetivo, se derivan otros dos de igual importancia⁸:

- protección de la salud pública y
- desarrollo de la industria y de la investigación farmacéutica.

Para alcanzar estos objetivos, corresponde a la Administración del Estado valorar la idoneidad sanitaria de los medicamentos⁹, tanto para autorizar su circulación y uso, como para controlar su calidad. La Administración Central del Estado para ello, asegurará, mediante el procedimiento de autorización que se

(4) Cfr. el artículo 2 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2).

(5) Cfr. artículo 9.1 de la Ley 25/90, de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE 22 de diciembre).

(6) Cfr. artículo 4 del R.D. 767/93, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de fabricación industrial (BOE 2 de julio).

(7) Cfr. artículo 95.3 de la Ley 14/86, de 25 de abril, General de Sanidad (BOE 29 de abril).

(8) Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. El registro de medicamentos en la CEE. Cómo solicitar un registro comunitario. Monografía Técnica, nº 14. Madrid, 1989, p. 17.

(9) Cfr. artículo 149.1.16 de la Constitución española y el artículo 95 de la Ley General de Sanidad; cit. (7).

satisfacen las garantías de eficacia, pureza, estabilidad e información¹⁰, y solamente se otorgará la autorización si el producto satisface las siguientes condiciones¹¹:

- a) ser seguro, es decir, cuando en condiciones normales de utilización, no produce efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura,
- b) ser eficaz en las condiciones terapéuticas para las que se ofrece,
- c) alcanzar los requisitos mínimos de calidad y pureza y,
- d) estar correctamente identificada y acompañada de la información precisa.

Como conclusión, podemos afirmar que la actividad evaluadora consiste en verificar¹²:

- a) la existencia de una adecuada relación entre el beneficio y el riesgo;
- b) la adecuación de las especificaciones de calidad al fin propuesto con el medicamento; y
- c) la capacidad del solicitante para fabricar el medicamento conforme a esas especificaciones.

2. MODELO COMUNITARIO DEL EXPEDIENTE PARA SOLICITAR LA AUTORIZACIÓN

Para conseguir esta autorización sanitaria es necesario proceder a la evaluación del medicamento. Esta evaluación se consigue mediante el estudio detallado por parte de las Administraciones sanitarias competentes de los estudios analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos que presenta el solicitante y que justifican su puesta en el mercado.

La presentación de todos los datos y documentos se encuentra normalizada en toda la Comunidad Europea. El modelo de la solicitud de la autorización de comercialización de un medicamento debe incluir unos datos mínimos y debe ir acompañado de los documentos necesarios que justifiquen que el medicamento que se va a comercializar cumple las garantías de calidad, seguridad y eficacia.

Tanto las Directivas como la normativa española indican que las informaciones y documentos que deban ser adjuntados a la solicitud de autorización serán presentados según los modelos que ellas mismas proponen. Este modelo consta de cinco partes -según indican las Directivas 65/65/CEE y 91/507/CEE¹³ y el R.D.

(10) Artículo 95.4 de la Ley General de Sanidad; cit. (7).

(11) Artículo 10.1 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(12) Martín Castilla, D: Síntesis de la normativa comunitaria en materia de medicamentos de uso humano. Cátedra de Historia de la Farmacia y Legislación Farmacéutica de la Universidad de Granada. Granada. Abril, 1992: 31.

(13) Cfr. artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2) y artículo 1 de la Directiva de la Comisión 91/507/CEE, de 19 de julio, por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE, del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos (DOCE L 279 de 26 de septiembre de 1991).

767/93, de 21 de mayo¹⁴, para los medicamentos de uso humano y las Directivas 81/851/CEE y 92/18/CEE para los medicamentos veterinarios¹⁵- que hemos reflejado en el cuadro siguiente:

PARTE I: RESUMEN DEL EXPEDIENTE	I A - Datos administrativos I B - Resumen de las características del producto I C - Informes de expertos sobre la documentación química farmacéutica, toxicológica, farmacológica y clínica
PARTE II: DOCUMENTACIÓN QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA	II A - Composición II B - Método de preparación II C - Control de las materias primas II D - Pruebas de control de los productos intermedios II E - Pruebas de control del producto acabado II F - Estabilidad II Q - Otra información
PARTE III: DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA	III A - Toxicidad por administración única III B - Toxicidad por administración reiterada III C - Estudios de reproducción III D - Potencial mutagénico III E - Potencial oncogénico/carcinogénico III F - Farmacodinamia III G - Farmacocinética III H - Tolerancia local III I - <i>Examen funciones inmunológicas</i> III J - <i>Tolerancia en el animal diana</i> III K - <i>Ecotoxicidad</i> III L - <i>Estudio de residuos</i> III Q - Otras informaciones
PARTE IV: DOCUMENTACIÓN CLÍNICA	IV A - Farmacología humana IV B - Documentación clínica IV C - <i>Tolerancia en la especie animal diana</i> IV Q - Otras informaciones
PARTE V: INFORMACIÓN ESPECIAL	V A - Presentación V B - Muestras V C - Autorización(es) de fabricación V D - Autorización(es) de comercialización

En tipo de letra normal, requisitos exigidos para medicamentos de uso humano y veterinario, en **negrilla**, requisitos adicionales exigidos para medicamentos de uso humano, en *cursiva* requisitos adicionales exigidos para medicamentos de uso veterinario.

(14) Cfr. Anexo II del R.D. 767/93, de 21 de mayo; cit. (6).

(15) Cfr. artículo 5 de la Directiva 81/851/CEE; cit. (3), modificado por el artículo 1.5 de la Directiva del Consejo 90/676/CEE, de 13 de diciembre, por la que se modifica la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios (DOCE L 373 de 31.XII.1981) y el artículo 1 de la Directiva 92/18/CEE, de 20 de marzo, por la que se modifica el Anexo de la Directiva 81/852/CEE, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos u clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios (DOCE L 97, de 10.4.92).

A fin de facilitar a los solicitantes la petición de la autorización, la Comisión de las Comunidades Europeas ha elaborado varias Notas explicativas denominadas "Normas sobre medicamentos de uso humano en la Comunidad Europea" que posee el suplemento "Directrices sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano"¹⁶ y "Normas sobre medicamentos veterinarios en la Comunidad Europea"¹⁷.

Estas normas ayudan y facilitan a los solicitantes a confeccionar la autorización en los Estados miembros y, aunque carece de fuerza legal, sirven para cumplir las normas y orientaciones comunitarias que existen respecto a la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos tanto, los uso humano como los veterinarios, ya que incluyen todos los datos y pruebas exigibles, aunque se deberá acudir a las Directivas correspondientes si existen dudas sobre algún aspecto.

Otro documento que debemos tener en cuenta por su valor armonizador es el editado, periódicamente, por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en Patrones biológicos, en el que se recomienda a los Estados que tomen las medidas necesarias para garantizar la calidad de los productos biológicos¹⁸.

2.1. SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN

Las solicitudes de inscripción para lograr la autorización sanitaria para los **medicamentos de uso humano** deben incluir, como mínimo, los datos que indicamos a continuación¹⁹:

- 1.- Nombre o razón social y domicilio del responsable de la comercialización;
- 2.- Denominación del medicamento;
- 3.- Composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes el medicamento;
- 4.- Descripción sucinta del modo de preparación;
- 5.- Indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y efectos secundarios;
- 6.- Posología, forma de presentación farmacéutica, modo y vía de administración y período o plazo de validez previsto;
- 7.- Descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;
- 8.- Resultado de las pruebas:
 - fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas,

(16) Comisión de las Comunidades Europeas. Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea. Volumen III: Directrices sobre Calidad, Seguridad y Eficacia de los medicamentos de uso humano. Luxemburgo, 1989.

(17) Comisión de las Comunidades Europeas. Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea. Volumen V: Medicamentos Veterinarios. Luxemburgo, 1989.

(18) World Health Organization: Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. WHO Technical Report Series 822. Geneva 1989.

(19) Cfr. el segundo párrafo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2), modificado por el artículo 35 de la Directiva del Consejo 75/319/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 147 9.6.75 EE.13 V.4); el artículo 1 de la Directiva del Consejo 83/570/CEE, de 26 de octubre de 1983, de modificación de las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE, relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 332 28.11.83 EE.13 V.14); el apartado 1 del artículo 1 de la Directiva del Consejo 87/21/CEE, de 22 de diciembre de 1986, por la que se modifica la Directiva 65/65/CEE, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 15 17.1.1987) y el Anexo de la Directiva 91/507/CEE; cit. (13).

- farmacológicas y toxicológicas y
- clínicas;

- 9.- Un resumen de las características del producto (ficha técnica), una o varias muestras o maquetas del modelo-venta y la indicación de si está previsto que anejo a éste figure un folleto informativo;
- 10.- Un documento del que se desprenda que el fabricante está autorizado en su país para fabricar medicamentos y
- 11.- La autorización de la comercialización obtenida respecto al medicamento en un Estado miembro o de un tercer país.

Para los **medicamentos de uso veterinario**, la solicitud debe contener además, los datos que a continuación exponemos²⁰:

- 12.- Si procede, justificación de las medidas de precaución que deben tomarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los animales y al eliminar los desechos, adjuntando una indicación de los riesgos potenciales que el medicamento ha de representar para el medio ambiente, la salud humana y animal, así como para las plantas.
- 13.- Indicación del tiempo de espera necesario entre la última administración del medicamento veterinario a un animal en las condiciones normales de empleo y la obtención de productos alimenticios que procedan de dicho animal para garantizar que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades que superen los límites máximos fijados.

Además, si el **medicamento veterinario es inmunológico** junto con los datos administrativos del fabricante recogidos en los puntos 1 y 10 se deberán adjuntar: "*una breve descripción de las instalaciones de producción y la indicación del personal mas importante y sus cualificaciones*"²¹.

2.2. INFORMES DE EXPERTOS

Debemos indicar que los puntos números 7, 8 y 13 de esta solicitud deben ser avalados por expertos (el término utilizado por la Directiva 92/18/CEE es el de peritos) que reúnan las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias²². Estos informes estarán redactados de modo que se puedan comprender las propiedades, la calidad, las especificaciones propuestas y los métodos de control, seguridad y eficacia, así como las ventajas y los inconvenientes del producto.

La introducción de estos expertos como garantes de los estudios, datos e informaciones que aparecen en la solicitud es un aval más para la evaluación; se espera que el experto tome y defienda una posición respecto al medicamento y que no realice un simple resumen de la información que aparece en el expediente, de ahí que

(20) Artículo 5 de la Directiva del Consejo 81/851/CEE; cit. (3).

(21) Cuarto párrafo del apartado A de la parte 5 del Título II del Anexo de la Directiva de la Comisión 92/18/CEE, de 20 de marzo, por la que se modifica el Anexo de la Directiva 81/852/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios (DOCE L 97 de 10.4.1992).

(22) Cfr. Artículos 1 y 2 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19), apartado C de la primera parte del Anexo de la Directiva 91/507/CEE; cit. (13), artículos 6 y 7 de la Directiva 81/851/CEE; cit. (3), apartado C de la parte 1 del Título I y apartado C de la parte 5 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE (donde aparecen bajo el epígrafe de informes periciales); cit. (21) y en la legislación española, esta necesidad se encuentra recogida en el apartado 1 del artículo 11 de la Ley del Medicamento; cit. (5) y en el apartado 2 del artículo 6 del R.D. 767/93, de 21 de mayo; cit. (6).

el experto lo firme y lo feche, el primer dato para que se haga responsable de los datos en él y el segundo para que la Administración conozca cuándo se realizaron los ensayos.

En la Directiva 92/18/CEE se recoge que cada informe consistirá en una **evaluación crítica** debiendo poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación de aquí, que un resumen objetivo no sea suficiente y el experto o perito "*deberá indicar si, en su opinión, el producto de que se trate ofrece garantías suficientes en cuanto a calidad, inocuidad y eficacia*"²³. El experto deberá adoptar una postura clara respecto al producto en cuestión y argumentarla apoyándose en los conocimientos científicos más actuales; en este sentido la legislación española en el apartado 1 del artículo 6 del R.D. 767/93, de 21 de mayo, señala que los expertos elaborarán un informe que contendrá una evaluación crítica de la calidad del producto y de los estudios realizados en seres humanos.

A este informe, igualmente, se adjuntará una reseña sobre la titulación, formación y experiencia profesional que posee el experto²⁴.

La presencia de estos informes es uno de los elementos clave y esencial que permite a las autoridades evaluar las solicitudes, de aquí que se insista en la necesidad de que el experto no realice un mero resumen objetivo de la información. En la realidad la figura del experto se pueda ver un poco desdibujada en el caso en que su independencia respecto a los laboratorios solicitantes, no sea total; por eso se exige que junto con los informes que se presenten, se exponga la relación profesional que guarda el experto con el solicitante de la autorización de comercialización.

En cuanto a los puntos de la solicitud 3, 4, 6, 7, 8 y 13, debemos comentar, que serán presentados conforme a los Anexos de la Directiva 91/507/CEE para los medicamentos de uso humano y la Directiva 92/18/CEE para los de uso veterinario. De esta forma se garantiza que las pruebas, normas y protocolos se realizan de acuerdo con unos principios establecidos para que **la solicitud y el expediente se puedan aceptar con independencia de la nacionalidad de los expertos que la realicen y del país donde se efectúen**, de tal forma, que se facilite el reconocimiento de las pruebas por parte de los distintos Estados miembros, lográndose de este modo una parcial eliminación de los obstáculos que impiden la libre circulación y por otro lado controlar de forma eficaz las pruebas para, como consecuencia, proteger la salud pública²⁵.

Los medicamentos inmunológicos por sus especiales características deben cumplir una serie de requisitos adicionales específicos. Esta necesidad aparece reflejada, para los medicamentos de uso humano, en

(23) Apartado C de la parte 1 del Título I del Anexo y apartado C de la parte 5 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

(24) Apartado C de la primera parte del Anexo de la Directiva 91/507/CEE; cit. (13) y apartado C de la parte 1 del Título I y apartado C de la parte 5 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

(25) Artículo 1 de la Directiva 75/318/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de prueba especialidades farmacéuticas DOCE L 147 9.6.75 (EE.13 V.4) y artículo 1 de la Directiva del Consejo 81/852/CEE, de 28 de septiembre, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios (DOCE L 317 de 6 de noviembre). Los Anexos de las citadas Directivas han sido modificados por las Directivas 91/507/CEE y 92/18/CEE respectivamente; cit. (13) y (21).

la Directiva 89/342/CEE²⁶, siendo adoptados en la Directiva 91/507/CEE²⁷ y para los veterinarios en la Directiva 90/676/CEE²⁸ apareciendo recogidos en la Directiva 92/18/CEE.

A continuación estudiaremos cuales son los requisitos, datos y documentos que se deben presentar en cada una de las partes del expediente. De este estudio excluirémos a los **productos alérgicos**, ya que serán estudiados posteriormente en un apartado específico.

Las cuatro partes del expediente, como ya hemos indicado en el cuadro anterior, son las siguientes:

PARTE I: Resumen del expediente;

PARTE II: Documentación química, farmacéutica y biológica;

PARTE III: Documentación toxicológica y farmacológica;

PARTE IV: Documentación clínica;

2.3. PARTE I: RESUMEN DEL EXPEDIENTE

Se incluyen en este apartado los datos administrativos de la persona, física o jurídica, solicitante de la solicitud, también se incluyen **los informes de expertos sobre cada una de las partes posteriores**, así como un resumen de las características del producto (ficha técnica en la legislación española) que, para los **medicamentos de uso humano**, contendrá los siguientes datos²⁹:

- a) Denominación del medicamento.
- b) Composición cualitativa y cuantitativa, tanto de los principios activos, como de todos los componentes del excipiente. Se denominarán por los nombres comunes usuales y por la DCI, cuando ésta exista.
- c) Forma farmacéutica, que se va dar al medicamento.
- d) Propiedades farmacológicas.
- e) Informaciones clínicas acerca del medicamento que incluirán:
 - 1.- aplicación terapéutica a la que va destinado,
 - 2.- contraindicaciones que puede tener,
 - 3.- posibles efectos indeseables,
 - 4.- precauciones que se deben tener en las condiciones normales de uso,
 - 5.- recomendaciones para su utilización en caso de embarazo o lactancia,
 - 6.- posibles interacciones medicamentosas conocidas,
 - 7.- posología y modo de administración en adultos y niños,
 - 8.- advertencias especiales a tener en cuenta,
 - 9.- efectos que pueda tener sobre la capacidad de conducir y usar maquinas,
 - 10.- recomendaciones en caso de intoxicación y su tratamiento.
- f) Información farmacéutica:

(26) Artículo 5 de la Directiva del Consejo 89/342/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos. (DOCE L 142 25.5.89).

(27) Esta Directiva también actualiza las normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos para los radiofármacos y para los medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos.

(28) Artículo 5 de la Directiva 90/676/CEE, de 13 de diciembre, por la que se modifica la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios (DOCE L 373 de 31.12.90).

(29) Artículo 4 bis de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2), añadido por el artículo 1.2 de la Directiva 83/570/CEE; cit. (19) y artículo 7 del R.D. 767/93, de 21 de mayo; cit. (6).

- 1.- incompatibilidades,
- 2.- duración de la estabilidad del medicamento, cuando éste sea de preparación extemporánea, tras la reconstitución del producto o bien tras la apertura del envase,
- 3.- precauciones han de tenerse en cuenta para su conservación, como por ejemplo aquellos medicamentos que deben mantenerse en frigorífico, pues se alteran con la temperatura, de especial importancia en algunos medicamentos inmunológicos, como son las vacunas,
- 4.- naturaleza del recipiente y contenido,
- 5.- nombre y domicilio, razón social y sede del responsable de la solicitud,
- 6.- precauciones especiales que se deben tener para eliminar residuos³⁰.

El resumen de las características del producto para los medicamentos veterinarios es similar a la anterior, lógicamente sólo varían los apartados e) y f) referentes a las informaciones y datos clínicos y farmacéuticos³¹:

e) Datos clínicos:

- 1.- especies a las que va destinado el medicamento,
- 2.- indicaciones de uso con indicación de las especies a las que va destinado el medicamento,
- 3.- contraindicaciones,
- 4.- efectos indeseables (frecuencia y gravedad),
- 5.- precauciones particulares que deben tomarse durante su uso,
- 6.- uso durante la gestación y la lactancia,
- 7.- interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción,
- 8.- posología y métodos de administración,
- 9.- sobredosis (síntomas, medidas de urgencia, antídotos) (en caso de ser necesario),
- 10.- advertencias particulares según la especie animal,
- 11.- tiempos de espera,
- 12.- precauciones específicas que deberá tomar la persona que administrare el producto a los animales.

f) Datos farmacéuticos:

- 1.- incompatibilidades,
- 2.- período de caducidad, cuando sea necesaria, tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el envase,
- 3.- precauciones especiales de conservación,
- 4.- naturaleza y contenido del envase,
- 5.- nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización,
- 6.- precauciones especiales que deban observarse para eliminar el medicamento no utilizado o en su caso sus residuos.

(30) Apartado añadido al artículo 4 bis de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2), por el artículo 4 de la Directiva del Consejo 89/341/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 142 25.5.89).

(31) Artículo 5 bis de la Directiva 81/851/CEE; cit. (3), añadido por el artículo 1.6 de la Directiva 90/676/CEE; cit. (28).

También se comunicará el número de volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud³² así como las muestras que adjunta, en el caso de que fuera necesario.

Otros datos que se deben adjuntar, en su caso, son la lista de los países en los que se haya concedido la autorización y otra lista con los países donde se haya presentado la solicitud, éstos datos pueden ser de gran utilidad porque pueden facilitar tanto, el **reconocimiento mutuo** de las autorizaciones, o de las pruebas, ya efectuadas al medicamento en otros Estados miembros, como la cooperación entre las autoridades sanitaria que lo estén evaluando simultáneamente.

2.4. PARTE II: DOCUMENTACIÓN QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA

Esta parte del expediente incluye las pruebas químicas, farmacéuticas y biológicas realizadas a las especialidades farmacéuticas. Entre estas pruebas destacan:

2.4.1. Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes

En este apartado se indicarán todos los componentes del medicamento ya sean principios activos, componentes de los excipientes (incluyendo los que pertenezcan a la cobertura exterior del medicamento). En esta denominación se usará la terminología usual de la Farmacopea Europea, de la Farmacopea nacional del Estado miembro, o en su defecto se usará la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud. Los productos que carezcan de esta denominación se designarán mediante una clara referencia al origen y al modo de obtención; las materias colorantes se designarán por el indicativo "E" que le atribuye la Directiva 78/25/CEE³³.

La Directiva 92/18/CEE es mucho más explícita en este apartado indicando que, por composición cualitativa de un medicamento veterinario inmunológico se entenderá, la designación o descripción de todos sus componentes³⁴:

- a) el principio o principios activos,
- b) los componentes de los adyuvantes,
- c) el componente o componentes del excipiente, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los conservantes, estabilizantes, emulgentes, colorantes, correctores del sabor, agentes aromáticos, marcadores, etc.,
- d) los componentes de la forma farmacéutica administrada a los animales.

(32) Párrafo tercero del apartado A de la parte 1 del Título I y párrafo tercero del apartado A de la parte 5 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

(33) Directiva del Consejo 78/25/CEE, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros referentes a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración (DOCE n.º: L 11 de 14.1.78).

(34) Apartado 1 de la letra A de la parte 6 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

La composición cuantitativa de los principios activos se especificarán según la forma farmacéutica, indicándose la masa o el volumen de unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de masa o volumen. Para los medicamentos inmunológicos la descripción cuantitativa se hará en masa, en unidades de actividad biológica o, en medida de lo posible, en contenido protéico, dependiendo del producto que se trate³⁵. Pero, siempre que sea posible se debe indicar la actividad biológica por unidad de masa, en el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos habrá que indicar también la masa o el volumen de los adyuvantes y componentes del excipiente.

Como información adicional para los medicamentos de uso humano se expresará:

- en caso de inyectables, que son la mayoría de los medicamentos inmunológicos, la masa o las unidades internacionales de actividad biológica de cada principio activo en el recipiente unitario o por mililitro, teniendo en cuenta, si es necesario, el volumen utilizable del producto tras su reconstitución (para los inyectables liofilizados).
- en los medicamentos que se administren en forma de gotas (vacuna contra la poliomielitis oral), la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el número de gotas correspondientes a un miligramo o a un gramo de preparación.

Se explicará la elección de la composición, los constituyentes y el recipiente, así como la función prevista de los excipientes en el producto acabado. Esta explicación se justificará con datos científicos relativos al desarrollo galénico. Deberá indicarse, si procede, la sobredosificación empleada en la fabricación y se dará una justificación de ello.

2.4.2. Descripción del método de preparación

Todos los métodos de preparación deben haber sido diseñados para mantener las propiedades antigénicas adecuadas y para asegurar, en lo posible, la ausencia de contaminación con otros agentes³⁶. Para comprobar que se cumplen estos requisitos esta segunda parte del expediente incluirá una adecuada descripción del procedimiento de fabricación.

Esta descripción se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas. Incluirá, como mínimo, una referencia explícita a las distintas fases de la fabricación con indicación cuantitativa de todas las sustancias que se hayan utilizado y, de aquellas fases del proceso de fabricación en las que se hayan efectuado la toma de muestras, con objeto de llevar a cabo los análisis de control, y en el caso de que los productos sean estériles, los pormenores de los procedimientos asépticos o de los procesos de esterilización que se empleen, de forma que puedan evaluarse la reproducibilidad del proceso de fabricación y

(35) Cfr. artículo 5 del R.D. 288/91, de 8 de marzo, por el que se regulan los medicamentos inmunológicos (BOE 12 de marzo) y artículo 2 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (26).

(36) Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Farmacopea Europea (F.Eur.) 2ª Edición, Madrid, 1988, parte II Monografías nº 84 y 153.

de los riesgos de efectos negativos sobre los productos terminados, como puede ser la contaminación microbiológica.

También se indicará, cuando el proceso de fabricación sea en serie, **toda la información necesaria sobre las medidas que se han adoptado para garantizar la homogeneidad del producto acabado**. Estos datos son particularmente interesantes a la hora de proceder a la autorización, ya que los Estados miembros de la Comunidad Europea se deben encargar de que estos procedimientos seguidos para fabricar productos farmacéuticos estén validados adecuadamente y garanticen, de forma continuada, la conformidad de los lotes³⁷. El Estado español para garantizar la producción homogénea de los lotes y productos de los medicamentos inmunológicos de uso humano, obliga a que los procesos y procedimientos empleados en la fabricación se encuentren debidamente autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, y se ajusten a las Normas de Correcta Fabricación supletorias existentes para este amplio grupo de productos, de esta forma se puede valorar con precisión la pureza y el mantenimiento de las propiedades de las sustancias medicamentosas³⁸.

La garantía en la homogeneidad del producto final es esencial y se basa en la correcta validación de todos los procedimientos de fabricación en especial, de aquellos que sean poco habituales o cuando sean de importancia decisiva para la fabricación. Por ello, se indicarán los estudios experimentales en los que se ha basado esta validación para de esta manera poder conocer perfectamente el alcance que posee.

La descripción del método de preparación del producto final debe incluir tres aspectos más si se trata de un **medicamento inmunológico veterinario**. En este caso se indicarán las sustancias que no pueden recuperarse a lo largo del proceso de fabricación, la composición cuantitativa de todas las sustancias utilizadas en la mezcla y la indicación de la fase de fabricación en la que se toman muestras para realizar controles durante el proceso, este último punto por su importancia será desarrollado posteriormente³⁹.

En cualquier caso, siempre se deberán indicar los estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación realizados, sobre todo cuando éste sea poco habitual o sea de importancia decisiva para el producto.

2.4.3. Control de los materiales de partida

Podemos distinguir dos tipos distintos de materiales de partida, cuando éste se encuentre descrito en la Farmacopea Europea o en la Farmacopea del Estado miembro donde vaya a fabricarse o cuando el material de partida no se encuentre descrito en ninguna Farmacopea.

A.- En el primer caso le serán aplicables todos los métodos de análisis descritos en la Farmacopea de referencia. En el resumimos en seis cuadros las monografías existentes en la Farmacopea Europea referentes a los siguientes medicamentos: Sueros e inmunosueros, toxinas o toxoides y vacunas.

(37) Cfr. el apartado 1 del artículo 4.1 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (26).

(38) Artículo 3 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(39) Apartado B de la parte 6 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

Para el resto de los productos que no se encuentren recogidos en la Farmacopea Europea cada Estado miembro podrá exigir la observancia de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.

Estas monografías de la Farmacopea Europea sirven de referencia al efectuar los controles en el material de partida, pero si en el método de fabricación empleado para elaborarlo, hace que aparezca algún tipo de impurezas que no estén controladas en la monografía correspondiente, entonces el solicitante deberá señalar cuáles son dichas impurezas, indicando su límite máximo admisible, a la vez que se propone un método de prueba apropiado⁴⁰.

Es posible que en algunos productos, los materiales de partida no se encuentren debidamente especificados en la Farmacopea, ya sea Europea o en la nacional de cada Estado miembro, como para poder garantizar la calidad del producto, en estos casos las autoridades competentes de los Estados miembros pueden exigir otras especificaciones adicionales que sean más apropiadas para el material de origen.

Si el material de partida no se encuentra descrito ni en la Farmacopea Europea ni en la farmacopea del Estado miembro, se puede seguir como referencia las monografías de la farmacopea de un tercer país, en estos casos el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada de la validación de los procedimientos analíticos y, en su caso, de una traducción.

B.- Cuando el material de partida no está descrito en la Farmacopea Europea o en alguna de las Farmacopeas de los Estados miembros, el responsable de la comercialización del producto presentará junto con la solicitud de autorización una monografía donde se indiquen, al menos, los siguientes puntos:

- denominación de la sustancia,
- definición de la sustancia, redactada de forma similar a la que se emplea en Farmacopea Europea,
- medios de identificación,
- controles de pureza, que se realizarán en función de las impurezas previsibles,
- si fueran productos complejos de origen vegetal, animal o humano, deberá distinguirse el caso que acciones farmacológicas múltiples exijan un control químico, físico o biológico de los principales componentes y aquel otro caso de productos que contengan uno o varios grupos de actividad análoga.
- cuando se trate de materias de origen humano se describirán las medidas para asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos.

2.4.3.1. El caso particular de los medicamentos inmunológicos

Además de todas estas especificaciones sobre los materiales de partida, los medicamentos inmunológicos deben cumplir otras. Así, la descripción del material de partida comprenderá:

(40) Este dato viene confirmado en la propia Farmacopea Europea donde se indica que:
"Las normas de la Farmacopea Europea no están concebidas para garantizar la ausencia de todas las impurezas posibles y no debe presumirse, por ejemplo, que una impureza imprevista no detectable por los ensayos prescritos, sea tolerada cuando la razón y la buena práctica farmacéutica exigen que esté ausente".

Cfr. F.Eur. 2ª Edición, Normas Generales, parte I; cit. (36).

- la estrategia de producción, los medios de cultivo y los aditivos que se le hayan añadido a éste.
- los procedimientos de purificación o inactivación y,
- junto a todos estos datos todos los procedimientos de control que se realicen durante el proceso cuya finalidad sea la de asegurar la calidad, la seguridad y la homogeneidad de los lotes de producto.

Los materiales de siembra y los bancos de células deberán someterse a pruebas para comprobar que estén libres de agentes adventicios. Para ello y siempre que sea posible, la producción de vacunas se basará en un sistema de lotes de siembra y de bancos de células establecidos⁴¹.

Si las vacunas son bacterianas o víricas se demostrarán las características del agente infeccioso en los materiales de siembra, y si la elaboración es de vacunas vivas y si no es suficiente la prueba de estabilidad de las características de la atenuación de este material, se demostrará, posteriormente en la fase de producción, cuáles son estas características de atenuación del o de los agentes infecciosos.

Los requisitos establecidos para los materiales de partida para un medicamento inmunológico veterinario, no se encuentran descritos en una farmacopea se pueden clasificar en dos grandes grupos dependiendo del origen de estos materiales, así encontramos:

- A) Materiales de partida de origen biológico y
- B) Materiales de partida de origen no biológico.

A) Materiales de partida de origen biológico⁴²:

Se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida. Esta descripción se presentará en forma de monografía para facilitar su manejo y comprensión.

Sobre estas sustancias biológicas se indicarán, como mínimo, los siguientes datos:

- datos sobre el origen de los materiales,
- datos sobre cualquier transformación, purificación o inactivación realizada, así como la validación de estos procesos y los controles durante los mismos y
- datos sobre las pruebas de detección de la contaminación realizadas con cada lote de las sustancias.

Debido a esta particularidad se comprobará la identidad y la posible presencia de agentes adventicios en todos los materiales de partida. Si se sospecha su presencia en el material utilizado, éste se eliminará y sólo se volverá a reutilizar si el tratamiento al que se someta garantice la eliminación o inactivación de este tipo de agentes.

Las vacunas se deben producir siempre que sea posible por el sistema de lote de inóculo y en bancos de células reconocidos. En el caso de las vacunas atenuadas vivas se demostrará la estabilidad de las características de atenuación del inóculo.

(41) Los organismos e institutos que suministran las colecciones de referencia vienen especificados en la propia Farmacopea Europea, tal y como indicaremos posteriormente, ver nota (53).

(42) Sección 2.2 del apartado C de la parte 6 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

Si se van a producir sueros, se debe indicar el origen, el estado sanitario general y la situación inmunológica de los animales productores.

Cuando se parte de bancos celulares se demostrará que las características de las células se mantienen sin cambios hasta el pase utilizado directamente en la producción.

Por último, si los materiales de partida, proceden de ingeniería genética, se deberán incluir otros datos que son de sumo interés a la hora de proceder a su evaluación, así se indicará la descripción de las células o cepas de partida, la construcción del vector de expresión (denominación, origen, función del replicón, estimulador del promotor, etc.), control de la secuencia de ADN o ARN insertada efectivamente, secuencias de oligonucleótidos del vector plásmico de las células, etc.

B) Materiales de partida de origen no biológico⁴³:

Al igual que en el apartado anterior todos los datos sobre este tipo de material se presentará en forma de monografía, en la que se incluirán los siguientes datos:

- el nombre del material de partida,
- la descripción del material de partida, establecida de forma similar a la utilizada en las descripciones de la Farmacopea Europea,
- la función del material de partida,
- el método de identificación,
- la pureza, que se describirá en relación con la cantidad total de impurezas previsibles, especialmente las que puedan tener efecto nocivo y cuando sea necesario, las que puedan afectar negativamente a la estabilidad. Para completar esta información se realizará una breve descripción de las pruebas realizadas para establecer la pureza de cada lote del material de partida, y
- por último, cualquier precaución que sea necesaria durante el almacenamiento del material de partida y su período de validez, en su caso.

2.4.4. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación

Los controles en la fase intermedia del proceso de fabricación hay que diferenciarlos de los controles efectuados durante este proceso (incluyendo el control durante la elaboración y el proceso de la forma farmacéutica) y tienen como objeto garantizar la permanencia de las características tecnológicas y la regularidad del proceso de fabricación y son indispensables cuando para comprobar el producto final, no existan los métodos de control adecuados y cuando el control de calidad del producto final dependa de las pruebas que se efectúen durante la fabricación.

(43) Sección 2.2 del apartado C de la parte 6 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

Estos controles y los llevados a cabo sobre el producto terminado se realizarán según métodos fiables que se indicarán, de igual forma, en la solicitud de autorización y que por lo tanto, estarán justificados tanto por el responsable de la comercialización como, en su caso, por el titular de la autorización⁴⁴.

Los criterios de admisibilidad y los procedimientos de control serán aquellos que se encuentren especificados en la Farmacopea Europea, o en su defecto en las Farmacopeas nacionales de los Estados miembros. Es interesante destacar que para aquellos controles que no se encuentren descritos en dichas Farmacopeas se admitirán como válidas las directrices y las recomendaciones dadas por la Organización Mundial de la Salud en su publicación periódica "Requisitos para sustancias biológicas"⁴⁵.

Para las vacunas inactivadas o detoxificadas, la eficacia de la inactivación o de la detoxificación se verificará durante cada ciclo de producción inmediatamente después de realizar el proceso de inactivación o detoxificación⁴⁶. Esta inactivación se realizará por procedimientos físicos (calentamiento de las suspensiones), químico (por acción del formol o del formaldehído) o por combinación de ambos métodos, siempre que no destruyan la capacidad inmunogénica del medicamento⁴⁷.

2.4.5. Pruebas de control sobre el producto final o terminado

En la solicitud de autorización de comercialización debe figurar una lista de las pruebas que se realicen de forma sistemática a los lotes de un producto acabado⁴⁸.

Si existen monografías de la Farmacopea Europea o en su defecto en las farmacopeas nacionales del Estado miembro, el producto final cumplirá los requisitos de calidad establecidos en las farmacopeas para cada forma farmacéutica. Si se usaran otros métodos de prueba y límites distintos a los mencionados se demostrará que el producto terminado, si se sometiera a prueba con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad especificados en éstas.

Se indicarán, tanto las especificaciones como los datos científicos en los que se indique los métodos empleados en la validación analítica de los métodos y las observaciones pertinentes sobre la elección de las pruebas sistemáticas de rutina.

Las pruebas de rutina que se indicarán son las siguientes:

- 1.- especificaciones del producto y pruebas para su aprobación;

(44) Cfr. artículo 8 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2), artículo 27 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19), artículo 4.2 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (26), artículo 35 de la Directiva 81/851/CEE; cit. (3) y artículo 3.2 de la Directiva 90/676/CEE; cit. (28).

(45) Cfr. World Health Organization: WHO Expert Committee on Biological Standardization,... cit. (18).

(46) Segundo párrafo del apartado D de la parte 6 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

(47) F.Eur. 2ª Edición, parte II, Monografía nº 153; cit. (36).

(48) Se entiende por lote de un producto acabado, el conjunto de unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidos a la misma serie de operaciones de fabricación o esterilización o, en el caso de un proceso continuo, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado (punto 1 del apartado E de la segunda parte del Anexo de la Directiva 91/507/CEE; cit. (13)).

2.- métodos de control:

- pruebas de identificación,
- determinación cuantitativa de los principios activos,
- pruebas de pureza,
- pruebas farmacéuticas (disolución).

Los epígrafes mínimos que deben aparecer en la solicitud de autorización respecto a los métodos de control son⁴⁹:

- a) Caracteres generales del producto acabado. Incluirán los controles en el producto final, aunque estas pruebas se hayan realizado durante el proceso de fabricación. Estos controles se referirán a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, a las pruebas mecánicas, físicas y químicas o microbiológicas y a las características físicas (densidad, pH, índice de refracción, etc.).
- b) Identificación y determinación del principio o principios activos. Estas pruebas serán descritas con el mayor grado de detalle para que se permita su fácil reproducción. Se determinará la actividad biológica y se realizará una prueba específica de identificación, si fuera necesario.
- c) Identificación y determinación de los adyuvantes y de los componentes del excipiente. Se verificará la cantidad y la naturaleza del adyuvante y, los excipientes serán objeto de pruebas de identificación. Para los colorantes la técnica propuesta deberá permitir la verificación de que están autorizados con arreglo a la Directiva 78/25/CEE⁵⁰.
- d) Pruebas de inocuidad.
- e) Pruebas de esterilidad y pureza.
- f) Inactivación.
- g) Humedad residual.
- h) Constancia entre lotes. Este dato es fundamental a la hora de garantizar que la eficacia del producto es reproducible entre lotes y demostrar la conformidad con las especificaciones; para ello se realizarán pruebas de actividad basadas en métodos *in vivo* o *in vitro*, en circunstancias excepcionales la comprobación de la actividad podrá realizarse en una fase intermedia del proceso de producción, siempre que esta se encuentre lo más cerca posible de dicho proceso.

Para este control del producto final, sirven las mismas especificaciones que para el control de los productos intermedios, es decir, se serán de aplicación las monografías de la Farmacopea Europea, o en su defecto en las Farmacopeas nacionales de los Estados miembros. Es interesante destacar que para aquellos controles de producto final de vacunas, sueros y toxinas, que no se encuentren descritos en dichas

(49) Apartado E de la parte 6 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

(50) Sección 1.3 del apartado E de la segunda parte del Anexo de la Directiva 91/507/CEE; cit. (13) y sección 3 y 4 del apartado E de la parte 6 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

Farmacopeas se admitirán como directrices los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones en los requisitos de la Organización Mundial de la Salud (Requisitos para sustancias biológicas)⁵¹.

Se deben realizar pruebas con el fin de conocer los caracteres generales del producto, para identificar y determinar el principio o los principios activos, así como del o de los excipientes. También se realizarán pruebas de inocuidad y seguridad, éstas últimas serán independientes de las pruebas tóxico-farmacológicas e informarán de los distintos pormenores relativos a la seguridad del producto como puede ser ensayos de esterilidad, endotoxinas, contaminación bacteriana, presencia de pirógenos, tolerancia local en animales⁵².

Para llevar a cabo los ensayos de actividad en los medicamentos inmunológicos son necesarias **preparaciones de referencia** de cada tipo de vacuna o antitoxina, calibradas en Unidades Internacionales, así como, preparaciones adecuadas de toxinas y cepas cultivadas para su uso como toxinas o bacterias de prueba. La actividad se determina con respecto a la preparación de referencia específica.

La mayoría de las Preparaciones Biológicas de Referencia usadas en la Comunidad Europea son las establecidas por la Comisión Europea de la Farmacopea y suelen ser los patrones internacionales y preparaciones de referencia suministrados por la Organización Mundial de la Salud. Así mismo la Farmacopea Europea incluye una relación de las colecciones de microorganismos a las que se puede acudir para pedir las cepas cultivadas que se necesiten, así se indican⁵³:

- ATCC: American Type Culture Collection;
- CIP: Collection de l'Institut Pasteur;
- NCIB: National Collection of Industrial Bacteria;
- NCPF: National Collection of Pathogenic Fungi;
- NCTC: National Collection of Type Culture;
- NCYC: National Collection of Yeast Culture;
- SSI: Statens Serum Institut.

Según las normas comunitarias, y salvo que exista una desviación máxima tolerable, el contenido del principio acabado no podrá ser superior a ± 5 por ciento en el momento de fabricación, este dato es de particular importancia en los medicamentos inmunológicos en los que una desviación más alta puede producir la enfermedad en vez de prevenirla.

En los **medicamentos inmunológicos**, los límites de confianza están perfectamente establecidos, así en el derivado protéico purificado de tuberculina para uso humano el límite no ha de ser inferior al 65 por ciento ni superior al 156 por ciento de la actividad prevista, o la antitoxina antitetánica para uso humano debe contener al menos 1000 U.I. por mililitro de antitoxina cuando se vaya a usar con fines profilácticos y, al

(51) Op. cit. (18).

(52) Apartado E.1.4. de la segunda parte del Anexo de la Directiva 91/507/CEE; cit. (13).

(53) En la Farmacopea Europea, se indican las direcciones de los Institutos a los que se les puede pedir estas colecciones. Cfr. F.Eur., parte I. Normas generales; cit. (36).

menos, 3000 U.I. por mililitro de antitoxina cuando se vaya a usar con fines terapéuticos, o la vacuna contra la fiebre tifoidea no debe contener menos de $5 \cdot 10^8$ bacterias por mililitro, ni más de $1 \cdot 10^9$ por mililitro⁵⁴.

2.4.6. Pruebas de estabilidad.

Se describirán todas las investigaciones que hayan permitido determinar no sólo el período de validez, sino también las recomendaciones para lograr unas óptimas condiciones de conservación y/o almacenamiento.

Junto con estas investigaciones, se presentará un estudio sobre la interacción del producto con el recipiente, en los casos en que ésta exista. Este dato es valioso cuando se trata de preparados inyectables, como son la mayoría de los medicamentos inmunológicos.

La finalidad de estos estudios de estabilidad es determinar cómo varía la calidad de un medicamento dependiendo del tiempo y bajo la influencia de una serie de factores medioambientales (temperatura, humedad, luz, exposición al aire) para así, poder determinar las condiciones óptimas de almacenamiento que garanticen el mantenimiento de la calidad del medicamento, en relación con su seguridad, eficacia y aceptabilidad, hasta la fecha de caducidad prevista, por lo tanto, se examinan no sólo las propiedades intrínsecas del principio activo, sino la estabilidad del producto terminado.

Para lograr este objetivo, los métodos de estudio comprenderán estudios en tiempo real y en otras condiciones variadas y se analizarán todas las características del producto (físicas, químicas, microbiológicas, inmunógenas), así como su pureza (limitación o ausencia de productos de descomposición de las sustancias activas). Las condiciones de estudio pueden ser⁵⁵:

a) varias temperaturas:

- congelador ($-15\text{ }^{\circ}\text{C}$)⁵⁶;
- frigorífico (de 2 a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- temperatura ambiente (de 15 a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$);
- ciclos repetidos de congelación y descongelación;

b) humedad (no inferior al 75 por ciento);

c) combinaciones de temperatura y humedad elevada ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$ con una humedad relativa del 75 por ciento);

d) luz (ya sea natural o iluminación artificial definida).

(54) Cfr. F. Eur. parte II, en concreto y para estos ejemplos las monografías n° 91, 151, 152, 156 y 157; cit. (36).

(55) Punto 3.2.2 de la Directriz sobre pruebas de estabilidad de los principios activos y productos terminados. Comisión de las Comunidades Europeas. Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea. Directrices sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. p.25. Luxemburgo, 1990.

(56) Las vacunas líquidas o adsorbidas no se deben congelar, pues se produce una pérdida, parcial o total, de la actividad dependiendo de la temperatura y el tiempo que hayan permanecido en dichas condiciones.

Estas pruebas serán siempre estudios de tiempo real y se realizarán con un número suficiente de lotes producidos, con arreglo al proceso de fabricación descrito. Se deben incluir pruebas de estabilidad biológica y fisicoquímica.

Todos los métodos de prueba se describirán claramente y estarán validados, demostrando que son capaces de detectar la composición o inactivación del principio activo y cuantificar cualquier otro producto de descomposición que pueda aparecer.

En el caso de que el producto se deba reconstituir para su administración, se deberá indicar la caducidad después de dicha reconstitución y/o apertura del producto (esto es importante para los productos liofilizados), debiendo presentar los datos analíticos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto constituido.

La fecha de caducidad se calculará en el caso específico de las vacunas, a partir del ensayo de actividad o de la determinación del título del virus y será aplicable a aquellas vacunas que se hayan conservado en las condiciones exigidas de temperatura, protección de la luz y cuantas otras sean necesarias⁵⁷.

En otros medicamentos inmunológicos que por sus peculiares características no se pueden realizar estas pruebas de estabilidad sobre el producto acabado, las pruebas se realizarán en una fase intermedia de la producción, siempre y cuando ésta se encuentre lo más avanzado posible dentro del proceso de producción. A pesar de esta dificultad se debe realizar una evaluación indirecta de la estabilidad del producto acabado, utilizando otras pruebas secundarias que complementen a las realizadas en los productos intermedios.

En las conclusiones del informe sobre la estabilidad se indicarán la caducidad y las condiciones de almacenamiento y se incluirán los resultados de los análisis, justificando tanto el período de validez previsto, como las condiciones especiales que se requieren para su correcta conservación, proponiendo una caducidad para el producto⁵⁸.

2.5. PARTE III: DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA

Las pruebas toxicológicas y farmacológicas que se realicen con el medicamento deben poner de manifiesto como mínimo los siguientes apartados⁵⁹:

- las propiedades farmacológicas, en relación con el uso indicado y
- la toxicidad potencial del producto y los efectos peligrosos o no deseables que pudieran producirse en las condiciones de uso propuestas.

(57) F.Eur. parte II, Monografía nº 153; cit. (36).

(58) Punto 3.7 de la Directriz sobre pruebas de estabilidad de los principios activos y productos terminados; cit. (55), p. 28-29 y apartado F de la parte 6 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

(59) Punto 1 de la Introducción de la parte tercera del Anexo de la Directiva 91/507/CEE; cit. (13).

En cada uno de ellos los ensayos deben de aparecer los animales utilizados (especie, raza, sexo, edad), el producto utilizado (lote), las condiciones experimentales (dietas, cuidados) y los resultados. En cada uno de los ensayos se investigarán las cuestiones que señalamos a continuación⁶⁰:

- **toxicidad por dosis única:** prueba de toxicidad aguda, incluyendo las reacciones locales,
- **toxicidad por administración continuada:** pruebas de toxicidad subaguda (hasta tres meses) y pruebas de toxicidad crónica (más de tres meses),
- **estudios de la función reproductora:** indicando los resultados de las pruebas sobre fertilidad y rendimiento general de la función reproductora, embriotoxicológica y la toxicidad fetal y perinatal, en los que se observarán los efectos teratogénicos en el producto de la concepción, cuando el medicamento analizado haya sido administrado a la hembra en el curso de la gestación,
- **potencial mutagénico:** tanto *in vivo* como *in vitro*,
- **potencial oncogénico o cancerígeno,**
- **farmacodinamia:** estudio de las variaciones provocadas por el medicamento en las funciones de los sistemas fisiológicos, tanto si son normales, como si son modificados experimentalmente,
- **farmacocinética:** estudio del conjunto de procesos que sufre el producto en el organismo, comprendiendo la absorción, la distribución, la biotransformación (metabolismo) y la excreción de la sustancia (proceso ADME),
- **tolerancia total:** para determinar si los medicamentos se toleran en los lugares del cuerpo que pueden entrar en contacto con el producto, como consecuencia de su administración durante el uso clínico,
- **estudio de residuos y,**
- **interacciones:** indicando cualquier otra indicación relacionada con los productos.

Estas pruebas se deben adaptar a las peculiares características de algunos medicamentos inmunológicos de ahí, que se deban ajustar los protocolos de las pruebas a las especificaciones del producto objeto del estudio. Al planificar los ensayos se tendrán en cuenta las siguientes características:

- todas las pruebas que requieran la administración reiterada del producto, se diseñarán de modo que se tengan en consideración la posible inducción de anticuerpos y la interferencia que se puede producir por parte de éstos y
- asimismo, deberá preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, así como del potencial mutagénico.

Para los **medicamentos veterinarios inmunológicos** deberá evaluarse el riesgo potencial que suponga para los animales, de la misma o de cualquier otra especie, exponerse al medicamento; esta posibilidad debe analizarse detenidamente cuando en la composición del medicamento intervengan organismos vivos.

(60) Cfr. apartado II de la tercera parte del Anexo de la Directiva 901/507/CEE; cit. (13) y sección C de la parte 7 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

Igualmente, para las **vacunas vivas** destinadas a ser administradas a animales que deben cumplir otros requisitos especiales, destinados a mostrar los riesgos potenciales en relación con los posibles efectos beneficiosos del producto. Se investigará en particular⁽⁶¹⁾:

- * transmisión de la cepa de la vacuna de animales vacunados a no vacunados,
- * distribución en el animal vacunado; investigando la presencia del microorganismo en las heces, orina, leche, huevos y secreciones orales, nasales y de otro tipo. Estos estudios son obligatorios en el caso de que la vacuna vaya a ser administrada a animales productores de alimentos,
- * reversión a la virulencia de vacunas atenuadas; esta reversión se investigará con material procedente del pase que está menos atenuado entre el inóculo original y el producto final,
- * propiedades biológicas de la cepa de la vacuna; puede ser necesario hacer otras pruebas para determinar con la mayor precisión posible las propiedades biológicas intrínsecas de la vacuna y,
- * recombinación o redistribución genómica de las cepas; se discutirá la probabilidad de recombinación o redistribución genómica con cepas silvestres o de otro tipo.

2.6. PARTE IV: DOCUMENTACIÓN CLÍNICA

Para los **medicamentos de uso humano** se realizarán estudios sistemáticos en sujetos humanos (voluntarios, sanos o enfermos), para descubrir o verificar los efectos, determinar cualquier reacción adversa de los productos que se investigan y/o estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Todos estos estudios deben determinar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

Estos datos permitirán que se forme una opinión suficientemente fundada y científicamente válida, sobre si el medicamento responde o no, a los criterios previstos para la concesión de la autorización de comercialización.

Para cada uno de los ensayos previstos para evaluar la farmacodinamia, habrá que presentar un resumen y el plan de trabajo (protocolo) llevado a cabo y por último un informe donde se incluyan las características de la población estudiada, la eficacia de los resultados, los propios resultados y un análisis de los mismos; por último se elaborarán unas conclusiones que incluirán si fuera necesario la bibliografía necesaria.

Los ensayos farmacocinéticos seguirán el mismo orden, aunque se presentarán según las poblaciones que se hayan sometido a prueba como voluntarios sanos, enfermos y grupos especiales de enfermos. Habrá de tenerse en cuenta la eficacia y seguridad clínicas, por lo tanto, y siempre que sea posible, todos los ensayos serán controlados y aleatorizados.

Es importante conocer el grupo de población en el que se ha efectuado el ensayo clínico, así para las **vacunas y sueros**, es de vital importancia saber el estado inmunológico y la edad de la población que se ha incluido en el ensayo. Algo similar ocurre con el estado inmunológico, éste deberá controlarse a lo largo de todo el ensayo y se describirá con todo lujo de detalles.

(61) Sección sexta del apartado C de la parte 7 del Título II del Anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

Para las **vacunas vivas atenuadas**, los ensayos clínicos se diseñarán y se realizarán de modo que se revele la posibilidad de transmisión del agente inmunizante de un sujeto vacunado a otro no vacunado. Cuando esta transmisión sea posible, se estudiará la estabilidad tanto genotípica como fenotípica del agente inmunizante.

Al tratarse de **material biológico**, se emplearán todos los medios técnicos disponibles para garantizar que durante los ensayos no se transmiten los agentes infecciosos. Debido a esto, en los estudios de control para las **vacunas** se incluirán las pruebas inmunológicas adecuadas y en su caso, la determinación de anticuerpos.

Cuando el medicamento se encuentre autorizado en otros países, se proporcionará la información pertinente sobre las reacciones adversas al producto en cuestión; para las **vacunas** se presentará la información sobre la vigilancia de sujetos vacunados para evaluar la prevalencia de la enfermedad en cuestión, en comparación con los sujetos sanos no vacunados.

Para proceder a la autorización de los **medicamentos veterinarios** también se debe demostrar su eficacia. Todos los ensayos clínicos que se realicen seguirán un protocolo de prueba pormenorizado. Todas las pruebas realizadas deberán ir acompañadas de otros ensayos realizados con animales testigo no tratados y además, durante todo momento, se tendrá en cuenta el bienestar de los animales de experimentación, que se encontrarán en todo momento bajo la supervisión de un veterinario.

La eficacia de los **medicamentos veterinarios inmunológicos** se demostrará en relación a cada especie diana cuya vacunación se recomiende, usando cada una de las vías de administración recomendadas y siguiendo la posología propuesta.

Si el medicamento inmunológico veterinario es multivalente se demostrará la eficacia de cada uno de sus componentes y si se recomienda la asociación con cualquier otro producto, será necesario demostrar su compatibilidad⁶².

Por último, si se trata de medicamentos veterinarios inmunológicos de diagnóstico, el solicitante deberá indicar cómo hay que interpretar las reacciones causadas por el producto⁶³.

3. EXPEDIENTE DE AUTORIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS ALERGÉNICOS

Como ya hemos comentado el apartado anterior los productos alergénicos poseen unas propiedades singulares que los distinguen del resto de los medicamentos inmunológicos. Los productos alergénicos se pueden dividir en dos clases⁶⁴:

A.- productos alergénicos fabricados industrialmente en serie (como producto único o elaborado a partir de mezclas de alérgenos definidas) y destinados a:

- el diagnóstico "*in vivo*" o
- al tratamiento de enfermedades alérgicas, y

(62) Cfr. sección B. de la parte 8 del Título II del anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

(63) Cfr. sección B. de la parte 8 del Título II del anexo de la Directiva 92/18/CEE; cit. (21).

(64) Modificado de Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, and efficacy of medicinal product for the human use. The rules governing Medicinal Products in the European Community, Vol II. Addendum nº 2, May 1992, pp. 128-129.

B.- productos alergénicos fabricados industrialmente no en serie a partir de una prescripción individual⁶⁵.

A la hora de solicitar la autorización de comercialización de un producto alergénico fabricado industrialmente en serie, es necesario incluir en su expediente de registro unos datos adicionales que sirvan para evaluarlo correctamente y comprobar, de una forma fiable, que cumple con todas las garantías de calidad, seguridad y eficacia; debido a estas características en este apartado sólo vamos a hacer referencia a los productos, denominados, alergénicos fabricados industrialmente en serie.

El R.D. 767/93, de 21 de mayo, corrobora esta interpretación al recoger en su articulado que *"los alérgenos empleados en la elaboración de vacunas antialérgicas habrán de evaluarse, autorizarse y registrarse adecuando lo previsto en los capítulos anteriores a sus características particulares"*⁶⁶.

3.1. PARTE I: RESUMEN DEL EXPEDIENTE

El apartado en el que debemos hacer mas hincapié, es sin duda el dedicado a los informes de los expertos, ya que estos informes se deben de adaptar, con la mayor flexibilidad, a las particularidades de los productos alergénicos.

El contenido del informe de cada experto debe describir las comprobaciones de los protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en la experimentación del medicamento, como norma de carácter general y en estos informes se deberán resaltar los siguientes aspectos⁶⁷:

- a) Para el informe analítico se comprobará que el producto tiene la composición declarada. Además se deberá destacar si el modelo de trabajo que estudia la estabilidad es aceptable. Esta consideración se debe realizar para cada producto individual⁶⁸.
- b) Para el informe tóxico-farmacológico se describirá cuál es la toxicidad del producto, y cuáles son sus propiedades farmacológicas comprobadas. En el caso de que el producto se presentara adsorbido, los estudios, en especial los toxicológicos, se deben realizar tanto para el alérgeno como para el producto modificado. En el caso de que el producto alergénico esté compuesto por una mezcla de alérgenos, que ya se encuentren previamente registrados, el experto debe hacer constar si es necesaria

(65) Estos productos, tal y como vimos en el Capítulo I, no necesitan autorización sanitaria, no ocurre lo mismo con los productos a partir de los que se fabrican que sí deben poseerla, ya que éstos entra dentro de apartado A: productos alergénicos fabricados industrialmente en serie.

(66) Cfr. el apartado 1 del artículo 49 del R.D. 767/93, de 21 de mayo; cit. (6).

(67) Cfr. el apartado b del artículo 2 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19), y Comisión de las Comunidades Europeas: Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea: en Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea, volumen II, Enero 1990.

(68) Todos los informes de los expertos deben ir precedidos por un perfil del producto, que será un extracto breve del resumen de las características del medicamento, al par que incluye otros datos relativos con la autorización, este perfil como resumen de las características notiene por que ir firmado por el experto.

o no la realización de nuevas pruebas, en especial las farmacológicas debido a que la extrapolación de las pruebas efectuadas a cada producto individual no sea válida⁶⁹.

c) Para el informe clínico, el experto indicará si el producto se tolera bien, que posología aconseja, y cuáles son las eventuales contraindicaciones y efectos secundarios. También señalará si ha encontrado los efectos terapéuticos previstos en personas tratadas con el producto.

Merece destacar la importancia que poseen estos informes a la hora de evaluación del medicamento, ya que los expertos deberán evaluar si las experiencias de mercado, para aquellos productos que ya se encuentren registrados y comercializados en algún Estado miembro de la Comunidad Europea, son suficientes para que la documentación presentada pueda sustituir a las partes III y IV del expediente. Estos informes destacarán la adaptabilidad del modelo seleccionado para el producto propuesto y justificarán y validarán las extrapolaciones llevadas a cabo por el solicitante, en estos casos, y sólo en estos casos, parte de la documentación exigida para el registro de los nuevos productos podrá ser sustituida por la documentación completa de los "testins programmes" que se hayan llevado a cabo⁷⁰.

3.2. PARTE II: DOCUMENTACIÓN QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA

3.2.1. Composición cualitativa y cuantitativa

A. - Cualitativa

En esta parte del expediente se indicará el nombre (nombre científico -p.e. género y especie-, así como cualquier nombre común indicativo) y el tipo de material de partida alergénico empleado.

De igual modo, será necesario incluir el nombre y la calidad de los excipientes que se vayan a utilizar, así como el diluyente que se use para su constitución, en el caso de que ésta fuera necesaria⁷¹.

Si el producto final alergénico está modificado o adsorbido se deberán describir los agentes utilizados en los procesos de modificación.

B. - Cuantitativa

Los datos cuantitativos se expresarán en unidades de actividad biológica, salvo cuando se trate de productos alergénicos bien definidos en cuyo caso la concentración podrá expresarse en *masa/unidad de volumen*⁷².

(69) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for review in 1992. A technical Guide. Draf (30.10.91). p. 3.

(70) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for..., op. cit. (69), p.1.

(71) Cfr. Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety...; op. cit. (64), p. 130 y Nordic Council of Medicines: Registration of allergen preparation. Nordic Guidelines n° 23, 2ª Ed. January 1988, Sweden; apartado 3.2.

(72) Punto 3.4 del apartado A de la segunda parte del Anexo de la Directiva 91/507/CEE; cit. (13).

Si se usara otro sistema de cuantificación de la potencia, éste no será ambiguo con el fin de evitar cualquier tipo de confusión con los sistemas actualmente utilizados.

3.2.2. Descripción del método de fabricación.

Antes de proceder a indicar qué datos son los que deben aparecer en este apartado, debemos señalar que toda esta información tiene un fin fundamental, el que el fabricante demuestre que está capacitado para obtener lotes homogéneos⁷³; a partir de esta premisa general, vamos a pormenorizar todos los documentos y datos que se deben determinar en esta sección.

Para la correcta evaluación de cada producto es necesaria la descripción del método de preparación, y por ello se ha de presentar de forma individualizada, incluyendo todos los procesos que se realicen sobre la materia prima hasta que se obtenga el producto final; esta descripción debe incluir detalles de los procesos empleados, en particular de la esterilización, envasado, liofilizado y adición de conservantes y colorantes⁷⁴. A pesar de esta norma de carácter general, se puede aceptar que en grupos o familias taxonómicas⁷⁵ de alérgenos se realice una descripción común estándar con apartados complementarios para especificaciones individuales de cada producto⁷⁶.

Como hemos comentado deben describirse todas las operaciones que se realizan durante la fabricación; para facilitar su estudio es conveniente realizar un diagrama "flow-chart", donde se recojan todos los pasos del proceso, acompañado del texto donde se expliciten detalladamente las características de los procedimientos utilizados⁷⁷.

Todas las etapas de la producción como pueden ser: purificación, extracción, filtración, clarificación, concentración, fraccionamiento, diálisis, liofilización y sobre todo la esterilización y las precauciones sépticas que se hayan tomado se deben definir claramente⁷⁸. De igual forma que para el resto de los medicamentos, las preparaciones de los productos alérgicos estarán fabricados conforme las Normas de Correcta Fabricación⁷⁹.

(73) Cfr. 5º Considerando de la Directiva 89/342/CEE; cit. (26) y Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, ...; op. cit. (64), p. 133.

(74) Cfr. Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, ...; op. cit. (64), p. 130.

(75) Se entiende por familias o grupos taxonómicos al "*material de partida de los distintos grupos alérgicos, tales como productos derivados de pólenes, alimentos, hongos, productos químicos, etc.*" Debemos sin embargo destacar que estos grupos o familias no han de formar necesariamente un grupo homogéneo. Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for...; op. cit. (69), p. 1.

(76) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for...; op. cit. (69), p. 3.

(77) Cfr. Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, ...; op. cit. (64), p. 133 y Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.5.

(78) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.5.

(79) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.3.1.

En el proceso de purificación, debe existir una etapa que elimine toda aquella contaminación no inmunogénica que posea una masa molecular inferior a 10.000 daltons, de aquí que sea necesario definir todos los métodos de purificación, indicando las técnicas bioquímicas que se hayan empleado⁸⁰.

Otro problema adicional que se plantea a la hora de indicar los procesos de fabricación, es la difícil normalización de estos productos, debido fundamentalmente a que cada producto alergénico está compuesto, generalmente, por una mezcla compleja de alérgenos y otros productos no alergénicos. Además y para complicar aún más la cuestión, es posible que cada uno de los componentes puros no se encuentre perfectamente definido de forma cuantitativa; de aquí, que aunque existan preparaciones patrón de referencia esté, comúnmente, aceptado que los extractos alergénicos no se pueden normalizar como el resto de los productos biológicos, y estos datos se deben reflejar en la documentación presentada.

3.2.3. Control de materias primas

El material de partida alergénico debe describirse con el mayor detalle posible; los pormenores sobre la recolección, tratamiento previo y almacenamiento se deben suministrar para cada alérgeno por separado. Si los materiales de partida se obtuvieran a partir de un proveedor, se indicará además de su nombre y dirección, los métodos, especificaciones y control que éste haya empleado⁸¹.

Siempre que sea posible, las materias primas deben ser adquiridas a proveedores que sean especialistas en alérgenos y cumplan todos los requisitos de calidad y pureza. Las especificaciones garantizarán que la composición cualitativa y cuantitativa del material se mantenga uniforme durante el transporte⁸².

Si los alérgenos se encuentran recogidos en la Farmacopea Europea deberán cumplir las especificaciones que esta indique, en el caso de que no se encuentre se podrá tomar como referencia la farmacopea del Estado miembro donde se vaya a fabricar, y si tampoco apareciera en ésta, en la farmacopea de un tercer Estado.

Si el alérgeno no se encuentra recogido en ninguna farmacopea se describirán las especificaciones y los métodos de control de los materiales básicos, que incluirán como mínimo los datos referentes a la recogida, al tratamiento previo y al almacenamiento, junto con estos datos se deberá demostrar que se cumplen todas las especificaciones que para este grupo de productos aparecen en el Anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo, sobre Normas de Correcta Fabricación y control de calidad de alérgenos y vacunas antialérgicas individualizadas. De estos aspectos hablaremos con más detalle posteriormente, mientras que en éste se incluirán todos los aspectos referentes a la calidad del producto, incluyendo las especificaciones de las materias primas⁸³.

(80) Cfr. apartado 3.1 del Anexo II del R. D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35) y Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.5.

(81) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.3.1.

(82) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.3.1.

(83) Cfr. el apartado 3.2 del Anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

Entre las pruebas que se deberán realizar a las materias primas, que sean de origen animal o humano, destaca especialmente la justificación de que estos productos no van a favorecer la transmisión de enfermedades infecciosas, y en el caso de que durante la producción se usaran materiales y/o excipientes que aumentaran esta sensibilización se deberá justificar el porqué de su empleo.

Respecto a la presencia de impurezas, la Administración norteamericana indica que sólo se podrán usar aquellas materias que no contengan mas de un 1 por ciento de impurezas detectables. Si bien, hace la salvedad de que este requisito no se aplicará a mohos y derivados epidérmicos de mamíferos y aves⁸⁴; debemos destacar la utilización del término "detectable" que reconoce de forma implícita, que los extractos alérgicos fuentes pueden contener otro tipo de impurezas, de aquí que matice que se deben minimizar en los procesos de obtención los riesgos de contaminación⁸⁵.

Las especificaciones de materias primas sirven como base de la evaluación de la calidad y deben incluir, cuando corresponda, los siguientes datos⁸⁶:

- descripción de los materiales,
- composición cualitativa y cuantitativa,
- normas para el muestreo y ensayo o referencia a los procedimientos,
- requisitos cualitativos y cuantitativos con los límites de aceptación,
- condiciones de almacenamiento y precauciones,
- período máximo de almacenamiento antes de repetir el examen.

Junto con estos requisitos generales el R.D. 288/91 obliga a que se incluya⁸⁷:

- indicaciones sobre obtención, tratamiento, y condiciones de almacenamiento,
- métodos de control que se hayan aplicado por el fabricante de los productos alérgicos para proceder cuando sea posible, a su identificación, comprobar su grado de pureza y determinar su composición alérgica.

(84) Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 680.1, April 1992. Office of the Federal Register National Archives and Records Administration. Washington, 1992; p. 163.

(85) Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 680.1, ...; op. cit (84), p. 163.

(86) Cfr. el apartado 3.3 del anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35); Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, ...; op. cit. (64), p. 131 y el apartado 4.11 de Comisión de las Comunidades Europeas: Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos, Vol IV. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo, 1989.

(87) Cfr. el apartado 2.1 del anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

Estos datos referentes a materias primas deben figurar en las guías de fabricación, además se indicará una serie de datos específicos dependiendo de que material sea, así destaca⁸⁸:

a.- **Pólenes:** debe consignarse la forma de su obtención, incluyendo las pruebas empleadas para la detección de pólenes extraños, esporas, restos de plantas y todo tipo de posibles materiales extraños presentes.

Los requisitos mínimos que deben cumplir para poder ser aceptados como materia prima son: el contenido máximo permitido de esporas es del 1 por ciento, el contenido máximo permitido de otras contaminaciones (partículas de la misma o diferente especie y restos de plantas) es del 10 por ciento y por último el contenido de pólenes de otras especies no debe ser superior al 1 por ciento.

Además, estos controles demostrarán que los pólenes se encuentran libres de residuos de pesticidas, insecticidas y metales pesados⁸⁹.

b.- **Hongos y mohos:** deben describirse las condiciones de cultivo, la composición del medio de cultivo, así como las características morfológicas de la materia prima (micelio y esporas, sólo micelio, sólo esporas), y su contenido en medio de cultivo. No se emplearán aquellas especies que produzcan micotoxinas, a no ser que su uso se encuentre justificado y en todos los casos se hará un control de micotoxinas.

Para los mohos, se utilizarán cultivos que se encuentren libres de toda contaminación (incluida la contaminación microbiana), y se preferirán los medios de cultivo sintéticos para disminuir la posibilidad de que exista algún tipo de contaminación inmunogénica⁹⁰ y la recolección se realizará utilizando las debidas garantías que minimicen el riesgo de contaminación. Además, los laboratorios productores de mohos deben mantener procedimientos normalizados de trabajo escritos desarrollados y supervisados por personas cualificadas. Este procedimiento garantizará la identidad de las "esporas" del cultivo, indicará el proceso de producción adecuado para cada tipo de moho y especificará los límites de contaminación que se pueden aceptar⁹¹.

c.- **Acaros:** se describirán las condiciones de cultivo, las características de la materia y el contenido en ácaros y en medio de cultivo que posee. Si se usa como sustrato de cultivo células de origen humano, éstas procederán de sujetos sanos y se habrán tratado para inactivar o retirar cualquier agente capaz de producir enfermedad⁹².

(88) Cfr. el apartado 2 del anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35) y Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, ...; op. cit. (64), p. 131-132 y Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.3.1.

(89) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for...; op. cit. en (69), p. 4.

(90) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.3.1.

(91) Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 680.1, ...; op. cit. (84), p. 163.

(92) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.3.1.

d.- **Derivados epidérmicos:** se especificará la especie animal empleada, incluyendo los datos sobre la salud de los animales de los que se obtiene el material alergénico y el método utilizado para la recolección de la materia prima que nunca deberán dañar al animal (cepillado, peinado, succión...)⁹³.

La determinación de la salud de los animales será certificada por un veterinario o por una persona competente bajo la supervisión e instrucción de un veterinario; en estos casos, el veterinario deberá certificar, por escrito, que esta persona es capaz de determinar la buena salud de los animales⁹⁴.

Los derivados epidérmicos deben provenir únicamente de animales sanos que no sufran ningún tipo de infección y que no hayan recibido tratamiento antiparasitario, ni medicamentos. Así mismo, el cuidado de estos animales se realizará en áreas especiales y estará a cargo de personal competente⁹⁵.

Si se emplean animales muertos, el método de conservación debe asegurar que los procesos de descomposición no afectan a los epitelios recolectados (siempre se indicarán los métodos empleados antes de la recolección de la materia prima), y se recolectarán en las horas siguientes a la muerte del animal⁹⁶.

e.- **Veneno de insectos:** se extraerá de las bolsas de veneno de los insectos mediante métodos que aseguren la calidad adecuada de la materia prima. Estos métodos deberán describirse y en el caso de que se usara el cuerpo entero del animal se reflejará en la "Guía de Fabricación".

f.- **Otros alérgenos:** si se usan otros materiales para la obtención de preparados alérgenos: alimentos, harinas, maderas, polvo doméstico, etc. Se deberán describir lo más detalladamente posible los métodos utilizados para su obtención o recolección; y si existiera tratamiento previo utilizado.

g.- **Otros ingredientes:** las soluciones salinas, tampones, conservantes, estabilizantes, así como otros ingredientes utilizados en el proceso de fabricación (agentes desengrasantes, soluciones de extracción, etc.) deben presentar un nivel de calidad equiparable al exigido a los ingredientes descritos en las Farmacopeas. Igual nivel de calidad deben presentar las soluciones que acompañan al producto alérgico acabado para ser usadas como disolvente o como diluyente del mismo.

(93) La OMS ha realizado estudios tendentes a normalizar los derivados epidérmicos procedentes del perro (*Canis domesticus*). Cfr. Organización Mundial de la Salud: Comité de Expertos de la OMS en Patrones biológicos. 39º Informe. Serie de Informes Técnicos 786. Ginebra, 1989. p. 26-27.

(94) Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 680.1, ...; op. cit (84), p. 163.

(95) Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 680.1, ...; op. cit (84), p. 163.

(96) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.3.1.

El personal técnico encargado de la obtención de estas materias primas, deberán de ser especialistas en: botánica (pólenes), micología (hongos), entomología (venenos de insectos) o bien que posean la adecuada experiencia (ácaros y derivados epidérmicos)⁹⁷.

El Consejo Nórdico indica que existe otro tipo de material que puede considerarse como materia prima, se refiere a los "bulks" de un producto determinado. En estos casos, las especificaciones de identidad y calidad de este material deben estar certificadas por el proveedor. Este certificado o ficha del producto debe incluir unos datos mínimos: material de partida, procedimiento de recolección, extracción, etc. e indicará tanto las pruebas que se han realizado para conocer sus propiedades cuantitativas y cualitativas, como las pruebas que puede realizar el fabricante⁹⁸.

3.2.4. Pruebas de control en productos intermedios

El diseño del procedimiento industrial debe asegurar que el producto final contendrá solamente el alérgeno y las sustancias necesarias para su administración⁹⁹, de aquí que las pruebas de control en productos intermedios sean imprescindibles a la hora de caracterizar dicho proceso, sobre todo en aquellos casos en los que existen grandes diferencias respecto a los materiales de partida; por este motivo la documentación presentada debe estar estructurada de forma similar a la presentada para el control de las materias primas, por lo tanto los productos alérgicos, ya sean modificados o adsorbidos, se caracterizarán siempre en una fase intermedia, lo más tarde posible dentro del proceso de fabricación, esta caracterización será tanto cualitativa como cuantitativa.

Las especificaciones de producto intermedio¹⁰⁰ se indicarán siempre que éstos se adquieran o expidan, o cuando estos datos se utilicen para la evaluación del producto terminado.

Deben ser similares a las recogidas para la de los materiales de partida o para los productos terminados, según convenga.

3.2.5. Pruebas de control en el producto final o terminado

Para este control del producto final, sirven las mismas especificaciones que para el control de las materias primas, es decir, le serán de aplicación las monografías de la Farmacopea Europea, o en su defecto en las Farmacopeas nacionales de los Estados miembros. Es interesante destacar que para los alérgenos, que no se encuentren descritos en dichas Farmacopeas se admitirán como directrices los criterios de admisibilidad

(97) Cfr. los apartados 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3 y 2.1.5 del Anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35) y Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.3.1.

(98) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.3.2.

(99) Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 680.1, ...; op. cit (84), p. 164.

(100) Cfr. Anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

publicados como recomendaciones en los requisitos de la Organización Mundial de la Salud (Requisitos para sustancias biológicas)¹⁰¹.

3.2.5.1. Caracterización del producto final.

Es importante en este apartado presentar toda la información necesaria para una correcta caracterización del producto terminado. Esta caracterización se debe hacer en las dos vertientes del producto: la química y la inmunológica¹⁰².

A) caracterización química:

Se debe indicar la relación existente entre las proteínas y los carbohidratos¹⁰³, y en el caso de que sea una preparación altamente purificada, se recomienda relacionar su actividad con la del alérgeno. Las propiedades proteínicas del producto se deben determinar en cada fase de producción, empleando los métodos que se crean más convenientes.

B) caracterización inmunológica:

Esta caracterización es importante a la hora de normalizar los alérgenos¹⁰⁴, así como para homogeneizar la producción. Los métodos se deben detallar lo más posible, indicando su especificidad y precisión. Los estándares se pueden hacer de dos formas:

a) alérgenos estandarizados biológicamente: se elabora un alérgeno de referencia y frente a él se compara y valora la potencia biológica de los nuevos productos. Los sucesivos lotes serán valorados "in vitro" de forma que se asegure la uniformidad de los lotes, en cuanto a su actividad alérgica. Estos métodos podrán ser bioquímicos o inmunoquímicos siempre que se demuestre su validez y fiabilidad;

b) alérgenos estandarizados no biológicamente: en algunos casos en que no es posible la estandarización, por imposibilidad técnica o por no existir los reactivos adecuados, la uniformidad de la producción debe ser mantenida únicamente en base a su estandarización (cantidad inicial el material extraído) o por valoraciones químicas del contenido protéico del extracto obtenido:

- relación peso/volumen,

(101) Cfr. op. cit. (18).

(102) Apartado 3.2 del Anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(103) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.6.3.

(104) Siempre que sea posible, al identificar los alérgenos se deben nombrar según las recomendaciones dadas por la I.U.I.S. (International Union of Immunological Societies, Allergen Standardization Subcommittee), recogidas en el Bull. World Health Org. 1986; 64 (5): 767-770, en el mismo sentido, cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.6.1.1. y 3.6.2.

- nitrógeno protéico: Unidad de Nitrógeno Protéico (U.N.P.)¹⁰⁵,
- o bien, por otras técnicas bioquímicas o biológicas, siempre que su eficacia y validez haya sido demostrada;

c) alergenos purificados: en estos casos la actividad específica debe ser determinada como actividad por unidad de masa.

Cada fabricante suele emplear un sistema distinto para expresar la potencia de las vacunas, esto da lugar a cierta confusión entre los profesionales, sin embargo hay que tener en cuenta que los sistemas de unidades sirven para establecer la pauta posológica y no están directamente relacionados con el potencial antigénico de las vacunas.

3.2.5.2. Especificaciones del producto final

Las especificaciones de producto terminado deben incluir como mínimo¹⁰⁶:

- denominación del producto y el código de referencia,
- su fórmula,
- instrucciones del muestreo y ensayo o referencia a estos productos,
- requisitos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación,
- condiciones de almacenamiento y precauciones en su caso,
- período de caducidad,
- características generales de la forma farmacéutica referida a Farmacopea (Europea, si es posible),
- potencia,
- identificación cualitativa y cuantitativa de ciertos excipientes, si procede, tales como aquellos que se refieren a la biodisponibilidad del producto,
- ensayos de pureza y
- test galénicos (por ejemplo, disolución o disgregación).

Todas estas especificaciones tomadas en conjunto deben establecer la identidad, potencia y pureza de los productos y se verificarán mediante métodos de control aplicados en la cadena de producción. Estos métodos deberán estar escritos y lo más detallados posible y serán seleccionados para permitir la caracterización de las preparaciones y minimizar la variabilidad entre los lotes.

(105) Se define como la cantidad de extracto que contiene 10 mg de nitrógeno de origen protéico, precipitado con ácido fosfotúngstico, y valorado por el método de Kjeldahl.

(106) Cfr. Comisión de las Comunidades Europeas. Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos (apartado. 4.13); op. cit (67) y Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, ...; op. cit. (64), p. 136.

Cuando las preparaciones alergénicas sean especiales, y no se puedan aplicar métodos de control sobre el producto terminado, los controles se realizarán sobre los productos intermedios¹⁰⁷.

3.2.5.3. Determinación de la composición de producto final

Debe quedar determinada la composición química de los alérgenos, así como de las soluciones diluyentes y reconstituyentes. Para conocer la composición se podrán emplear las distintas técnicas inmunológicas que figuran en el Decreto 288/91, de 8 de marzo, pero éstas no son las únicas utilizables, ya que se podrán usar cuantas otras se estime conveniente, siempre y cuando sean métodos fiables de detección¹⁰⁸.

Si los alérgenos han sido adsorbidos en gel de hidróxido de aluminio, se debe comprobar que la cantidad de aluminio no supere los límites máximos establecidos.

Los agentes antimicrobianos usados en la preparación para evitar contaminaciones bacterianas y preservar la esterilidad, deben ser identificados y cuantificados de forma exacta.

3.2.5.4. Determinación de la actividad del producto final

La determinación de la actividad se realizará de acuerdo con lo descrito anteriormente respecto a la normalización de los alérgenos. Si existieran patrones de referencia, nacionales o internacionales, se usarán para calibrar los patrones propios.

Estas preparaciones de referencia deben obtenerse y almacenarse en condiciones que garanticen su estabilidad (se puede considerar como estable una preparación liofilizada almacenada a 4 °C)¹⁰⁹.

La potencia estimada que se obtenga tras la calibración no debe ser ni inferior al 50 por ciento, ni superior al 200 por ciento de la potencia esperada¹¹⁰.

3.2.5.5. Especificaciones sobre la calidad

Incluirán todos los métodos y todas las pruebas que se realicen con el fin de comprobar y asegurar la calidad del producto. El laboratorio productor indicará en el expediente la frecuencia con que realiza esta prueba

(107) Párrafo 6º, apartado. 3.3 del anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(108) Las técnicas que indica el R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35) son las siguientes:

- Inmunolectroforesis (CIE, CRIE),
- isoelectroenfoque (IEF),
- electrotransferencia,
- inmunodetección,
- electroforesis en poliacríamida-SDS,
- inmunodifusión radial (IDR) y
- electroinmunoanálisis.

(109) Segundo párrafo del apartado 3.5 del Anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(110) Para evitar la posible aparición de errores se deberá validar el método de prueba y se demostrará, que este proceso da un error estándar relativo de la potencia estimada, menor o igual a un 20 por ciento. En este error se deben incluir todos los componentes relevantes de la variación existente. Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.7.1.

a los productos (material de partida, productos intermedios y producto final). Las especificaciones deberán indicar la identidad, potencia y pureza, así como las propiedades farmacéuticas¹¹¹.

3.2.5.6. Otros ensayos

También se pueden realizar al producto final otros ensayos y controles como son¹¹²:

- pérdida por secado,
- prueba de esterilidad,
- ensayos de pirógenos (si procede),
- ensayos de toxicidad.

En el caso de que estos controles o algún otro se realicen, deberán figurar en la documentación que acompañe al producto; por ejemplo la FDA norteamericana recoge como prueba obligatoria en los preparados alérgicos el control de la piridina residual que en ningún caso podrá superar los 25 microgramos por mililitro¹¹³.

3.2.6. Estabilidad

Se deberá documentar la estabilidad, tanto de las materias primas, como de los productos intermedios, para las condiciones de su almacenamiento a la temperatura recomendada, en este sentido se indicarán las temperaturas máximas a las que pueden estar sometidos estos productos. Los límites de temperatura se indicarán además, de para el producto alérgico en sí, para los productos y diluciones reconstituidas de preparaciones de alérgeno¹¹⁴.

Se indicarán los límites de la temperatura de almacenamiento, pero para disminuir el número de ensayos realizados y de documentos que se han de presentar, los estudios que se presenten sobre la temperatura de conservación se puedan limitar a dos¹¹⁵:

- estudios a tiempo real para la temperatura de almacenamiento recomendada y
- estudios a tiempo real para la temperatura ambiente (20 °C - 26 °C).

(111) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.7.

(112) Cfr. apartado. 3.6 del anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(113) Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 680.1, ...; op. cit (84), p. 164.

(114) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 3.9.

(115) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for...; op. cit. (69), p. 5-6.

Estos estudios sobre la estabilidad del producto terminado podrán ser extrapolados a otros productos de la misma familia taxonómica aunque esta extrapolación a otras familias o al grupo completo de alérgeno se deberá justificar¹¹⁶.

Para cualquier producto alérgico, se encuentre o no modificado o adsorbido se deben realizar propuestas sobre su vida media, que harán referencia a la potencia del producto terminado y a la información similar obtenida de los productos intermedios. Para el producto adsorbido terminado la estabilidad se documentará de forma precisa.

La vida media del producto terminado se propondrá sobre la base de estudios de estabilidad que justifiquen el aseguramiento de, al menos, el 30 por ciento de la actividad inicial del alérgeno en el momento de la administración¹¹⁷.

3.3. PARTE III: DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA

Como regla general, la seguridad de las preparaciones alérgicas desde un punto de vista toxicológico, se evaluará con los mismos criterios que los utilizados para los medicamentos destinados a su administración por vía parenteral¹¹⁸.

Para los productos alérgicos, toda la documentación que se debe presentar en este apartado referente a su origen biológico puede ser extrapolada a otros miembros de la misma familia. En estos casos, la extrapolación deberá estar justificada y documentada de forma completa y adecuada. La documentación incluirá referencias bibliográficas y un análisis estadístico que complemente la evaluación. Sin embargo, para las mezclas de productos de diferentes familias taxonómicas no es aceptable la extrapolación.

3.3.1. Toxicidad por administración única y repetida

Los estudios toxicológicos de los **productos alérgicos terapéuticos**, como derivados de pólenes o veneno de insectos, incluirán estudios de administración en dosis única y dosis reiterada de alérgenos parcialmente modificados (productos intermedios)¹¹⁹.

Para los **alérgenos adsorbidos o modificados** toda la documentación se debe basar en el producto final, adsorbido o modificado, pudiendo ser utilizada la información obtenida en los ensayos realizados con el producto intermedio, sobre todo cabrían destacar todos los datos concernientes a la toxicidad, ya sea aguda o

(116) Cfr. Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, ...; op. cit. (64), p. 137.

(117) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for...; op. cit. (69), p. 6 y Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, ...; op. cit. (64), p. 137.

(118) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 4.2.

(119) El Consejo Nórdico establece el protocolo general a seguir la toxicidad aguda y subaguda indicando: la especie animal, el número de individuos, la dosis administrada y el tiempo o período de tiempo de espera antes de proceder a su sacrificio. Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 4.2.

subaguda. También pueden servir como referencia la existencia de datos en publicaciones reconocidas, como puede ser la Farmacopea Internacional¹²⁰.

En el caso de los **productos alérgicos de origen biológico utilizados con fines de diagnóstico** la documentación referente a este apartado puede ser omitida, siempre y cuando exista la suficiente experiencia que indique la ausencia de efectos tóxicos bajo las condiciones recomendadas de uso.

Sin embargo en el caso de los **productos de diagnóstico de origen químico**, no se podrá omitir nunca este apartado. La documentación referente a la toxicidad, aguda o subaguda, deberá estar justificada, ya sea a través de estudios experimentales o mediante la presentación de la bibliografía adecuada (publicaciones reconocidas, como la Farmacopea Internacional)¹²¹.

3.3.2. Estudios de reproducción, potencial mutagénico y potencial oncogénico/carcinogénico

Como pauta general no es necesario presentar la documentación referente a estas propiedades para aquellos **productos de origen biológico**. Por el contrario, para los **productos alérgicos de origen químico**, los datos relacionados con la carcinogénesis y la mutagénesis se debe documentar, basándose en estudios experimentales o clínicos que sean indicativos del potencial demostrado.

3.3.3. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos

Los estudios experimentales no pueden basarse en los productos alérgicos, sino que deben de hacer referencia a los productos individuales¹²².

3.3.4. Tolerancia local

La documentación de tolerancia local es necesaria para los productos alérgicos de origen químico, sobre todo en aquellos productos donde la información experimental o clínica sean indicativas de la existencia de efectos que pueden ser potencialmente dañinos¹²³.

3.4. PARTE IV: DOCUMENTACIÓN CLÍNICA

3.4.1. Generalidades

Al igual que ocurre con algunos apartados de la parte anterior, en la presentación de los datos clínicos para la solicitar la autorización de los productos alérgicos, se pueden hacer referencias a datos extrapolados

(120) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for...; op. cit. (69), p. 6.

(121) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for...; op. cit. (69), p. 7.

(122) En la parte IV, que estudiaremos a continuación, existe mas información sobre este apartado.

(123) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for...; op. cit. (69), p. 7.

de otros miembros de la misma familia o grupo de alérgenos, teniendo siempre en cuenta que toda extrapolación se deberá encontrar perfectamente justificada¹²⁴.

Partiendo del hecho de que el propósito principal de los ensayos clínicos es probar el valor terapéutico del producto, para obtener un plan de dosificación efectivo y seguro, la documentación presentada debe contener la información referente a¹²⁵:

- objetivo de la investigación,
- criterios de diagnóstico y/o indicaciones para el tratamiento,
- número de pacientes,
- criterios para la inclusión/exclusión de pacientes (duración y grado de la enfermedad, distribución de edad y sexo, terapia previa, etc.),
- aleatoriedad,
- diseño del estudio (abierto, controlado, doble ciego, etc.),
- dosificación y modo de administración,
- duración del tratamiento,
- instrucciones que se le dieron al paciente e información acerca del tratamiento,
- demostración documental del efecto terapéutico,
- demostración documental de las reacciones adversas,
- resultados y análisis estadísticos, indicando la metodología utilizada y la razón por la que se usó.

La documentación clínica para aquellos **productos alérgicos terapéuticos** (derivados de pólenes o venenos de insectos), que han demostrado la eficacia del agente hiposensibilizante y que poseen amplia experimentación, puede ser sustituida en parte por bibliografía, siempre y cuando, la evaluación que se haya realizado esté basada en parámetros clínicos que avalen la dosificación presentada y las conclusiones sobre la evaluación del parámetro beneficio/riesgo terapéutico, a las que se hayan llegado. La evaluación de estos resultados podrá estar sostenida por análisis estadísticos¹²⁶. Estos estudios deberán especificar el agente utilizado y habrá sido realizados con productos modificados o adsorbidos.

En los productos alérgicos compuestos por **material biológico**, se emplearán todos los medios técnicos disponibles para garantizar que durante los ensayos no se transmiten los agentes infecciosos. Debido a esto, en los estudios de control **para los productos alérgicos**, se incluirán las pruebas inmunológicas adecuadas y en su caso, la determinación de anticuerpos.

Cuando el medicamento se encuentre autorizado en otros países, se proporcionará la información pertinente sobre las reacciones adversas que se hayan producido con el producto en cuestión, presentándose para

(124) Cfr. Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, ...; op. cit. (64), p. 138.

(125) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 5.2.

(126) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for...; op. cit. (69), p. 7.

el caso de los **productos alérgicos** la respuesta existente en los períodos de exposición incrementada al antígeno.

Si el **producto alérgico terapéutico** es una mezcla de varios alérgenos, la documentación que justifique las propiedades farmacodinámicas del producto, mostrará el valor terapéutico de la combinación y deberá justificar que la potencia de cada uno de los componentes es similar a la que posee el alérgeno individual, es decir que por no se ha producido cambios en la potencia debido a su unión¹²⁷.

Para los **productos alérgicos de origen biológico**, la documentación presentada es similar a la que hemos descrito para los productos terapéuticos, haciendo la salvedad de que la documentación farmacológica y clínica puede ser omitida, presentado en su lugar, la documentación referente a su seguridad, la especificidad y sensibilidad. Toda la evaluación que se realice de cada uno de estos parámetros se debe basar en información clínica¹²⁸.

En el caso de los **productos alérgicos de origen químico**, la documentación clínica debe ser preparada para cada producto de forma individual, recogiendo la seguridad, la especificidad y la sensibilidad de la prueba.

Para cualquier tipo de producto alérgico la información obtenida en los ensayos con alérgenos individuales no puede ser extrapolados a mezclas de éstos¹²⁹.

3.4.2. Reacciones adversas

Las reacciones adversas producidas por los productos alérgicos tienen que investigarse durante los ensayos clínicos. En la documentación presentada se indicará tanto la naturaleza de estas reacciones, como la frecuencia con la que se presentan¹³⁰.

3.4.3. Dosificación

La dosificación recomendada se basará en los estudios realizados. Se deberá recomendar del mismo modo la dosificación en niños y en ancianos, siempre y cuando estos datos se encuentren documentados con estudios especiales¹³¹.

(127) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 5.2.

(128) Cfr. Paul-Ehrlich-Institute: Allergen products for...; op. cit. (69), p. 8.

(129) Cfr. Commission of the European Communities: Guidelines on the quality, safety, ...; op. cit. (64), p.138.

(130) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 5.3.

(131) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 5.4.

3.4.4. Sobredosificación

La información relativa a la sobredosificación también se indicará, junto con las recomendaciones que se han de seguir en caso de que ésta se produzca. Si existieran reacciones inmunológicas inesperadas provocadas por una sobredosificación se indicarán en este apartado¹³².

4. PROCEDIMIENTO SIMPLIFICADO PARA EL REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

Todos los informes son necesarios para proceder a la evaluación de un nuevo producto y por lo tanto para proceder a su autorización. Sin embargo en la legislación farmacéutica aparece un procedimiento simplificado para la solicitud de autorización de determinados medicamentos.

La Ley del Medicamento española ofrece la posibilidad de que se puedan solicitar mediante este tipo simplificado de registro, medicamentos que sean suficientemente conocidos y se encuentren experimentados, de forma que su efectividad, seguridad de uso y reacciones adversas sean ya conocidas y figuren en la bibliografía científica¹³³.

En estos casos se podrá presentar ante el Ministerio de Sanidad y Consumo una documentación abreviada que no contenga algunos de los documentos que se exigen para el resto de los medicamentos. En particular se podrá sustituir por bibliografía la Documentación toxicológica, farmacológica y clínica, pero siempre habrá de presentarse la Documentación analítica (química, farmacéutica y biológica) completa.

Sin embargo, la misma Ley advierte que **sólo se podrá utilizar este tipo de solicitud abreviada para aquellos productos o categorías de productos biológicos que reglamentariamente se establezcan**¹³⁴.

Esta distinción todavía no se ha producido, y en el caso de los medicamentos inmunológicos es difícil que se produzca. En nuestra opinión, solamente las vacunas muy conocidas, por ejemplo aquellas que poseen monografía en la Farmacopea Europea, serán las que posiblemente puedan acceder a este procedimiento.

5. PROCEDIMIENTO DE CONCERTACIÓN PARA EL REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

Se entiende por procedimiento de concertación a aquel procedimiento de registro de medicamentos establecido por la Directiva del Consejo 87/22/CEE aplicable a los medicamentos de alta tecnología, en especial a los obtenidos por unos procedimientos tecnológicos determinados, ya sean de uso humano o veterinario.

Mediante esta Directiva se crea un nuevo procedimiento de registro en el que se evalúan la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos desarrollados mediante nuevos procesos biotecnológicos y de otros medicamentos fabricados por alta tecnología. Posee una serie de características administrativas que suponen un avance importante en la consecución de una posición común por parte de los países comunitarios en materia de medicamentos.

(132) Cfr. Nordic Council of Medicines: Registration of allergen...; op. cit. (71), apartado 5.3.

(133) Cfr. artículo 29 de la Ley del Medicamento; cit. (5), artículo 4.8 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2) y Anexo de la Directiva 91/507/CEE; cit. (13).

(134) Artículo 29.4 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

En el procedimiento de concertación, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF) o el Comité de Medicamentos Veterinarios (CMV)¹³⁵ emite un dictamen sobre la autorización o no del nuevo medicamento. Este dictamen no es vinculante y quién decide la autorización o no del medicamento es el Estado miembro.

Otra particularidad es que se informa al resto de los Estados miembros sobre la iniciación del expediente, para que éstos comuniquen al CEF o al CMV todos los informes disponibles sobre su evaluación y su farmacovigilancia.

Este procedimiento es obligatorio para todos aquellos medicamentos obtenidos a partir de los siguientes procesos tecnológicos¹³⁶:

- tecnología del ADN recombinante;
- expresión controlada de genes que codifican proteínas biológicamente activas en procariontes o eucariotes, incluidas las células transformadas de mamíferos y;
- métodos basados en hibridomas y anticuerpos monoclonales.

Esta obligación concierne a todos los medicamentos así desarrollados, independientemente de que estén afectados o no por otra Directiva comunitaria, como ocurre con los medicamentos inmunológicos.

Sin embargo, el resto de los medicamentos obtenidos por alta tecnología, solamente podrán seguir este procedimiento, si las autoridades competentes reconocen que constituye una innovación de importancia en el estado de la técnica. Esta apreciación también puede ser tomada por el CEF o por el CMV, al decidir si le compete o no informar sobre esa solicitud. Estos medicamentos son¹³⁷:

- Otros procedimientos biotecnológicos distintos a los de lista A;
- Medicamentos con un nuevo modo de administración;
- Medicamentos que contengan una sustancia nueva o para una indicación totalmente nueva;
- Medicamentos nuevos a base de radioisótopos;
- Medicamentos cuya fabricación se base en procedimientos que presenten un avance técnico considerable como, por ejemplo, la electroforesis bidimensional en microgravedad.

En el preámbulo de la Directiva 87/22/CEE ya se advierte que **los productos inmunológicos quedan incluidos** dentro del procedimiento comunitario de concertación¹³⁸, es de resaltar que en 1987 los

(135) Cfr. artículo 2 de la Directiva del Consejo 87/22/CEE, de 22 de diciembre de 1986, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología (DOCE L 15 17.1.1987).

(136) Lista A del Anexo de la Directiva 87/22/CEE; cit. (135).

(137) Lista B del Anexo de la Directiva 87/22/CEE; cit. (135).

(138) Octavo Considerando de la Directiva 87/22/CEE; cit. (135).

medicamentos inmunológicos se encontraban excluidos del procedimiento comunitario¹³⁹ y que por lo tanto existían trabas muy importantes para el comercio de estos medicamentos en la Europa comunitaria. En la misma Directiva 87/22/CEE, se insta a la Comisión a que amplíe la normativa existente a los medicamentos que se encontraban excluidos (vacunas, toxinas, sueros, medicamentos derivados de sangre y plasma humanos, medicamentos homeopáticos y radiofármacos) para armonizarlos con las condiciones de fabricación y de comercialización del resto de los medicamentos.

La introducción de los medicamentos inmunológicos en la Directiva 87/22/CEE favorece que aquellos productos que son el resultado de una investigación larga y costosa se beneficien de una normativa de registro favorable, es decir que las condiciones de comercialización fueran idénticas en toda la Comunidad¹⁴⁰.

(139) Artículo 34 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19).

(140) Cfr. para este tema Acosta Robles, AL: Evaluación, Autorización y Registro de medicamentos en la Comunidad Europea. Memoria de Licenciatura. Cátedra de Legislación Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Hasta la fecha los dictámenes favorables de los Comités sobre medicamentos inmunológicos han sido los siguientes:

- **Uso humano:**

- ENGERIX[®], primera vacuna recombinante contra la hepatitis B, de los laboratorios SKF, fue registrada por primera vez en Bélgica en el año 1986.

- **Uso veterinario:**

- TOLVID[®], de la compañía Upjohn. El dictamen fue emitido el 30 de junio de 1989, aunque posteriormente fue anulado como consecuencia de la retirada de la solicitud por parte de la compañía en los 12 Estados miembros.

- NOBI-VAC AUJESZKY[®], de la Compañía Intervet. El dictamen fue emitido el 28 de noviembre de 1990.

- NOBI-PORVAC AUJESZKY LIVE[®], de la Compañía Intervet. El dictamen fue emitido el 28 de noviembre de 1990.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF) ha recibido treinta solicitudes de autorización de comercialización, y sólo se han resuelto, de manera favorable, nueve; igualmente se presentaron dieciséis modificaciones de estos expedientes que debieron ser estudiadas igualmente por este Comité.

El Comité de Medicamentos Veterinarios (CMV) ha emitido dictámenes de 3 solicitudes, quedando cinco de ellas aún pendientes. Los tres dictámenes fueron favorables a la concesión de la autorización de comercialización, y se refieren a tres medicamentos veterinarios inmunológicos que hemos citado anteriormente.

En el año 1992, se concedió el premio de investigación de la Industria Farmacéutica Europea al desarrollo de una vacuna contra la tosferina por ingeniería genética (Sclavo Research Center de Siena (Italia)). Por medio de las técnicas genéticas se detoxifica la toxina de la tosferina, obteniendo una molécula que ha perdido todas sus propiedades tóxicas, pero manteniendo todas sus propiedades inmunogénicas; pudiendo tratarse del primer ejemplo en el que las tecnologías por ADN recombinante permiten obtener un producto con propiedades superiores a las de la molécula original. En la actualidad se encuentra en ensayos clínicos en fase II, y se convertirá en la tercera vacuna obtenida con éxito por este procedimiento.

Cfr. también Organización Mundial de la Salud: Normas para vacunas antihepatitis B producidas mediante técnicas de ADN recombinante. Comité de Expertos de la OMS en Patrones biológicos. 39º Informe. Serie de Informes Técnicos 786. Ginebra, 1989. p. 38-72 y Deboyser, P: Le marché unique des produits pharmaceutiques. Revue du Marché Unique Européen, 1991; 3: 125.

6. SUSPENSIÓN Y REVOCACIÓN DE SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN. AUTORIZACIÓN PROVISIONAL DE PUESTA EN EL MERCADO

Tras la evaluación por parte de la Administración sanitaria, el expediente se puede resolver de forma negativa. Esta negativa a la comercialización del medicamento deberá estar fundamentada, en alguna de las siguientes causas¹⁴¹:

- que el medicamento sea nocivo en las condiciones normales de empleo,
- que el medicamento no tenga el efecto terapéutico pretendido, o que éste no haya sido suficientemente justificado por el solicitante,
- que no posea la composición cualitativa y cuantitativa declarada.

También se podrá denegar la solicitud del medicamento cuando este persiga fines anticonceptivos, y éstos se encuentren expresamente prohibidos por la legislación del Estado miembro¹⁴².

Una vez que el medicamento está comercializado las autoridades sanitarias pueden revocar o suspender la autorización y esto es otro aspecto que debemos tener en cuenta. Esta revocación o suspensión, siempre motivada de manera precisa, se producirá cuando se cumplan algunos de los requisitos que aparecen recogidos tanto en las Directiva comunitarias como en la Ley del Medicamento:

- si el medicamento resulta ser nocivo en las condiciones normales de empleo,
- si carece de los efectos terapéuticos pretendidos,
- si no tiene la composición cualitativa y/o cuantitativa declarada¹⁴³,
- si las informaciones facilitadas en el expediente son erróneas, o bien no han sido actualizadas¹⁴⁴,
- si los controles no han sido efectuados conforme al expediente, o bien no han sido actualizados, tanto sobre el producto acabado como durante el proceso o en los productos intermedios¹⁴⁵,
- si se incumplen las condiciones reglamentariamente establecidas para el etiquetado de los medicamentos¹⁴⁶,
- y si se incumplen las obligaciones derivadas de la autorización de laboratorio¹⁴⁷.

(141) Cfr. artículo 5 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2) y el artículo 23 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(142) Cfr. artículo 6 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2).

(143) En relación a esos tres primeros supuestos, cfr. el artículo 11 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2); el artículo 28 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19) y los apartados a, b y c del artículo 26 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(144) Cfr. el artículo 11.2 de la Directiva 65/65/CEE; cit. (2), y el apartado f del artículo 26 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(145) Cfr. el artículo 11.2 de la Directiva 65/65/CEE cit. (2), el artículo 27 de la Directiva 75/319/CEE, op. cit. (19) y el apartado d del artículo 26 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(146) Cfr. el apartado h del artículo 26 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(147) Cfr. el artículo 28.d y el artículo 29 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19), y el apartado e del artículo 26 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

Es de destacar, que debido a la ausencia de legislación específica sobre la utilización de los **medicamentos veterinarios inmunológicos**, los Estados miembros podrán **prohibir su fabricación**, entre otros aspectos de su comercialización, en la totalidad o parte de su territorio, cuando concurren alguna de las siguientes circunstancias¹⁴⁸:

- la administración de medicamentos a animales interfiere la aplicación de un programa nacional para el diagnóstico, el control o la erradicación de enfermedades de los animales, o dificulta la certificación de ausencia de contaminación en animales vivos o en alimentos u otros productos obtenidos de animales tratados,
- el alimento está destinado a inmunizar contra una enfermedad ausente desde hace mucho tiempo en el territorio en cuestión.

Tras comentar las causas de denegación y suspensión de la autorización de un medicamento, debemos destacar una **excepción a la norma de autorización** de puesta en el mercado de los medicamentos, hemos comentado que ningún medicamento podrá ser puesto en el mercado sin que posea una autorización por parte de la Administración sanitaria del Estado, y que esta autorización se concederá una vez que se haya comprobado, mediante la presentación del expediente, que el medicamento cumple con las garantías de calidad, seguridad y eficacia.

Sin embargo, las Directivas comunitarias relativas a los medicamentos veterinarios permiten la **utilización provisional de un medicamento veterinario inmunológico** por parte de los Estados miembros, **sin autorización previa de puesta en el mercado**, cuando concurren estas dos causas: una enfermedad epidémica grave y la inexistencia de un medicamento adecuado. En este caso, tan excepcional, los Estados miembros deben informar a la Comisión Europea de la decisión tomada, incluyendo un informe sobre las condiciones detalladas de su utilización¹⁴⁹.

En estos casos se entiende que el Estado miembro debe realizar una evaluación acerca de la relación beneficio/riesgo sobre la utilización del medicamento veterinario utilizado en la cabaña que se pueda ver potencialmente afectada por la epidemia.

(148) Cfr. el artículo 4 de la Directiva 90/677/CEE; cit. (3), en el que se confiere potestad a los Estados miembros para que

"prohíban junto con la fabricación, ya comentada, de los medicamentos veterinarios inmunológicos, su importación, posesión, venta, suministro y/o utilización, siempre que exista ausencia de legislación comunitaria específica sobre su utilización para el control o erradicación de enfermedades de los animales".

En todos los casos, y como ya hemos comentado, las autoridades competentes de los Estados miembros informarán a la Comisión de todos los casos en los que se hayan aplicado esta excepción.

(149) Cfr. párrafo tercero del apartado 1 del artículo 4 de la Directiva 81/851/CEE; cit. (3), modificado por el apartado 4 del artículo 1 de la Directiva 90/676/CEE; cit. (28).

7. CONTROL PREVIO DE LOTES ANTES DE LA COMERCIALIZACIÓN

Sea cual sea el procedimiento escogido por el solicitante para proceder a la autorización de comercialización, los Estados miembros de la Comunidad Europea pueden exigir, por razones de salud pública, que cada lote del producto se someta a un laboratorio, ya sea estatal o designado por las Autoridades sanitarias, para su análisis, antes de proceder a su comercialización¹⁵⁰.

España ha recogido en su Derecho farmacéutico esta posibilidad, indicando que el laboratorio de análisis es el Instituto de Salud Carlos III¹⁵¹.

Esta obligación de presentar muestras del producto, antes de su comercialización sólo está contemplada para unos determinados medicamentos inmunológicos¹⁵². Debemos destacar que en la propuesta de Directiva presentada por el Consejo, la lista de las vacunas que se debían someter a comercialización, era más extensa, y recogía un numeroso grupo de vacunas,¹⁵³ sin embargo, frente a esta lista tan detallada en la actualidad tanto la Directiva como el Decreto 288/91, de 8 de marzo, son menos explícitos. Las vacunas que en la actualidad están incluidas son las siguientes:

- vacunas vivas,
- medicamentos inmunológicos destinados a inmunización primaria de niños y otros grupos de especial riesgo,
- medicamentos inmunológicos utilizados en campañas sanitarias,
- medicamentos inmunológicos fabricados con nuevas tecnologías, tecnologías modificadas o que presenten un carácter de novedad para un fabricante determinado.

El Decreto 288/91, de 8 de marzo, en su Disposiciones adicionales, sin embargo indica las vacunas que, en la actualidad, necesitan una autorización previa a su comercialización. Estas son las siguientes¹⁵⁴:

- las concentradas de vacunas antipoliomielíticas atenuadas
- las vacunas víricas
- las vacunas frente al tétanos, difteria y tosferina, tanto monovalentes como polivalentes. También será sometida a autorización previa la vacuna antitífica atenuada.

(150) Artículo 4.3 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (26)

(151) Artículo 4.4 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(152) Cfr. artículo 4.3 de la Directiva 89/342/CEE; cit. (26), y artículo 4.2 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(153) Las vacunas incluidas en el Anexo eran las siguientes: Cólera, Difteria, Fiebre Amarilla, Fiebre Tifoidea, Gripe, Hepatitis, Paperas, Poliomieltis, Rabia, Sarampión, Tétanos, Tosferina y Tuberculosis. Cfr. Anexo de la propuesta modificada de Directiva por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos (DOCE C 308 de 3.XII.88).

(154) Disposición adicional Primera del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

Esta autorización implica la revisión de los protocolos y la realización de los ensayos analíticos oportunos por parte del Instituto de Salud Carlos III, que será el que dé la conformidad al lote.

En este apartado, se ha producido una modificación del articulado respecto al proyecto inicial de Decreto del año 1988; el Instituto de Salud Carlos III dispone de un plazo máximo de 60 días naturales para informar a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre la conformidad o no del lote, tal y como indica la Directiva comunitaria, pero como este plazo es evidentemente pequeño teniendo en cuenta los organismos que intervienen en la autorización. En la nueva redacción se ha introducido la institución del **silencio administrativo**, de tal forma que si trascurrido el plazo, no se ha producido el pronunciamiento negativo por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo se entenderá que el lote ha sido aprobado y como resultado final, se puede proceder a su comercialización por parte del laboratorio productor.

Quizás, el silencio administrativo, nos indique la imposibilidad de la Administración de cumplir los plazos previstos. Debería de obviarse, en muchos casos, la autorización previa de lotes e incrementar la inspección sobre la producción y los controles de calidad realizados, de esta forma se evitarían desagradables incidentes como el producido hace algunos años, con la vacuna de la polio.

Si el lote ya ha sido aprobado por las autoridades de otro Estado miembro de la Comunidad Europea, **la autorización previa será otorgada por el Ministerio de Sanidad y Consumo, sin que el lote sea sometido a ningún otro control.** La conformidad de estos lotes se deberá ajustar a las exigencias previstas y siempre que se haga manteniendo las condiciones originales del producto¹⁵⁵.

Esta labor induce un elevado nivel de **cooperación** entre los Estados y en cierta medida facilita la labor de inspección de lotes de dichos medicamentos. Por otra parte, se hace un alarde especial en servicio de la intención comunitaria de conseguir el **reconocimiento mutuo de las actividades reguladoras** de las autoridades sanitarias.

La cooperación que se precisa entre los diferentes Estados de la Comunidad Europea en materia de medicamentos, y en especial de los inmunológicos está por lo tanto inscrita en esta disposición española. Es por lo tanto un paso más en la labor de armonización de las diferentes legislaciones de los Estados miembros orientado al logro del **mercado único y la libre circulación de medicamentos**¹⁵⁶.

8. INSPECCIONES POR PARTE DE LAS ADMINISTRACIONES SANITARIAS

La importancia de las inspecciones por parte de las Administraciones sanitarias, viene definida por la necesidad de una base jurídica para el mutuo reconocimiento entre los Estados miembros de las pruebas previas realizadas a los medicamentos¹⁵⁷ y para comprobar que los laboratorios cumplen todas las prescripciones legales comunitarias relativas a los medicamentos.

(155) Artículo 39.3 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(156) Acosta Robles, AL; Navarro Muros, IM; Cabezas López, MD y Martín Castilla, D: Medicamentos inmunológicos: España y la Comunidad Europea. Industria Farmacéutica, 1991; VI: 121-124.

(157) Debemos de tener en cuenta que la autorización es la pieza fundamental para el mutuo reconocimiento de las evaluaciones practicadas en los distintos Estados miembros de la Comunidad.

La Directiva 75/319/CEE recoge la necesidad de la inspección farmacéutica determinando cuáles son sus funciones¹⁵⁸:

- inspección de los establecimientos fabriles y comerciales, así como los laboratorios encargados de efectuar determinadas fases de la fabricación y/o los controles necesarios (contratos a terceros),
- toma de muestras y,
- informarse de aquellos documentos relacionados con el objeto de las inspecciones.

Tras cada inspección se levantará un informe, en el que se indicará el cumplimiento, por parte del fabricante, de los principios y directrices de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) que establece el Derecho farmacéutico comunitario. Una copia de dicho informe será entregado al fabricante objeto de la inspección¹⁵⁹.

En España, el control previo de los lotes finales antes de su comercialización, antes citado, no es el único control que se puede o se debe realizar, a la vista de lo que indican las Directivas comunitarias. Como hemos apuntado antes, este análisis final, entorpece en cierta manera la puesta en el mercado de los lotes, al tener que esperar el informe del laboratorio estatal de control, y se podría evitar incrementando la inspección en los laboratorios, sobre los materiales de partida y sobre los procesos y procedimientos de producción.

Para la inspección y control del producto final, el laboratorio solicitará a la inspección farmacéutica la recogida de los protocolos de producción y de muestras, en un número representativo según el lote. Tanto la documentación como las muestras serán enviadas al Instituto de Salud Carlos III.

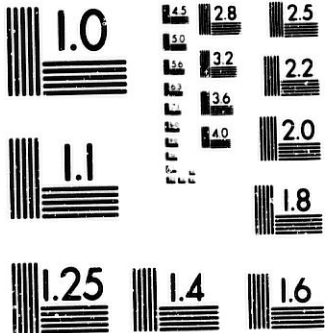
Las inspecciones de los procesos de fabricación se realizarán conforme a lo establecido en las Guías Patrones de Fabricación y Control, que se deben de cumplimentar para cada lote producido y que los laboratorios deben de conservar y archivar.

La inspección farmacéutica podrá tomar muestras, siempre bajo levantamiento del acta reglamentaria, estas muestras serán preferentemente de semillas, lotes de siembra o de las suspensiones a granel, ya sean producidas o importadas por la empresa, y de productos finales. Estas muestras se remitirán para su remisión, estudio y dictamen al Instituto de Salud Carlos III, en todo caso el proceso de producción podrá continuarse sin esperar el resultado de los controles efectuados.

Una vez autorizado el lote, se puede proceder a su distribución y comercialización. Esta licencia implica la autorización de los productos previos de los que se parte.

(158) Cfr. segundo párrafo del artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19).

(159) Cfr. tercer párrafo del artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19).



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

La Directiva 75/319/CEE recoge la necesidad de la inspección farmacéutica determinando cuáles son sus funciones¹⁵⁸:

- inspección de los establecimientos fabriles y comerciales, así como los laboratorios encargados de efectuar determinadas fases de la fabricación y/o los controles necesarios (contratos a terceros),
- toma de muestras y,
- informarse de aquellos documentos relacionados con el objeto de las inspecciones.

Tras cada inspección se levantará un informe, en el que se indicará el cumplimiento, por parte del fabricante, de los principios y directrices de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) que establece el Derecho farmacéutico comunitario. Una copia de dicho informe será entregado al fabricante objeto de la inspección¹⁵⁹.

En España, el control previo de los lotes finales antes de su comercialización, antes citado, no es el único control que se puede o se debe realizar, a la vista de lo que indican las Directivas comunitarias. Como hemos apuntado antes, este análisis final, entorpece en cierta manera la puesta en el mercado de los lotes, al tener que esperar el informe del laboratorio estatal de control, y se podría evitar incrementando la inspección en los laboratorios, sobre los materiales de partida y sobre los procesos y procedimientos de producción.

Para la inspección y control del producto final, el laboratorio solicitará a la inspección farmacéutica la recogida de los protocolos de producción y de muestras, en un número representativo según el lote. Tanto la documentación como las muestras serán enviadas al Instituto de Salud Carlos III.

Las inspecciones de los procesos de fabricación se realizarán conforme a lo establecido en las Guías Patrones de Fabricación y Control, que se deben de cumplimentar para cada lote producido y que los laboratorios deben de conservar y archivar.

La inspección farmacéutica podrá tomar muestras, siempre bajo levantamiento del acta reglamentaria, estas muestras serán preferentemente de semillas, lotes de siembra o de las suspensiones a granel, ya sean producidas o importadas por la empresa, y de productos finales. Estas muestras se remitirán para su remisión, estudio y dictamen al Instituto de Salud Carlos III, en todo caso el proceso de producción podrá continuarse sin esperar el resultado de los controles efectuados.

Una vez autorizado el lote, se puede proceder a su distribución y comercialización. Esta licencia implica la autorización de los productos previos de los que se parte.

(158) Cfr. segundo párrafo del artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19).

(159) Cfr. tercer párrafo del artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19).

B. NORMAS DE CORRECTA FABRICACION Y CONTROL DE CALIDAD.

1. CONCEPTO

Las Normas de Correcta Fabricación (NCF), son la parte de la Garantía de Calidad que asegura que los productos se fabrican de forma homogénea y se controlan para conseguir los niveles adecuados a su uso previsto con arreglo a los requisitos indicados en la autorización de comercialización¹⁶⁰; son de obligado cumplimiento para los titulares de una autorización de laboratorio farmacéutico¹⁶¹.

Estas Normas de Correcta Fabricación son promulgadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo que las adaptará progresivamente al estado de la ciencia y de la técnica¹⁶², y se aplicarán a todas las operaciones que requieran la autorización a que hace referencia el artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE y los artículos 70, 71 y 72 de la Ley del Medicamento y son esenciales para favorecer la eliminación de obstáculos al comercio interior de medicamentos dentro de la Comunidad Europea.

La Garantía de Calidad es un amplio concepto que se refiere a todos los temas que afectan, individual o colectivamente, a la calidad del producto y como dice el preámbulo del Decreto 1564/93, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial, **la garantía de calidad farmacéutica (...) afecta a toda la actividad que se desarrolla en torno al medicamento.** Consiste en la suma total de las actividades organizadas en el laboratorio fabricante con el objetivo de garantizar que los medicamentos poseen la calidad requerida para su uso previsto¹⁶³.

(160) Comisión de las Comunidades Europeas. Guía de Normas de correcta fabricación de medicamentos, op. cit. (86) apartado 1.3; Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos en la Comunidad Europea. Monografía técnica nº 19. Madrid 1992, apartado 1.3. y para este apartado, en general, Cabezas López, MD: Bases para la garantía de la calidad de medicamentos en el comercio internacional. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Granada, 1992: 677.

(161) Cfr. el artículo 72 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(162) Cfr. el artículo 15 de la Directiva 91/356/CEE, de 13 de junio, por la que se establecen los principios y las directrices de las prácticas de correcta fabricación de los medicamentos de uso humano (DOCE L 193 de 17.7.91), en el que se indican que las normas de correcta fabricación **son de obligado cumplimiento en España** desde el 1 de enero de 1992; igualmente cfr. el artículo 19 bis de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19) introducido por el artículo 3.5 de la Directiva del Consejo 89/341/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 142 25.5.89).

(163) Cfr. el apartado 1.2 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86) y apartado 1.2 de Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160).

La Garantía de calidad, pureza y estabilidad es una de las garantías que aparecen recogidas en la Ley del Medicamento, junto con las de seguridad, no toxicidad o tolerancia, de eficacia y de identificación e información¹⁶⁴. Todas ellas son requisito indispensable para acceder a la autorización de una especialidad farmacéutica.

2. IMPORTANCIA DE LAS NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN EN LA ELABORACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

Toda especialidad farmacéutica debe tener establecida su composición cualitativa y cuantitativa. Alternativamente en el caso de las **sustancias biológicas**, en las que no es posible conocer su composición de forma exacta, los procedimientos de preparación deben ser reproducibles¹⁶⁵.

Este procedimiento de fabricación debe estar definido mediante los datos analíticos, fisicoquímicos, biológicos y microbiológicos, necesarios para poder conocer los límites de su precisión y por lo tanto la composición y la uniformidad de la preparación¹⁶⁶.

Debido a la complejidad de los procesos de fabricación de los medicamentos inmunológicos y a las múltiples factores que intervienen, y cómo es preciso garantizar la homogeneidad de los productos, ya sean intermedios o terminados, todos los procesos y procedimientos empleados en su obtención deben estar autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo y ajustarse a las Normas de Correcta Fabricación establecidas en los Anexos I y II del Decreto que regula este tipo de medicamentos¹⁶⁷.

Esta validación de las distintas etapas de la producción se realiza para que pueda valorarse con precisión la pureza y el mantenimiento de las propiedades de las sustancias biológicas y son obligatorias para estos productos¹⁶⁸.

La validación de estas etapas de la producción tiene como fines principales:

- proteger la salud pública,
- favorecer la eliminación de los obstáculos al comercio de los medicamentos,
- mantener un buen nivel de la calidad en la industria y desarrollar la investigación farmacéutica.

Los protocolos de la validación, de cada uno de los medicamentos que se vayan a elaborar, se reúnen en la "**Guía Patrón de Producción y Control**", que incluye una serie de datos mínimos relativos a los

(164) Cfr. el artículo 10 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(165) Cfr. el artículo 14.1 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(166) Cfr. el artículo 14.2 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(167) Cfr. el artículo 3 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(168) Cfr. el artículo 14.5 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

procedimiento de fabricación y que será puesta a disposición de las autoridades sanitarias, con competencia de ejecución en materia de legislación de productos farmacéuticos, cuando le sea requerida¹⁶⁹.

Para el estudio de las Normas de Correcta Fabricación y Control de Calidad, vamos a seguir el esquema seguido por la Comisión de las Comunidades Europeas¹⁷⁰, así como las normas aprobadas por la FDA norteamericana¹⁷¹ y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud¹⁷²:

- personal,
- locales,
- equipo y maquinaria,
- documentación,
- control de calidad,
- fabricación y análisis por contrato,
- reclamaciones y retirada de productos y
- autoinspección.

3. PERSONAL

3.1. GENERALIDADES

Las actuaciones que se han de realizar sobre el personal, son fundamentales a la hora de garantizar la calidad de cualquier medicamento, y en especial, de los medicamentos biológicos, por las especiales condiciones de fabricación y control que requieren. Por este motivo, el personal debe estar debidamente preparado y cualificado, teniendo una buena formación básica, tanto en la teoría como en la práctica. La formación debe impartirse a todo el personal que trabaje en las zonas de producción o en el laboratorio de control, incluyendo personal técnico, de mantenimiento o de limpieza. Esta formación será sobre todo sobre higiene y microbiología, por las implicaciones negativas que estos temas pueden tener en la fabricación de estos productos biológicos¹⁷³.

La preparación del personal debe ser la adecuada a las funciones que realice, además el personal comprenderá todas las responsabilidades que le sean particularmente atribuidas, estas **responsabilidades deberán figurar por escrito.**

(169) Cfr. el artículo 4.1 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35). Según la FDA junto con la Guía, los laboratorios fabricantes del producto final deberán poseer una copia del historial de cada lote de los materiales de partida que le será entregado junto con los productos por el suministrador (Code of Federal Regulations, 21 part 680.i. cit. (84), p. 163).

(170) Cfr. la Directiva 91/356/CEE, cit (162), Comisión de las Comunidades Europeas: Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea. Guía de Normas de correcta fabricación de medicamentos Volumen IV. Luxemburgo, 1989; y los Anexos I y II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(171) Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 600. Biological products: General,...: cit (84), pp. 5-13.

(172) World Health Organization: Good Manufacturing practices for biological products. WHO Expert Committee on Biological Standardization; cit. (18). p. 20-30.

(173) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 1 de las Directrices suplementarias para la fabricación de medicamentos biológicos de uso humano.

El personal responsable de la producción y del control de calidad deberán tener una formación adecuada en bacteriología, biología, biometría, química, medicina, farmacia, farmacología, virología, inmunología y medicina veterinaria, además de la experiencia práctica pertinente¹⁷⁴.

Para que la calidad en la producción no quede amenazada, una sola persona no debe acumular excesivas responsabilidades. Para evitar los problemas en el cumplimiento de las obligaciones por parte del personal, cada empresa contará con un organigrama completo que estructure de forma correcta todas las fases de producción para evitar la duplicidad de funciones o tareas, que exista un desequilibrio en la plantilla o que exista una mala adecuación persona/puesto. El personal que posea responsabilidades deberá disponer de los poderes suficientes para poder desempeñar correctamente sus funciones en la aplicación de las Normas de Correcta Fabricación¹⁷⁵.

Como una garantía más se debe controlar la situación inmunológica del personal, para ello serán vacunados con vacunas específicas apropiadas y pasar revisiones periódicas de salud. Cualquier cambio en la situación inmunológica que pueda afectar a la calidad del producto, imposibilitará el trabajo del personal en las áreas de producción¹⁷⁶.

3.2. CONDICIONES Y FUNCIONES DEL PERSONAL

En los organigramas de los laboratorios de fabricación de especialidades farmacéuticas, deben aparecer como mínimo los siguientes responsables¹⁷⁷:

- Director técnico,
- Responsable de fabricación y
- Responsable de Control de Calidad.

Entre los dos últimos no existe dependencia jerárquica aunque compartan una serie de funciones y responsabilidades.

(174) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 2 de las Directrices suplementarias para la fabricación de medicamentos biológicos para uso humano.

(175) Cfr. apartados 1 y 3 del artículo 7 de la Directiva 91/356/CEE; cit. (162).

(176) En el mismo sentido, la producción de vacuna BCG se limitará a personal cuidadosamente vigilado mediante controles regulares de la situación inmunológica o con radiografías de tórax. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160); apartado 4 y 5 de las Directrices suplementarias para la fabricación de medicamentos biológicos para uso humano.

(177) En el Artículo 70.2.c de la Ley del Medicamento; cit. (5), se recoge la obligatoriedad de tener estos tres responsables, así como la dependencia jerárquica entre ellos. Sin embargo, cuando se trate de laboratorios que fabriquen pequeñas cantidades o productos simples, podrán incorporar la función de control al Director técnico, pero la dirección de fabricación deberá corresponder a otra persona, estas apreciaciones, también se ven reflejadas en el apartado 2 del artículo 5 del R.D. 1564/92, de 18 de diciembre, por el que se desarrollan y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial (BOE 2 de febrero, rectificado en BOE 11 de marzo de 1993).

3.2.1. Director técnico

La presencia de una persona cualificada (Director técnico) en los laboratorios de elaboración de especialidades farmacéuticas, aparece recogida en la Directiva 75/319/CEE, y entre sus funciones merece destacar por su importancia la de

*"certificar que cada lote de fabricación responde a las disposiciones legales establecidas en la autorización de comercialización"*¹⁷⁸.

En la misma Directiva se recogen las condiciones mínimas de cualificación que debe tener, indicando tanto la formación teórica universitaria que debe haber recibido, como la experiencia laboral anterior¹⁷⁹. En la Ley del Medicamento también aparece recogida esta figura técnica, regulando, al igual que la Directiva comunitaria, su formación, experiencia y funciones¹⁸⁰.

Estas funciones son muy numerosas y entre ellas podemos destacar¹⁸¹:

- firmar todos los documentos de carácter técnico-sanitario,
- aprobar y responsabilizarse de toda la documentación técnica referente al registro de medicamentos y a la autorización del laboratorio,
- velar por el correcto cumplimiento de las especificaciones autorizadas para cada medicamento de los que el laboratorio esté autorizado a fabricar y cuidar que los procedimientos y controles se actualicen conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos,
- responsabilizarse personalmente de la vigilancia y control de los procesos de elaboración y coordinar el conjunto de los departamentos que intervienen en la fabricación,
- garantizar la aplicación de las Normas de Correcta Fabricación, incluso cuando algunas de las operaciones estén encomendadas a terceros por contrato,
- aprobar todos los procedimientos de fabricación y control así como toda la documentación requerida,
- ordenar y supervisar las validaciones periódicas,
- autorizar la puesta en el mercado de cada lote de medicamentos, una vez certificada su conformidad conforme a las especificaciones autorizadas. Habrá de formalizar esta garantía mediante documentos y registros adecuados que deberá tener permanentemente actualizados y a disposición de los inspectores acreditados por lo menos hasta dos años después de la fecha de caducidad.

La obligación de certificar la conformidad y autorizar cada lote subsiste, incluso, en el caso de que la fabricación hayan intervenido otros laboratorios,

(178) Cfr. el apartado 2 del artículo 22 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19).

(179) Cfr. el artículo 23 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19).

(180) Cfr. el artículo 75 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(181) Cfr. el artículo 75.3 de la Ley del Medicamento; cit. (5), el apartado 1 del artículo 6 del R.D. 1564/92, de 18 de diciembre; cit. (177), el artículo 22 de la Directiva 75/319/CEE, el apartado 2.4 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86) y Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 2.4.

- auxiliar a las autoridades en el ejercicio de sus funciones inspectoras,
- ordenar la retirada de los lotes del mercado cuando sea necesario y comunicar a las autoridades inspectoras esta decisión,
- verificar la correcta distribución de los medicamentos y promover lo conveniente para la inmediata localización y retirada de los lotes,
- supervisar la planificación de la producción,
- autoinspección y,
- adoptar las medidas técnicas adecuadas para resolver los problemas prácticos surgidos en el ejercicio de sus funciones.

3.2.2. Director de fabricación

El Director o responsable de Fabricación tiene la misión de coordinar, supervisar y si fuera necesario realizar todas las operaciones que intervienen en la producción y fabricación como son¹⁸²:

- garantizar que los productos se fabrican y almacenan a la documentación pertinente con el fin de obtener la calidad prevista,
- aprobar las instrucciones relativas a las operaciones de producción y garantizar su estricto cumplimiento.
- garantizar que los protocolos de producción son evaluados y firmados por una persona autorizada antes de su envío al departamento de control de calidad,
- comprobar el mantenimiento de su departamento, locales y equipos,
- garantizar que se realizan las validaciones adecuadas y,
- garantizar que se da la formación inicial y continuada necesaria para el personal de su departamento y que dicha formación se adecua a las necesidades.

3.2.3. Director de Control de Calidad

El Director o responsable de Control de Calidad garantizará la realización de las pruebas previas necesarias para verificar la conformidad de los productos farmacéuticos, materiales de acondicionamiento y medicamentos con las especificaciones teóricas de control, mediante las operaciones concretas que están basadas en la documentación de registro autorizada. Sus responsabilidades son las siguientes¹⁸³:

- aprobar o rechazar, según proceda, los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento y los productos intermedios, a granel y terminados,
- evaluar los protocolos de cada lote,
- garantizar que se realizan todas las pruebas necesarias,

(182) Cfr. apartado. 2.5 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86) y Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 2.5.

(183) Cfr. apartado 2.6 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86) y Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 2.6.

- aprobar las especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de ensayo y demás procedimientos de control de calidad,
- aprobar y controlar los análisis por contrato,
- comprobar el mantenimiento de su departamento, locales y equipos,
- garantizar que se realizan las validaciones necesarias,
- garantizar que se da la formación inicial y continuada necesaria para el personal de su departamento y que dicha formación se adecue a las necesidades.

3.2.4. Funciones comunes

Los Directores de Fabricación y Control de Calidad participan conjuntamente en las siguientes responsabilidades¹⁸⁴:

- realización de procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones,
- seguimiento y control de las condiciones ambientales de la fabricación,
- higiene industrial,
- validación de procesos,
- formación,
- control de proveedores de materiales,
- control de fabricantes contratados,
- designación y control de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos,
- conservación de protocolos,
- control del cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación y,
- inspección, investigación y muestreo con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad.

3.2.5. Restricciones al personal

Dada que la esterilización, en la mayoría de estos productos, es la operación principal y la que posee mayor riesgo potencial de que se cometa algún tipo de error, los locales han de estar perfectamente adaptados a su función, pero otro aspecto igual de importante es el comportamiento que debe mantener el personal, ya

(184) Cfr. apartado 2.7 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86) y Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 2.7.

sea trabajador o visitante, que exista en estas zonas, sobre todo cabe destacar el acceso a las zonas limpias¹⁸⁵ y control de los productos estériles, de ahí que existan una serie de restricciones:

a.- El acceso de los visitantes a las instalaciones será siempre restringido sobre todo en las zonas limpias, pues en ellas siempre deben estar presentes el menor número posible de personas. Esta prohibición no afecta a los responsables de control de calidad, aunque es preferible que cualquier tipo de inspección se haga desde el exterior. De aquí que en las zonas limpias sólo deba estar presente el número mínimo de personas necesarias¹⁸⁶.

b.- Para disminuir el riesgo de contaminación se prohibirá fumar, comer o beber, mascar, etc. en las zonas de producción, envasado o almacenamiento.

c.- No deben penetrar a estas zonas limpias aquellas personas que hayan intervenido en la elaboración de materiales de tejidos animales o de cultivo de microorganismos distintos a los del proceso de fabricación que se realice en esos momentos, siempre que no hayan seguido un completo proceso de descontaminación que se encontrará detallado en la documentación escrita correspondiente. Junto con estos datos, sólo podrán permanecer en la zona de producción aquellas personas relacionadas con la elaboración del producto o con el mantenimiento de la cadena de producción¹⁸⁷.

d.- Para penetrar en las zonas limpias, no se empleará la ropa usada en el exterior, sino que se usará una vestimenta adecuada a la calidad del aire donde esté trabajando el personal. Este personal, encargado de la ejecución de las operaciones de cultivo o esterilización, usarán vestidos limpios y esterilizados y cualquier

(185) Se define como zona limpia, aquella zona cuyo ambiente está controlado de forma determinada respecto a la contaminación microbiológica y por partículas, y que está construida y se utiliza de forma que queda reducida la introducción, producción y retención de contaminantes en dicha zona; estas zonas limpias para la producción de medicamentos estériles se pueden clasificar según el número de partículas y de microorganismos que se le exigen al aire:

Grado	Número máximo permitido de partículas por m ³ de tamaño igual o superior a:		Número máximo permitido de microorganismos viables por m ³
	0,5 µm	5 µm	
A Cabina de aire de flujo laminar	3.500	ninguna	menos de 1
B	3.500	ninguna	5
C	350.000	2.000	100
D	3.500.000	20.000	500

Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 3 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles y Glosario, p. 21.

(186) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 7 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(187) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 9 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles y Code of Federal Regulations, 21 part 600.10...; cit (84), p. 7.

otro dispositivo que disminuya el riesgo de contaminación¹⁸⁸. Por la misma razón no se podrá acceder a estos recintos portando relojes de pulsera o joyas y en ningún caso cosméticos que puedan liberar partículas y por lo tanto producir contaminaciones¹⁸⁹. Y bajo ningún concepto la piel del operario debe entrar en contacto directo con el producto o con el equipo.

e.- Otro dato a tener en cuenta es la higiene del personal que trabaje en estas zonas. Este aspecto, ya de por sí muy importante en las zonas de producción, es esencial en las zonas estériles. Se debe garantizar que no intervengan en la producción personas que estén afectadas por enfermedades infecciosas, para comprobar este extremo es recomendable someter al personal a un examen médico antes de que empiece a trabajar¹⁹⁰.

f.- Debido a esta necesidad de higiene en los laboratorios, y para mejorarla y mantenerla en unos niveles adecuados, los laboratorios establecerán programas sanitarios detallados y adaptados a las condiciones de cada planta de fabricación; estos programas incluirán los procedimientos relativos a la salud, prácticas higiénicas y ropa de personal. Además, sus contenidos serán periódicamente revisados para adaptarlos a los distintos productos que se manufacturan.

4. LOCALES

Los locales se diseñaran y se construirán dependiendo de la función de las operaciones que vayan a albergar y teniendo en cuenta, que se debe reducir el mínimo riesgo de errores, la contaminación cruzada¹⁹¹ y en general, cualquier efecto negativo sobre el producto¹⁹². Este diseño tendrá que tener en cuenta que las zonas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugar de paso de las personas que no trabajen en las mismas y se deberán equipar para que se consiga un máxima protección contra la entrada de insectos u otros animales. Por otro lado, las zonas de producción, almacenamiento y control de calidad deberán ser independientes para evitar las contaminaciones, este aspecto es especialmente importante en el caso de las vacunas.

Un laboratorio farmacéutico debe tener perfectamente definido como mínimo dos tipos de locales¹⁹³:

- destinados a fabricación,
- destinados a almacenamiento.

(188) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 11 y 12 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles y Code of Federal Regulations, 21 part 600.10...; cit. (84), p. 7.

(189) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 13 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(190) Cfr. el apartado 2 del artículo 33 del Decreto 1564/63, de 18 de diciembre; cit. (177).

(191) Se define la contaminación cruzada como aquella contaminación de una materia prima producida por otra materia prima u otro producto, cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), este tema será tratado en un punto posterior, ver página 226 y ss.

(192) Cfr. apartado 2 del artículo 8 de la Directiva 91/356/CEE, cit (162) y Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 3.

(193) Cfr. el artículo 13 del Decreto 1564/63 del 18 de diciembre; cit. (177).

4.1. FABRICACIÓN

Estarán dispuestos de forma que sea mínima la posibilidad de confusión entre las diferentes sustancias o materiales de acondicionamiento, y se eviten las contaminaciones cruzadas¹⁹⁴. Se tomarán especiales precauciones cuando el producto sea muy sensibilizante o se trate de **productos biológicos** (microorganismos vivos). Otros productos necesitarán unos locales específicos y **no podrán realizarse en las mismas instalaciones** como ocurre con la **elaboración de las vacunas**, ciertos antibióticos, hormonas, citotóxicos, medicamentos muy activos y productos no farmacéuticos¹⁹⁵. En principio se utilizarán instalaciones separadas para producir vacuna BCG, para el manejo de organismos vivos utilizados en la producción de tuberculina¹⁹⁶, y para el manejo de *Bacillus anthracis*, de *Clostridium botulinum* y *Clostridium tetani*, hasta que se acabe el proceso de inactivación¹⁹⁷.

En el caso de que exista Departamento de inyectables, éste deberá contar como mínimo con una sala de preparación de soluciones y otras salas para el llenado y el cerrado de recipientes, para la esterilización física, comprobación de llenado, cierre y limpieza exterior¹⁹⁸.

Las superficies interiores (paredes, suelos, techos) deben ser lisas, impermeables, sin grietas, ni fisuras para que no liberen partículas y para disminuir la acumulación de éstas o de microorganismos y para permitir la aplicación repetida de agentes de la limpieza y en su caso desinfectantes¹⁹⁹. Los techos falsos deben quedar sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado encima de ellos²⁰⁰.

El sistema de ventilación estará diseñado para evitar tanto la diseminación de microorganismos en la zona industrial como otras condiciones desfavorables a la seguridad del producto.

Las conducciones, cañerías, puntos de luz y otros servicios deben instalarse de manera que no se creen recovecos difíciles de limpiar.

(194) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 3.6.

(195) Para la FDA el proceso de fabricación de cada lote estará totalmente separado de la fabricación de otros productos. Igualmente todos los hechos que se produzcan durante estos procesos quedarán anotados con el detalle suficiente como para poder verificar la identidad del producto. Code of Federal Regulations, 21 part 680.1...; cit (84), p. 163.

(196) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 8 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos biológicos de uso humano.

(197) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 9 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos biológicos de uso humano.

(198) Cfr. el apartado 2 del artículo 13 del Decreto 1564/92, de 18 de diciembre, cit (177) y, como orientación, el artículo 1.3 de la Orden M. del 12 de agosto de 1963, por la que se desarrollan determinados puntos del Decreto 2464/63 de 10 de agosto (BOE 16 de octubre).

(199) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 3.9.

(200) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 19 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

Otro dato a tener en cuenta, es que en las zonas limpias es preferible no tener ni desagües, ni sumideros. Cuando se instalen deben diseñarse para evitar los riesgos de contaminación microbiana y deben estar dotados de sifones efectivos, de fácil limpieza y con válvulas especiales para evitar el reflujó del aire²⁰¹.

En los casos en que se produzca polvo (pesada, mezclado) deben tomarse las medidas específicas para evitar la contaminación cruzada o bien realizarla en salas especialmente acondicionadas para ello.

Las zonas asépticas contarán como mínimo de una antecámara provista de lámparas germicidas para el cambio de vestimenta del personal (vestuarios) y de un recinto estéril para la elaboración y envasado de asépticos²⁰².

La entrada a las zonas limpias estará diseñada con esclusas y se dispondrá un sistema de cierre alternativo o de un sistema de alarma visual o auditivo para evitar la apertura simultánea de más de una puerta que eviten la entrada de agentes infecciosos en estas zonas de cultivo o producción. Los vestuarios también se comunicaran mediante sistemas de esclusas para minimizar la contaminación microbiana, es recomendable que sean barridos de forma eficaz con aire filtrado. Cuando se considere oportuno por la naturaleza de los productos que se manipulan se usarán vestuarios separados para la entrada y la salida de las zonas limpias²⁰³.

Los locales de fabricación de vacunas vivas deberán ser independientes de cualquier otro local, para cumplir este requisito se construirán en un ala separada del edificio principal o en habitaciones situadas en los finales ciegos de los pasillos, de esta forma se minimizarán los riesgos de contaminación²⁰⁴.

También con el mismo fin de minimizar los riesgos de contaminación, se redactarán procedimientos normalizados para detectar la presencia de microorganismos en las áreas de producción, si se confirma su existencia, los locales no deberán ser usados hasta que se proceda a su limpieza y descontaminación²⁰⁵.

4.2. ALMACENAMIENTO

Estas zonas deben estar adaptadas para garantizar unas buenas condiciones de almacenamiento, sobre todo para aquellos productos que necesitan de unas condiciones especiales de temperatura de conservación, como ocurre en el caso de las vacunas²⁰⁶.

(201) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 21 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(202) En el mismo sentido indicativo cfr. el apartado 3 del artículo 1 de la Orden M. de 12 de agosto de 1963; cit. (198).

(203) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 22 y 23 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(204) Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 600.11...; cit en (84), p. 8.

(205) Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 600.11...; cit en (84), p. 8.

(206) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 3.19.

Tendrá la suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos¹⁰⁷:

- materiales de partida y acondicionamiento,
- productos intermedios,
- productos a granel,
- productos terminados,
- productos en cuarentena y,
- productos aprobados, rechazados, devueltos o retirados.

Dispondrán de recintos especiales y separados para el almacenamiento de²⁰⁸:

- sustancias que presenten riesgos especiales de incendio o explosión,
- sustancias muy tóxicas y otras sustancias peligrosas,
- materiales de productos rechazados y retirados de la venta y,
- productos o materiales muy activos.

Los productos en cuarentena se encontrarán en una zona que estará perfectamente indicada y cuyo acceso sólo sea posible para el personal autorizado. Si se usa otro sistema de almacenamiento la seguridad proporcionada debe ser similar²⁰⁹.

4.3. CONTROL DE CALIDAD

Además, de estas zonas de producción y de almacenamiento, es deseable que para que exista un **buen control de calidad**, el laboratorio encargado de vigilar éste, posea unas instalaciones adecuadas, suficientemente equipadas y con las siguientes garantías²¹⁰:

- que estén separados de la zona de producción, ésto es especialmente importante en los casos de **laboratorios de control de productos biológicos, microbiológicos y radioisótopos**, que deben estar separados entre sí y
- debe tener el suficiente espacio para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas y para almacenar en condiciones adecuadas las muestras y los archivos.

5. EQUIPO Y/O MAQUINARIA

Debe emplazarse, adaptarse y mantenerse a las operaciones que en él vayan a realizarse.

(207) Cfr. apartado. 3.18 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86).

(208) Cfr. artículo 12 del Decreto 1564/63, de 18 de diciembre; cit. (177).

(209) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 3.21.

(210) Cfr. apartado. 3.26 y ss de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86).

En las zonas limpias el aparataje esencial es aquel que proporciona el aire filtrado a las instalaciones, pues debe barrer la zona y crear en todas las condiciones de trabajo una presión positiva, respecto a las zonas adyacentes²¹¹. Se prestará mayor atención al entorno inmediato al que están expuestos los productos y los componentes limpios que entren en contacto con el producto. Mayor atención hay que prestar si los materiales son productos tóxicos o patógenos, radioactivos, víricos o bacterianos vivos, como ocurre en el caso de las vacunas, ya que en estos casos es posible que se deban modificar los gradientes de presión, e incluso las entradas de aire²¹².

Por otro lado, se comprobará que el aire filtrado no presenta riesgo de contaminación, y que no distribuyen las partículas generadas por personas, operaciones o máquinas, esta peculiaridad hace indispensable contar con un sistema de alarma para detectar los fallos que se pudieran producir.

El equipo de fabricación estará diseñado de forma que pueda limpiarse de forma fácil y completa, de tal forma que las superficies que entren en contacto con las materias primas tengan la limpieza adecuada para que se mantenga la calidad, pureza y potencia de los productos y se eviten contaminaciones cruzadas. Esta limpieza siempre se realizará según procedimientos escritos.

Cada máquina debe ir provista de una etiqueta que indique qué producto se encuentra en proceso, ó en el caso de que no esté funcionando, la etiqueta indicará cuál ha sido el último producto que se manipuló.

Las cintas transportadoras no pueden pasar nunca de una zona estéril a otra de menor grado de pureza de aire, salvo que la cinta sea esterilizada continuamente²¹³.

En la medida de lo posible, los equipos y accesorios deben instalarse para que su mantenimiento y operaciones puedan realizarse desde el exterior de la zona limpia. Si no será necesario esterilizar el equipo una vez que se haya montado.

Si las operaciones de mantenimiento se han realizado dentro de la zona limpia, ésta se deberá limpiar y desinfectar antes de reiniciar el proceso, si no se han mantenido durante el trabajo, los niveles adecuados de limpieza y/o asepsia. La limpieza se realizará de acuerdo a un programa fijado por escrito y aprobado. Si se usan desinfectantes serán de más de un tipo, a estos desinfectantes y a los detergentes se les someterán a controles microbiológicos para detectar si existe contaminación.

Las zonas limpias deberán controlarse a intervalos establecidos durante las operaciones por medio de recuentos microbianos, si se llevan a cabo operaciones asépticas, el control será mas frecuente y los datos obtenidos se tendrán en cuenta a la hora de aprobar el lote.

(211) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 13 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos biológicos de uso humano.

(212) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 24 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(213) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 27 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

Los aparatos utilizados para la esterilización y el procedimiento empleado deberán asegurar la destrucción de microorganismos²¹⁴.

Las instalaciones de tratamiento y las condiciones de agua, deberán diseñarse, construirse y mantenerse de forma que se asegure la producción de agua de calidad y por lo tanto nunca funcionaran por encima de su capacidad prevista²¹⁵.

6. DOCUMENTACIÓN

De cada una de las fases de producción, almacenamiento y control de calidad se deben tener instrucciones escritas, que se encontraran disponibles en todo momento y que se actualizarán cuando sea necesario. Esta documentación deberá estar compuesta por las "*las especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones de elaboración y acondicionamiento, procedimientos y protocolos relativos a las diferentes operaciones de elaboración que se lleven a cabo*"²¹⁶.

Una correcta documentación es fundamental en la Garantía de Calidad. La información escrita ayuda a evitar los errores y permite seguir el historial de los lotes. Por ello, la documentación debe ser legible y estar exenta de error. La información debe recoger especificaciones, fórmulas, métodos e instrucciones de fabricación, procedimientos y registro; es decir, todos los datos que sean de utilidad para poder garantizar que se siguen los procesos autorizados. La documentación relativa a los lotes deberá conservarse, por lo menos, hasta dos años después de la fecha de caducidad de los mismos²¹⁷ o, por lo menos, hasta cinco años desde la certificación realizada por la persona cualificada (Director técnico) para la liberación de los lotes al mercado²¹⁸.

Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse cuidadosamente y deben ajustarse a las partes correspondientes de los expedientes de autorización y comercialización.

La documentación debe incluir²¹⁹:

- especificaciones de los requisitos a cumplir por los productos,
- fórmulas patrón, el método patrón y las instrucciones de acondicionamiento,

(214) La efectividad del procedimiento de esterilización no será menor que al logrado con vapor saturado a una temperatura de 121'5 °C durante 20 minutos o al logrado con calor seco a una temperatura de 170 °C durante 2 horas. Cfr. Code of Federal Regulations, 21 part 600.11...; cit en (84), p. 8.

(215) Por ejemplo, el agua deberá producirse, almacenarse y distribuirse de manera que se evite el crecimiento microbiano, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a 70 °C. Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 31 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(216) Cfr. apartado 1 del artículo 9 de la Directiva 91/356/CEE, cit en (162).

(217) Cfr. apartado 1.h del artículo 6 del R.D. 1564/92, de 18 de diciembre; cit. (177).

(218) Cfr. apartado 2 del artículo 9 de la Directiva 91/356/CEE; cit. (162) y apartado 2 del artículo 22 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19).

(219) Cfr. apartado 4.1 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86) y Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 4.1.

- procedimientos de limpieza, vestido y control del medio ambiente,
- protocolos (historia de cada lote del producto), incluyendo la distribución y demás circunstancias que afecten a la calidad del producto final.

6.1. GUÍA PATRÓN DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE VACUNAS

Las vacunas de fabricación industrial poseen una reglamentación específica²²⁰ y así los protocolos de producción y control se reúnen en la "Guía Patrón de fabricación y control" que incluirá, además de los datos establecidos para todas las especialidades farmacéuticas, los siguientes documentos deben constar en la documentación de registro:

- pruebas de identidad de las cepas²²¹,
- pruebas de inocuidad de los sustratos,
- protocolo de fabricación y controles de calidad del producto de partida,
- sistemas de producción y controles del proceso,
- protocolos analíticos que incluyan las especificaciones de aceptación del producto y los resultados obtenidos en cada una de las pruebas realizadas con expresión del método empleado.

La "Guía Patrón" se redactará de forma que se evite toda ambigüedad y será actualizada periódicamente; estas modificaciones se fecharán y se firmarán por una persona cualificada (Director técnico) y autorizada para ello.

Cualquier vacuna deberá estar adecuadamente identificada con una clave de lote, que se consignará en todos los envases que correspondan²²².

Para los alérgenos y vacunas antialérgicas individualizadas el proceso completo seguido debe estar descrito, detalladamente, indicando todos los pasos que se siguen (molturación, extracción, clarificación, filtración, purificación²²³, diálisis, etc.), indicando las condiciones en que se llevan a cabo y a partir de que punto se opera en condiciones asépticas²²⁴.

(220) Cfr. apartado 3 del Anexo I del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(221) Todas las cepas que se utilicen en la fabricación de vacunas deberán corresponder a las autorizadas y declaradas para la producción de esa vacuna (artículo 1.1 del Anexo I del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35)).

(222) Apartado 1.2 del Anexo I del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(223) La purificación es aconsejable para eliminar los componentes con peso molecular inferior a 10.000 Dalton, ya que normalmente no son inmunógenos, se debe indicar en qué se basa éste y describirse los métodos utilizados y su aplicación (Apartado 3.1 del Anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35)).

(224) Apartado 3.1 del Anexo I del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

7. PRODUCCIÓN

Las Normas de Correcta Fabricación se deben seguir en todas las operaciones de producción, con el fin de obtener productos de la calidad requerida con arreglo a las especificaciones aprobadas.

Toda la producción de los medicamentos inmunológicos debe estar descrita, paso a paso, detalladamente. Los métodos de fabricación utilizados deben conservarse por escrito y con las correspondientes referencias bibliográficas.

Como norma general, la producción debe ser realizada y supervisada por personal competente, y las etapas fundamentales estarán sometidas a validación (en especial se validarán los procesos asépticos, de gran importancia en estos productos, teniendo en cuenta que éstas validaciones no deben poner en peligro el proceso de fabricación)²²⁵.

Todas las etapas que realice diariamente cualquier Departamento de Fabricación serán registradas y archivadas, indicando las incidencias que durante la fabricación han podido surgir.

7.1. CONTAMINACIÓN CRUZADA²²⁶

Para evitar las posibles contaminaciones cruzadas y el riesgo de confusión entre materiales y productos, no se realizará en la misma sala, ni de forma simultánea ni consecutiva operaciones con distintos productos. En el mismo sentido en todas las fases de elaboración, los productos y materiales deberán de protegerse de la contaminación microbiana o de otro tipo.

Por lo tanto, no se elaborarán, ni se envasarán preparados de origen microbiano en zonas utilizadas para la elaboración de otros medicamentos. Sin embargo, las vacunas de microorganismos muertos o extractos bacterianos pueden envasarse, previa inactivación en los mismos locales que otros medicamentos estériles.

Entre los contaminantes muy peligrosos figuran los materiales muy sensibilizantes y los preparados biológicos (microorganismos vivos, ciertas hormonas y los citotóxicos).

La prevención de esta contaminación se evita mediante la inclusión en el proceso de fabricación de medidas, técnicas u organizativas, de las que ya hemos hablado anteriormente, como pueden ser²²⁷:

- producción en zonas separadas (necesarias para productos como penicilinas, vacunas vivas, preparados bacterianos vivos y algunos otros preparados biológicos) o por campañas (separación temporal) seguida de la limpieza adecuada,
- existencia de esclusas y sistemas de extracción de aire adecuados,
- disminución del riesgo de contaminación causado por la recirculación o reintroducción de aire tratado insuficientemente o no tratado,

(225) Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 5.2.

(226) Cfr. apartado 5.18 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86) y Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 5.18 y ss.

(227) Cfr. apartado 5.19 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86) y apartado 40 de las Directrices sobre medicamentos estériles; cit. (170).

- uso de ropa protectora dentro de las zonas en que se elaboran productos con riesgo especial de contaminación cruzada (es imprescindible en las zonas limpias o estériles),
- uso de procedimientos de limpieza y descontaminación de efectividad conocida, ya que la limpieza poco eficaz del equipo es una fuente común de contaminación cruzada,
- uso de sistemas cerrados de producción,
- pruebas para detectar residuos y utilización de etiquetas con la situación de limpieza del equipo y
- las fuentes de agua, el equipo de tratamiento y el agua tratada deben controlarse para detectar contaminación, ya sea química o biológica.

7.2. MATERIALES DE PARTIDA²²⁸

Los materiales de partida serán manipulados, admitidos, rechazados o recuperados, rotulados, distribuidos y contrastados con las especificaciones establecidas de acuerdo con las instrucciones escritas para cada uno de ellos.

Para intentar que posean la mejor calidad posible, deben proceder de proveedores cualificados y cuando sea posible directamente de productor, sin ningún tipo de intermediarios²²⁹.

Como norma de seguridad se comprobará que los envases no vienen con roturas y se comprobará la correspondencia entre el albarán y las etiquetas del productor. A continuación, se le añadirá la etiqueta del laboratorio, que informará como mínimo de²³⁰:

- denominación,
- código interno,
- número de lote,
- fecha de caducidad,
- situación del contenido (en cuarentena, en estudio, aprobado, rechazado).

Antes de que estos productos sean usados, el laboratorio de Control de Calidad tomará muestras, en el caso de que la entrega esté compuesta por varios lotes, cada lote será distinto a efecto de muestreo, ensayos y aprobación.

La contaminación de los materiales de partida será mínima, para aquellos productos que se vayan a introducir en zonas limpias, por ello la carga biológica se controlará en la medida de lo posible mediante calor²³¹.

(228) Cfr. apartados 5.25 y ss. de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86).

(229) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 5.25.

(230) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 5.29.

(231) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 26 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos biológicos de uso humano.

7.3. MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO²³²

El material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas está compuesto por²³³:

- cartonaje: texto adherido o impreso en el envase exterior,
- etiqueta: texto adherido o impreso en el envase interior y
- prospecto: hoja de instrucciones incluida dentro del envase exterior.

La manipulación y control de este tipo de material debe ser similar a la dada a los materiales de partida y por lo tanto el laboratorio de Control de Calidad es el encargado de muestrearlo, analizarlo y darles el visto bueno para su utilización o rechazarlos para proceder a su devolución.

Al material impreso, se le mostrará especial atención, se conservará en condiciones de seguridad adecuadas de forma que se evite el acceso de personal no autorizado al mismo. Sólo se utilizará aquel que haya sido aprobado por el personal autorizado con arreglo a los procedimientos escritos. Aquel material impreso que haya quedado obsoleto o caducado deberá destruirse quedando registrada su eliminación²³⁴.

7.4. OPERACIONES DE ELABORACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS Y A GRANEL²³⁵

Los productos intermedios a granel serán manipulados desde su recepción como si fueran material de partida. Por lo tanto, se analizarán antes de utilizarlos en los procesos de envasado, empaquetado o etiquetado.

Los procesos fundamentales que se realicen con ellos deberán estar validados y cualquier desviación que se produzca respecto al rendimiento deberá registrarse e investigarse para conocer sus causas.

Como norma específica para los laboratorios farmacéuticos que elaboren vacunas de uso humano a partir de suspensiones a granel elaboradas por otros laboratorios, el Decreto 288/91 indica que su documentación deberá incluir los protocolos de producción de dichas suspensiones y la autorización de las Autoridades de Control del país en las que se produzcan. Este precepto también lo deben cumplir aquellos laboratorios que produzcan a partir de un producto final elaborado por otros laboratorios.

7.5. OPERACIONES DE ACONDICIONAMIENTO²³⁶

Antes de iniciar el programa de operaciones de acondicionamiento, es necesario comprobar y asegurarse que la zona de trabajo y las líneas de acondicionamiento se encuentran limpias, y que reúnen las

(232) Cfr. apartado 5.409 y ss. de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86).

(233) Artículo 1 de la Orden M. de 15 de julio de 1982 (BOE 5 de agosto), por la que se regula el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano no publicitarias.

(234) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 5.41 y 5.43.

(235) Cfr. apartado 5.35 y ss. de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86).

(236) Cfr. apartado 5.44 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86).

condiciones adecuadas para realizarlas. La conformidad de la línea se decidirá con arreglo a una relación adecuada de comprobaciones que como mínimo debe incluir²³⁷:

- aspecto general de los envases,
- si los envases están completos²³⁸,
- si se utilizan los productos y materiales de acondicionamiento correctos,
- si son correctas las sobreimpresiones.

Todos los productos de partida y el material de acondicionamiento que se use deberá de estar comprobado y visado por el Departamento de Control de Calidad, y todos los procesos estarán validados²³⁹.

7.6. OPERACIONES DE ESTERILIZACIÓN

De todas las operaciones que se llevan a cabo con los medicamentos inmunológicos, la más importante y delicada por las implicaciones sanitarias que posee es la esterilización²⁴⁰. Por ello la esterilización tiene que cumplir unos requisitos adicionales para poder garantizar correctamente la calidad, por ello, antes de adoptar un nuevo proceso de esterilización se deberá demostrar su idoneidad para el producto²⁴¹.

Los productos de partida antes de su esterilización deben tener una mínima contaminación microbiana y los recipientes utilizados para el llenado deben estar exentos de cualquier contaminación, como fragmentos de vidrio o partículas metálicas.

El tiempo entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización debe ser lo más breve posible, al igual que entre las operaciones de cerrado y etiquetado, de esta forma se puede garantizar la no existencia de errores o confusiones durante el etiquetado.

(237) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 5.54.

(238) Los envases de los productos parenterales deberán inspeccionarse individualmente. Se podrá hacer visualmente mediante pantalla, siempre en las condiciones adecuadas de iluminación y fondo.

(239) La validación de todos los procesos de control y de control es especialmente importante en todos los procedimientos que no se encuentren indicados o descritos en las Farmacopeas oficiales.

(240) En relación a la producción de sustancias estériles cfr. Convention for the mutual recognition of inspections in respect of the manufacture of pharmaceutical products. Directives concernant la fabrication des produits stériles (PH 1/81), anexe aux Normes de base relatives aux règles de bonne pratique applicables à la fabrication des produits pharmaceutiques (PH 1/72), Geneva (Suisse), 1981 y Code of Federal Regulations, 21 part 680.1... ; cit en (84).

(241) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 51 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

El procedimiento más recomendado es la esterilización por calor²⁴², prefiriendo el calor húmedo²⁴³ al seco²⁴⁴. Los otros métodos de esterilización indicados son la radiación²⁴⁵ (para productos sensibles al calor y no sensibles a las radiaciones) y por óxido de etileno²⁴⁶ (que sólo se empleará cuando no se pueda usar otro y siempre que se demuestre que no se produce alteración del producto).

Cuando los productos no se pueden esterilizar en su envase final, se recomienda una doble esterilización con un filtro que posea un tamaño de poro igual o inferior a 0,22 micras²⁴⁷, teniendo en cuenta que el filtro usado no deberá afectar al producto liberando fibras, reteniendo ingredientes o añadiendo nuevas sustancias, es decir, el filtro usado deberá ser compatible con el producto que se esteriliza.

Por último, debe existir un medio claro para diferenciar los productos que han sido esterilizados de los que no, esto evitará que se produzcan errores posteriores.

7.7. PRODUCTOS TERMINADOS²⁴⁸

Todos los productos terminados se mantendrán en cuarentena hasta su aprobación final por el personal autorizado²⁴⁹.

Los envases se cerrarán mediante métodos validados adecuadamente, este aspecto es especialmente importante en los preparados estériles para evitar contaminaciones posteriores.

Si se cierran al vacío será necesario muestrearlos, comprobando el mantenimiento de este vacío tras un período de tiempo adecuado y determinado previamente.

Se almacenarán en las condiciones indicadas por el fabricante y de tal forma que sea posible la separación por lotes y la rotación de las existencias. En el caso de los medicamentos inmunológicos que

(242) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 55 y ss de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(243) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 58 y ss de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(244) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 61 de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(245) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 62 y ss de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(246) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 67 y ss de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(247) Apartado 74 de las Directrices complementarias sobre la fabricación de medicamentos estériles; cit. (170), Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160) y Comisión de las Comunidades Europeas: Guía de Normas de correcta fabricación de medicamentos, apartado 74 y ss de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles; cit. (170).

(248) Cfr. apartado 5.58 y ss. de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86).

(249) Para las vacunas de fabricación industrial de uso humano la autorización de los lotes del producto final acabado implica la autorización de los productos previos de los que se parte (Anexo I, apartado 6.1 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35)).

requieran condiciones especiales de temperatura estas se observarán para evitar cualquier alteración o deterioro²⁵⁰.

Se registrará la información sobre la distribución de todos y cada uno de los lotes de estos productos, para facilitar la retirada del mercado²⁵¹.

En el caso de las vacunas individualizadas el fabricante adoptará las medidas necesarias para identificar en cada preparación a la oficina de farmacia o servicio farmacéutico solicitante, al prescriptor, paciente, composición, proceso de fabricación y controles realizados²⁵².

7.8. MATERIALES RECHAZADOS²⁵³

El fabricante dictará instrucciones que regirán su actuación en caso de reclamación acerca de la calidad de un producto farmacéutico. Las reclamaciones serán investigadas a fondo y se registrarán por escrito todos los hechos.

Los materiales y productos rechazados se marcarán y se almacenarán como tales en zonas restringidas. Podrán ser devueltos a los proveedores o, en su caso, destruidos; cualquiera de estas medidas serán aprobadas y registradas por personal autorizado.

En los casos en que se use un lote rechazado para elaborar otro, se tendrá en cuenta que la calidad del producto final, no se tiene que ver afectada, y por ello los principios se recuperarán siempre con arreglo a un procedimiento definido y escrito. En estos casos el Departamento de Control de Calidad realizará pruebas complementarias para estos productos elaborados a partir de productos rechazados o a los que se le hayan incorporado productos recuperados²⁵⁴.

8. CONTROL DE CALIDAD

El apartado específico de Control de Calidad se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, así como a la organización, documentación y procedimiento de aprobación que garanticen la realización de los ensayos pertinentes y necesarios y la no aprobación de los materiales para su uso ni los productos para su venta o distribución hasta que su calidad sea satisfactoria. El Control de Calidad no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto, los controles de calidad para cada fase de producción se harán de acuerdo con lo establecido en la autorización sanitaria y son de obligado cumplimiento²⁵⁵.

(250) Cfr. el artículo 9 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(251) Cfr. el anexo I, apartado 6.3 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(252) Cfr. el apartado 5 del artículo 8 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(253) Cfr. apartado 5.61 y ss. de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86).

(254) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 5.62 y ss.

(255) Cfr. el anexo I, apartado 4 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

Los controles durante el proceso desempeñan un papel importante para garantizar la consistencia de la calidad de los **medicamentos biológicos**. Estos controles que son cruciales para la calidad (p.e. eliminación de virus) pero, que no pueden realizarse sobre el producto acabado, deben hacerse en las etapa adecuada de la producción²⁵⁶.

Además, si se fabrican **preparados que hayan de dispensarse estériles**, la sección de Control deberá contar con una dependencia en que se realicen este tipo de comprobaciones, y en su caso, el control de la esterilización ambiental de la zona aséptica.

El control de los **medicamentos biológicos** suele implicar técnicas de análisis biológico que tienen una variabilidad mayor que las determinaciones fisicoquímicas. Por ello, tienen gran importancia en la fabricación en su fabricación los controles durante el proceso²⁵⁷.

En el caso de que por circunstancias especiales se requiera la colaboración de laboratorios externos, ajenos a la empresa, las memorias analíticas deben reflejar este hecho.

El laboratorio de Control de Calidad debe poseer la mayor parte de la documentación relativa a la fabricación, no sólo de las especificaciones y los procedimientos normalizados de trabajo, sino que debe tener archivada toda la información recogida durante el proceso de fabricación como puede ser controles del medio ambiente, rendimientos, etc. Toda esta documentación del lote se debe conservar un año tras la fecha de caducidad del lote y al menos cinco años tras la fecha de certificación²⁵⁸.

Puede ser incluso necesario guardar muestras de productos intermedios en cantidades suficientes y en las condiciones de almacenamiento adecuadas que permitan la repetición o confirmación del control de un lote²⁵⁹.

Todas las operaciones que realice el laboratorio de Control de Calidad, como muestreos o ensayos deben hacerse de acuerdo a procedimientos escritos y aprobados por una persona cualificada (Director técnico). Es particularmente importante que los ensayos se encuentren validados, y que los datos obtenidos se registren para asegurar que son coherentes, sobre todo para el caso de las vacunas, debido a su composición y procedimiento de fabricación.

(256) Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 41 de las Directrices suplementarias para la fabricación de medicamentos biológicos para uso humano.

(257) Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160). Principio de las Directrices suplementarias para la fabricación de medicamentos biológicos para uso humano.

(258) Esta fecha de certificación se refiere a la mencionada en el apartado 2 del artículo 22 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19).

(259) Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartado 42 de las Directrices suplementarias para la fabricación de medicamentos biológicos para uso humano.

El ensayo de esterilidad, aplicado al producto terminado se considera como la última de una serie de pruebas que se la deben hacer al lote²⁶⁰. Las muestras usadas para este ensayo serán representativas del conjunto del lote, y siempre incluirán parte del producto que presente mayor riesgo de error o fallo²⁶¹:

- los viales llenados al principio y al final del lote,
- los productos que esterilizados por calor hayan estado en la parte mas fría de la carga.

Los productos destinados a ser administrados por vía parenteral, como es el caso de algunos medicamentos inmunológicos, poseen otros controles adicionales, sobre todo se vigilará el contenido de pirógenos y de neotoxinas del agua, por el método indicado en la Farmacopea Europea. Este control se efectuará no sólo a los productos terminados, sino que se hará también a los productos intermedios. Cuando una muestra no pase la prueba se investigará las causas del fallo, tomándose si procede las medidas correctoras oportunas²⁶².

Como hemos dicho, el control de calidad, es la última de las pruebas que se debe realizar a los lotes, antes de que sean liberados al mercado por el Director técnico y es la garantía de que los productos cumplen con todos los requisitos de calidad, seguridad y eficacia esperados. Un buen control de calidad evitaría que una vez puestos en el mercado se tuvieran que inmovilizar determinados lotes de los productos para su posterior retirada del mercado, además de las nefastas consecuencias que para la salud de las personas pueden suceder si se consume un medicamento que no cumple con las debidas garantías sanitarias²⁶³.

9. FABRICACIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

La posibilidad de que una parte de la fabricación de medicamentos sea realizada por empresas terceras, al igual que la realización de análisis de los productos intermedios o terminados aparece reflejado en la Ley del Medicamento dando las normas generales de actuación²⁶⁴.

El apartado 2 del artículo 5 de la Directiva 75/319/CEE, que indica que la autorización para que terceras personas participen en determinadas fases de la fabricación y/o en determinados controles solamente

(260) La Convention for the mutual recognition of inspections in respect of pharmaceutical products en sus *Guidelines for the Manufacture of Sterile Products*; cit. (240), refiriéndose al control de calidad de productos estériles, en cuanto a los ensayos de esterilidad de farmacopea, indican que deberán aplicarse a todos los lotes de productos estériles, indicando el método utilizado en la documentación correspondiente. Así mismo indica, que el control de la esterilidad, no acaba en los ensayos, sino en el control del acondicionamiento, proceso, productos intermedios, equipos, y métodos.

(261) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: *Guía de Normas...*; cit. (160), apartado 84.

(262) Cfr. Ministerio de Sanidad y Consumo: *Guía de Normas...*; cit. (160), apartado 85, de las Directrices suplementarias de fabricación de medicamentos estériles.

(263) Un caso similar sucedió con el lote E-51, de 5 unidades, de la vacuna antipoliomielítica oral trivalente de los laboratorios Llorente, que fue inmovilizado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por estar contaminada por hongos, cfr. la Circular 26/92 del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Granada, s.f.

(264) Cfr. el artículo 76 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

se realizará en casos excepcionales y justificados, por lo tanto debemos partir de esta premisa, y la fabricación por terceros no se puede considerar como una medida normal por parte de los laboratorios farmacéuticos

La Directiva 91/356/CEE en este sentido es más explícita al indicar que :

*"cualquier operación de elaboración, o relacionada con la fabricación, que se lleve a cabo en virtud de un contrato estar sujeta a un contrato por escrito entre la parte que encomienda la obra y el ejecutante"*²⁶⁵.

La fabricación por terceros debe estar autorizada, en nuestro país esta autorización es de dos tipos, dependiendo del tipo de colaboración existente entre las dos partes²⁶⁶:

- participación permanente en una fase de la fabricación o control. Se concederá conjuntamente con la autorización del medicamento y por lo tanto esta intervención aparecerá reflejada en el Registro de la especialidad.

- participación transitoria. No es necesario que aparezca reflejada en la autorización de comercialización.

Hay que destacar que estos contratos **no deben influir en la calidad del producto final**, de aquí que en el contrato deben definirse correcta y puntualmente cuáles son las obligaciones de cada parte, así como delimitar la forma en que la persona cualificada (Director técnico), que debe certificar cada lote de producto, ejerce su plena responsabilidad²⁶⁷.

Todas las operaciones de fabricación o análisis que se contraten deben estar en consonancia con la Autorización de Registro producto, quedando reflejadas en la guía de fabricación de los lotes de forma completa y detallada, indicando quién ha sido el responsable técnico de esa etapa de la fabricación o del análisis²⁶⁸.

El contrato debe ser lo más completo posible, recogiendo todos los extremos necesarios para que no hayan vacíos de responsabilidad. La Directiva 91/356/CEE señala que

*"el contrato precisará todas las responsabilidades de cada parte y, en particular, el respeto de las prácticas correctas de fabricación por parte del ejecutante y la manera en que la(s) persona(s) cualificada(s) responsable(s) de la aprobación de cada lote asumirá(n) su plena responsabilidad"*²⁶⁹.

(265) Cfr. el apartado 1 del artículo 12 de la Directiva 91/356/CEE; cit. (162).

(266) Cfr. artículo 28 del R.D. 1564/92, de 18 de diciembre; cit. (177).

(267) Las condiciones mínimas que deben aparecer reflejadas en el contrato aparecen delimitadas en el artículo 29 del R.D. 1564/92, de 18 de diciembre; cit. (177).

(268) Cfr. el Capítulo 7º de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86).

(269) Cfr. el apartado 2 del artículo 12 de la Directiva 91/356/CEE, cit en (162).

Para evitar posibles malentendidos o equivocaciones, el contratante debe suministrar toda la información necesaria para realizar las operaciones contratadas y debe comprobar que todos los materiales y productos que le son entregados cumplen sus especificaciones.

10. RECLAMACIONES Y RETIRADA DE PRODUCTOS

Las reclamaciones que se produzcan, por parte de los consumidores, con motivo de los productos manufacturados posiblemente defectuosos, deben ser objeto de revisión por parte del personal responsable.

Cuando las noticias recibidas se deban a efectos nocivos, debido a fallos en la fabricación o por deterioro del producto, se comunicará con la mayor brevedad a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo.

10.1. RECLAMACIONES²⁷⁰

En los laboratorios existirá un responsable para tratar todas las reclamaciones, deducir cuáles han podido ser los fallos y decidir qué medidas de control o correctoras se deben tomar.

El procedimiento que se debe seguir, desde que se ha recibido la reclamación se encontrará por escrito y cualquier reclamación recibida se investigará pudiendo incluso llegar a la retirada del producto del mercado.

Estas reclamaciones serán archivadas y registradas, llevándose un control de cuáles son los problemas que se plantean con mayor frecuencia, por ello los fabricantes deberán instaurar sistemas de recuperación de información que permitan revisar todos los productos afectados por este error repetitivo o por un fallo en los procedimientos del propio laboratorio. Las medidas que se adopten serán registradas y se anotarán en los protocolos de fabricación de los lotes.

10.2. RETIRADA DE PRODUCTOS²⁷¹

Si se toma la decisión de retirar una especialidad farmacéutica del mercado, se nombrará a una persona responsable que coordine toda la operación, que se iniciará con la mayor brevedad posible. El responsable debe ser independiente de los Departamentos Comerciales y de Venta para que pueda actuar con mayor independencia.

Entre las actuaciones que se han de tomar, sobre todo en los casos de que deba suspenderse la venta, dispensación y uso de uno o más lotes de un medicamento por encontrarse defectuoso o en mal estado sanitario, cabe destacar la notificación a todos los países donde se haya comercializado.

Para una rápida retirada del producto es esencial que el responsable tenga fácil acceso a los archivos de distribución donde estará recogida la información suficiente para poder contactar con los almacenes de distribución y en el caso de las vacunas individualizadas, con las oficinas de farmacia que las han dispensado:

(270) Cfr. apartado 8.1 y ss. de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86) y Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartados 8.1 y ss.

(271) Cfr. apartado 8.8 y ss. de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos; cit. (86) y Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía de Normas...; cit. (160), apartados 8.8 y ss.

también se debe tener controladas las muestras médicas gratuitas y los productos exportados, de esta manera se puede organizar un sistema eficaz para retirar del mercado de manera rápida y eficaz los productos defectuosos.

Una vez que los productos retirados del mercado se encuentren en el laboratorio productor, se identificarán y se almacenarán, en una zona separada y segura, mientras se toma una decisión de lo que hay que hacer con él.

Toda la evolución del proceso de retirada del producto quedará registrada por escrito, en especial el destino final de o de los lotes retirados.

C. GARANTIAS EN LA CONSERVACION DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS

1. IMPORTANCIA DE LA CONSERVACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

Los factores que más pueden influir en la intensidad y en la velocidad de deterioro y alteración de los medicamentos inmunológicos, y en especial de las vacunas, son los siguientes²⁷²:

- factores ambientales: calor, humedad, luz, oxígeno y otras diversas influencias físicas como vibraciones o congelación (para las vacunas líquidas o adsorbidas);
- factores relacionados con el producto:
 - propiedades químicas y físicas de la sustancia activa del medicamento y de los excipientes,
 - forma farmacéutica y su composición,
 - proceso de fabricación utilizado y
 - naturaleza del contenedor o de otros envases con los que el producto puede entrar en contacto directo.

De esta relación, sólo vamos a hacer referencia a los factores de tipo externo, que pueden afectar a la conservación del medicamento durante su distribución y almacenamiento.

La importancia de que estos medicamentos tengan una buena conservación se debe, principalmente, a que una alteración de las condiciones de almacenamiento o distribución puede dar lugar a su inactivación, o a una modificación de sus propiedades preventivas y curativas.

1.1. EL FACTOR FUNDAMENTAL: LA TEMPERATURA

De todos los factores anteriormente citados, el más importante, sin lugar a dudas, es la necesidad de mantener las vacunas en un intervalo de temperatura; las vacunas se deterioran a un ritmo determinado a la vez, por el tiempo y la temperatura.

La temperatura de conservación y almacenamiento es además distinta según el tipo de vacuna.

(272) Organización Mundial de la Salud: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. 31º Informe. Serie de Informes Técnicos 790. Ginebra, 1989. p.25.

Debido a todos estos aspectos es importante poder registrar de algún modo las operaciones de manipulación a que ha estado sometido el envase para conocer la viabilidad del medicamento²⁷³.

Los problemas que pueden surgir al dejar un medicamento a temperatura ambiente, dependen lógicamente de cual sea ésta, las zonas climáticas internacionales las indicamos en el cuadro siguiente²⁷⁴:

Condiciones Climáticas	Zona I	Zona II	Zona III	Zona IV
	Templada	Mediterránea	Caliente-seca	muy caliente-húmeda
Temperatura media anual	menor de 20,5 °C	entre 20,5 y 24 °C	mas de 24 °C	mas de 24 °C
Temperatura cinética media	21 °C	26 °C	31 °C	31 °C
Humedad relativa media anual	45 %	60 %	40 %	70 %

Los países comunitarios se encuentran situados en las zonas I y II, de ahí que corresponda a la Administración sanitaria de cada Estado miembro determinar cual es la temperatura ambiente que se debe tomar como referencia en su respectivo país²⁷⁵.

El control de la temperatura a la que se someten estos productos adquiere una mayor relevancia cuando son transportados de un país a otro con marcadas diferencias en la temperatura media. De aquí que se sometan a normas rigurosas de control de calidad en los países de destino²⁷⁶.

1.2. TEMPERATURAS DE CONSERVACIÓN

El intervalo adecuado de temperatura para la conservación, por ejemplo, el de las vacunas oscila entre los 2 a 8 °C, pero cada una de ellas posee unas características especiales de resistencia, que reflejamos en el cuadro siguiente:

(273) Organización Mundial de la Salud. Recientes mejoras de la cadena frigorífica para el almacenamiento de vacunas. *Crónica de la OMS*, 1979; 33: 433-437.

(274) Comisión de las Comunidades Europeas. Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea. Directrices sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Zonas climáticas internacionales y condiciones climáticas. Luxemburgo, 1990. p. 30.

(275) *Ibíd.*

(276) Información farmacéutica de la OMS. El esquema de certificación de la OMS: funcionamiento y potencial. 1988; 2 (3).

INTERVALOS DE TEMPERATURA RECOMENDADA ²⁷⁷		
MEDICAMENTO INMUNOLOGICO	TEMPERATURA	OBSERVACIONES
DIFTERIA - TETANOS - TOSFERINA	2 a 8 °C	no superar 22 °C
DIFTERIA - TETANOS	2 a 8 °C	
TETANOS	2 a 8 °C	no superar 22 °C la menos sensible
POLIOMIELITICA ORAL	2 a 8 °C	límites estrictos la más sensible
SARAMPION -RUBEOLA - PAROTIDITIS	2 a 8 °C	límites estrictos proteger de la luz
RUBEOLA	2 a 8 °C	recomendado 4 °C proteger de la luz
SARAMPION	2 a 8 °C	muy sensible proteger de la luz
POLIOMIELITICA INACTIVADA	2 a 8 °C	mas resistente no superar 22 °C
ANTIGRIPALES	2 a 8 °C	
V. INACTIVADA FRENTE A LA FIEBRE AFTOSA DE LOS RUMIANTES	2 a 8 °C	no congelar
INMUNOSUERO ANTI-CLOSTRIDIUM NOVYI ALFA PARA USO VETERINARIO	2 a 8 °C	proteger de la luz

Por lo tanto, para un correcto uso de estos medicamentos es esencial que en el cartón y prospecto aparezcan las advertencias necesarias para su conservación. Estas advertencias son útiles tanto para el paciente como para los facultativos que manipulan estos productos.

De ahí, que en el Decreto que regula este tipo de medicamentos, se indique que tanto en la ficha técnica como en el material de acondicionamiento (cartón y etiqueta), además de todas las exigencias

(277) Cfr. Consejería de Salud y Servicios Sociales de la Junta de Andalucía. Manual de vacunaciones sistemáticas. Sevilla, 1988, pp. 17, 18, 19, 21, 22, 24, 25 y 27; Circular 18/86, de 13 de junio, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y para estos ejemplos las Monografías de la Farmacopea Europea n.º: 63, 158, 159, 160, 161, 162, 213, 214, 215 y 339, op. cit. en (36).

legalmente establecidas, deban aparecer los símbolos (⊛) y frases que adviertan de la necesidad de su conservación en frío²⁷⁸.

La necesidad de que aparezcan estos datos, no sólo es obligatoria en los medicamentos inmunológicos considerados como especialidades farmacéuticas²⁷⁹, sino que lo es también para las vacunas individualizadas, ya sean antialérgicas o bacterianas²⁸⁰.

1.3. CADENA DEL FRÍO

Con todas estas medidas se pretende que la conservación de este tipo de medicamentos sea correcta en toda la distribución y que no se rompa la cadena del frío.

En este sentido, los almacenes distribuidores deben *"garantizar la observancia de las condiciones generales o particulares de conservación de los medicamentos y especialmente el mantenimiento de la cadena del frío en toda la red de distribución mediante procedimientos normalizados"*²⁸¹.

La Directiva referente a la distribución al por mayor de medicamentos faculta a los Estados miembros para que éstos puedan exigir requisitos más estrictos para la distribución de los medicamentos inmunológicos²⁸², al par que indica que la Comisión publicará las líneas directrices sobre las Prácticas Correctas de Distribución²⁸³, desde este punto de vista, el proyecto de Real Decreto por el que se regulan los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de los medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos, en su versión publicada para información pública, recoge en su Anexo III, las *"Prácticas Correctas de Distribución"* que *"garantizan el adecuado almacenamiento, distribución y conservación de los medicamentos"*²⁸⁴; en este Anexo, se indica que los almacenes farmacéuticos:

"garantizarán mediante el uso de vehículos especialmente acondicionados con zonas isotérmicas o mediante cualquier otro sistema validados que aquellos medicamentos (...) que para su correcta conservación necesiten condiciones especiales de temperatura, llegan a sus

(278) Cfr. el apartado b del artículo 7 del R.D. 288/91 de 8 de marzo; cit. en (35).

(279) Cfr. el apartado 1 del artículo 39 de la Ley del Medicamento; cit. en (5).

(280) Cfr. el apartado 6 del artículo 8 del R.D. 288/91 de 8 de marzo; cit. en (35).

(281) Cfr. el apartado c del artículo 79 de la Ley del Medicamento. cit (5), referente a las obligaciones que deben cumplir los almacenes mayoristas.

(282) Cfr. artículo 9 de la Directiva 92/25/CEE, de 31 de marzo, relativa a la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano (DOCE L 113, de 30.4.92). Junto con los medicamentos inmunológicos, se pueden acoger a esta excepción los hemoderivados y los radiofármacos.

(283) Cfr. artículo 11 de la Directiva 92/25/CEE; cit. (282).

(284) Cfr. el apartado 2 del artículo 25 del Proyecto, en información pública, de Real Decreto por el que se regulan los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de los medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos (enero 1993).

*puntos de destino sin que durante el trayecto se hayan producido alteraciones de temperatura que afecten a la calidad del producto*²⁸⁵.

El termino "*cadena de frío*" es un término que ya hemos utilizado en este trabajo pero, ¿qué se entiende por "*cadena del frío*"?. Se puede definir como "*el sistema que permite conservar la eficacia de un producto termolábil desde su salida del laboratorio hasta el lugar de la dispensación y está compuesta por el personal que interviene y el equipo necesario*"²⁸⁶, y se debe controlar para poder garantizar la conservación de los medicamentos termolábiles, en particular de los medicamentos inmunológicos, por ello, se debe de inspeccionar periódicamente toda la cadena para poder prevenir o localizar los fallos y subsanarlos.

A la hora de realizar esta inspección sería necesario proceder a la verificación de los siguientes aspectos²⁸⁷:

- si el modo de transporte y la duración del mismo han sido los adecuados a la naturaleza del producto termolábil y,
- si el sistema de refrigeración usado es eficaz y mantiene la temperatura, en los intervalos idóneos durante todo el trayecto, de tal forma que se pueda conseguir un grado suficiente de conservación del producto durante el trayecto.

Hemos hablado de inspección de la cadena del frío, pero es necesario que antes de ponerla en funcionamiento, se realice un diseño de todos los eslabones existentes, que recoja todas las necesidades, incluyendo personal y equipo. Este diseño previo, es indispensable en campañas de vacunación a gran escala, pues es posible que no se cumplan todos los objetivos y fines propuestos debido a una alteración en la actividad de las vacunas usadas.

2. ESTRUCTURA DE LA CADENA DEL FRÍO

La cadena del frío se puede estructurar en varios eslabones, por los que se unen el laboratorio productor con el punto de dispensación; cuando el término de la cadena es la oficina de farmacia, el único nivel donde pueden existir fallos, a priori, debido a la no utilización por parte de los almacenes distribuidores y de los propios laboratorios - que suministran directamente los productos, de los medios adecuados - es en el transporte desde éstos a los puntos de dispensación.

(285) Punto 25 del apartado D del Proyecto de Real Decreto por el que se regulan los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de los medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos (enero 1993).

(286) Ylla-Catalá, Miguel, Influencia de las condiciones en el transporte de medicamentos termolábiles de características especiales. *Boletín AEFI*, 1990; 20 (3ª época).

(287) Creemos oportuno tomar como referencia la Circular nº 6 de 24 de junio de 1987, de la Dirección General de Salud Alimentaria y Protección de los Consumidores del Ministerio de Sanidad y Consumo, relativa a la inspección de alimentos y mercancías en fronteras, porque pensamos que los sistemas de inspección que en ella se recogen, para las condiciones de transporte de mercancías perecederas, se puede extrapolar, con pequeñas modificaciones, a la cadena del frío y al transporte de los medicamentos termolábiles. (Cfr. apartados 3.1.2 y 3.2.2 de dicha Circular).

Debido a las deficiencias que pueden existir y existen en este aspecto, debemos de hacer hincapié para que durante el transporte, el equipo empleado conste de los sistemas de refrigeración o que tengan medios aislantes, de los que hablaremos posteriormente, que posibiliten mantener la temperatura constante en el intervalo adecuado para su correcta conservación, este intervalo es el que viene indicado en las distintas autorizaciones sanitarias de comercialización.

Sin embargo, cuando las vacunas se van a usar en campañas públicas de vacunación, y han sido adquiridas por la Administración sanitaria, se aumenta de forma considerable la longitud de la cadena, pudiendo entonces estructurarla de la forma siguiente²⁸⁸:

- Eslabón inicial: empresas fabricantes,
- Eslabón central: almacenes de empresas proveedoras,
- Eslabón provincial: cámaras frigoríficas,
- Eslabón distrital: armarios frigoríficos,
- Eslabón local: frigoríficos en los puntos de dispensación y administración y neveras portátiles en aquellos puntos que carezcan de frigorífico.

Por lo tanto, en este caso, como aumenta de forma considerable el número de transacciones y el tiempo en el que el medicamento pasa fuera de las cámaras o armarios frigoríficos, hay que extremar las precauciones, para mantener este tipo de productos en el rango de temperatura adecuado.

3. SISTEMAS DE CONTROL DE LA TEMPERATURA

Para mejorar la asistencia a los pacientes y evitar alteraciones y deterioros durante el transporte, es necesario que los distintos eslabones dispongan de los medios adecuados para el control de la cadena de frío, y de instrumentos para medir la temperatura: indicadores químicos tiempo-temperatura, termógrafos en las cámaras y termómetros de máxima-mínima²⁸⁹.

Se recomienda el uso de sistemas de control de temperaturas debido a la imposibilidad de confirmar por un procedimiento sencillo que durante el traslado de los productos no se ha producido ningún fallo en la cadena del frío, y es importante su uso a la hora de conocer cuál es el eslabón donde se ha producido el fallo a la hora de depurar las responsabilidades en la comercialización de un medicamento en mal estado, ya que el laboratorio productor debe garantizar la correcta conservación de los medicamentos durante su entrega a los almacenes distribuidores, y que éstos la garantizan hasta los puntos de dispensación.

Estos sistemas suelen ser tiras de papel impregnadas en sales coloreadas que viran dependiendo de la temperatura y el tiempo al que hayan sido expuestas²⁹⁰.

(288) Modificado de Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Programa de vacunaciones. Sevilla, 1990, p. 13.

(289) Consejería de Salud. Programa de vacunaciones; op. cit. (288), pp. 55-56.

(290) LLoyd, JS: Mejoramiento de los métodos de transporte y almacenamiento en frío de vacunas. Crónica de la OMS, 1977; 31: 14-19.

Estos indicadores no son aún obligatorios ni en España ni en las Comunidades Europeas como ha reconocido la Comisión²⁹¹, pero tras la creación de la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento²⁹² es posible que se pueda tomar alguna decisión al respecto y que se haga posible la coordinación progresiva de las decisiones nacionales sobre este tema.

Los indicadores tiempo-temperatura (ITT) se deben incorporar al proceso de distribución para poder garantizar un control más estricto de la cadena del frío y poder constatar que no se han producido roturas. Este indicador se debe de incluir en los mismos cartones de la vacuna, para que en el momento de la dispensación o de la administración se pueda proceder a su lectura y comprobar si ha existido algún error en el funcionamiento de los sistemas de conservación en frío.

La introducción de los indicadores se debe de realizar en las propias empresas de fabricación, siendo recomendable, además de incluirlos en los cartones individuales, el instalarlos en los paquetes comerciales que agrupan a varias unidades, o por lotes para facilitar su retirada del mercado en el caso de que el fallo se haya producido en el transporte entre el laboratorio y el almacén distribuidor.

Durante el transporte de estos medicamentos termolábiles, y en general, durante toda la cadena del frío, es necesario que todos los eslabones dispongan de los medios adecuados para el control de la temperatura, este aspecto es fundamental para mejorar la asistencia a los pacientes y evitar alteraciones y deterioros en los medicamentos.

Este control sobre el transporte se puede realizar en dos niveles:

- sobre los vehículos utilizados²⁹³ y,
- sobre los instrumentos de medición de temperatura.

A) Los vehículos utilizados en el transporte de estos medicamentos deberán adecuarse, tanto al número de unidades de que conste el envío como a la distancia que ha de recorrer, también hay que tener en cuenta otros factores ambientales, como puede ser la temperatura media de la estación del año en que se realice el envío.

Para grandes distancias y gran número de dosis, como puede suceder en campañas nacionales de vacunación es necesario el uso de vehículos isoterms frigoríficos que deben disponer de un dispositivo de

(291) Respuesta de la Comisión Europea, el 6 de julio de 1990, a la pregunta formulada por el prof. Vaiverde sobre las exigencias del control de la cadena de frío en la distribución de los medicamentos (90/ C 303/95), DOCE N° C 303/47 de 3 de diciembre de 1990.

(292) Propuesta de Reglamento (CEE) del Consejo por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento 90/330/01 de 31 de diciembre de 1990.

(293) Tomamos como base de estos controles e inspecciones sobre los vehículos e instrumentos de medición de temperatura, los recogidos en el Anexo I del Acuerdo sobre transporte internacional de mercancías perecederas y sobre vehículos especiales utilizados en éstos transportes (A.T.P.). Acuerdo de 1 de septiembre de 1970, al que se adhirió España por Instrumento de 3 de marzo de 1972 (BOE 22-XI).

producción de frío que mantenga la temperatura en un rango que oscile entre los 12 °C y los -10 °C ambos incluidos²⁹⁴.

Sin embargo, cuando se trata de distribuir un número muy limitado de unidades, se debe recurrir a otro tipo de equipos de menor coste; ya sean embalajes especiales para cada dosis, contenedores²⁹⁵ o neveras portátiles, intentando que sean abiertos el menor número de veces posible. Dentro de los contenedores se introducirán acumuladores de frío, pastillas refrigerantes o nieve carbónica para disminuir su temperatura²⁹⁶.

En cualquier caso, en todos los envíos se debe de hacer constar, como mínimo, la temperatura de transporte recomendada, definiendo de igual forma los límites máximos y mínimos a los que pueden estar sometidos sin que se vean alteradas sus características inmunológicas.

B) Importante es el control que se debe realizar sobre los vehículos destinados al transporte, pero éste puede ser infructuoso si no se utilizan los instrumentos de medición de temperatura adecuados.

Estos sistemas de control de la temperatura son un medio más que se debe usar para impedir la distribución de los medicamentos inmunológicos ineficaces o poco seguros, y son indispensables para disminuir los riesgos de fallos de refrigeración y poder evaluar los daños causados por un manejo inadecuado del equipo de refrigeración²⁹⁷.

Junto con estos indicadores se deben usar otros métodos para garantizar la conservación de los medicamentos inmunológicos. Destaca entre ellos la utilización de los instrumentos adecuados de registro, para controlar, de modo automático y a intervalos regulares y frecuentes, la temperatura del aire, en los locales de almacenamiento e incluso, y llegado el caso, en los medios de transporte.

En todos los casos, los instrumentos de medición deberán estar homologados por las Autoridades sanitarias competentes. Sería incluso conveniente y deseable que estos registros se fechen y se conserven, al menos durante un año²⁹⁸.

(294) Se define como vehículo isotermo frigorífico, aquel "vehículo cuya caja está construida con paredes aislantes con inclusión de puertas, piso y techo, las cuales permiten limitar los intercambios de calor entre el interior y el exterior de la caja, y está provisto de un dispositivo de producción de frío, individual o colectivo, que permite para una temperatura exterior media de 30 °C, bajar la temperatura en el interior y mantenerla después de manera permanente", (esta definición se refiere a los vehículos frigoríficos clase B). Cfr. Anexo I del Acuerdo sobre transportes...; cit. en (293).

(295) Los contenedores serán de porex (poliestireno expandido que actúa como aislante permitiendo mantener la temperatura del contenido durante períodos mas prolongados que los habituales.

(296) Los acumuladores de frío suelen contener una mezcla de glicol y agua. La nieve carbónica (dióxido de carbono licuado y solidificado) puede producir un descenso en la temperatura de hasta - 70 °C, dependiendo de la cantidad que se coloque en el recipiente de transporte. En este sentido cfr. Ylla-Catalá, Miguel. Influencias de las condiciones...; op. cit. en (286), p. 5.

(297) Organización Mundial de la Salud. Recientes mejoras de la cadena ...; op. cit. (273), p. 433.

(298) Cfr. párrafo primero del apartado 1 del artículo 2 de la Directiva 92/1/CEE, de 13 de enero, relativa al control de las temperaturas en los medios de transporte y en los locales de depósito y almacenamiento de los alimentos ultracongelados destinados al consumo humano (DOCE L 34 de 11.2.92, pp. 28-33).

Estos instrumentos, y la utilización de termómetros máxima-mínima, nos ayudarán a controlar y a mantener en los intervalos adecuados la cadena del frío, máxime si tenemos en cuenta que las pruebas sobre el control de calidad no deben terminar cuando los productos salen del laboratorio productor, sino que se deben mantener en toda la cadena de distribución y que un buen control de calidad sobre esta cadena del frío es una forma más de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos inmunológicos.

3.1. FICHA-CONTROL INDIVIDUALIZADA DEL TRANSPORTE

Otro aspecto que sería interesante implantar es la obligación de una ficha-control individualizada para cada transporte. Esta ficha-control recogería los datos más relevantes y necesarios para conocer que condiciones necesita el transporte y en qué condiciones se ha realizado, esta ficha debe contener como mínimo²⁹⁹:

- fecha de salida,
- fecha de recepción,
- temperatura máxima y mínima que puede soportar el envío,
- temperatura de salida (laboratorio o almacén de origen),
- temperatura de llegada al destino,
- tiempo invertido en el transporte,
- observación del embalaje exterior en destino por si existen deterioros y,
- lectura de los indicadores o sistemas de control.

Sin embargo y en conclusión, indicar que dado que esta cadena siempre está sujeta a factores que no son controlables, los laboratorios productores están centrando toda su investigación en encontrar vacunas que sean más resistentes a los cambios de temperatura y puedan mantener su calidad y eficacia incluso a temperaturas elevadas³⁰⁰.

4. RESPONSABILIDAD DEL FARMACÉUTICO COMO GARANTE DE LA CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO

Por todo lo anteriormente dicho, podemos observar que la conservación es pues, una de las etapas a la que hay que dedicar mayor atención en los medicamentos inmunológicos, por todas las alteraciones que se pueden producir en ellos si las condiciones a las que se han visto sometidos durante su transporte o almacenamiento no han sido las adecuadas.

(299) Modificado de Ylla-Catalá, M. Influencia de las condiciones...; op. cit. (286), p. 7.

(300) Este es el caso de la vacuna Pluserix[®], de los laboratorios SKF, que es la vacuna triple vírica mas resistente al calor, resiste dos años en la temperatura ideal entre 2 y 8° C, diez semanas entre 20 y 25° C, cuatro semanas a 37° C y a la temperatura extrema de 45° C. De esta forma aunque se interrumpa accidentalmente la cadena del frío la vacuna conserva toda su eficacia. Folleto informativo dirigido a los profesionales sobre la vacuna Pluserix[®], SKF, Madrid, 1986.

Debido a esta necesidad, el propio Decreto, que regula este tipo de medicamentos indica que en la fabricación, distribución y conservación de los medicamentos inmunológicos se observarán las condiciones particulares de temperatura necesarias para evitar cualquier alteración o deterioro³⁰¹.

En este sentido, el distribuir o conservar los medicamentos sin observar las condiciones exigidas, así como poner a la venta medicamentos alterados o en malas condiciones o, cuando se haya señalado, pasado el plazo de validez, está considerado por la Ley del Medicamento, como una infracción grave³⁰². Este delito también está recogido en el Código Penal, en el artículo 343.ter que comentaremos posteriormente en los apartados dedicados a la responsabilidad del Director técnico y del titular de la oficina de farmacia.

En toda la cadena de distribución de los medicamentos, debe existir un control sobre las posibles alteraciones que se produzcan. En esta serie de transacciones destaca la figura del farmacéutico en su función de fiscalizador del medicamento, desde su fabricación hasta su dispensación.

La actividad profesional del farmacéutico se encuentra ampliamente regulada, sin embargo, existen pequeñas matizaciones según en que etapa de la vida del medicamento nos encontremos.

Antes de proceder al estudio pormenorizado de la responsabilidad del farmacéutico en las distintas etapas de comercialización, debemos indicar cuales son las fuentes de la responsabilidad, según Cavanillas Múgica, existen dos: una de ellas es la culpa, la otra la Ley³⁰³.

Partiendo de este dato, nuestro Código Civil distingue entre daños derivados de incumplimiento de contrato (artículos 1.101 y ss.) y los daños derivados de culpa extracontractual (artículos 1.902 y ss.); para Cavanillas Múgica, se puede situar otra fuente de responsabilidad, la derivada del riesgo creado para ciertas actividades peligrosas, que no es necesario que vayan precedidas de un obrar contrario a derecho, y a veces, ni siquiera de un obrar³⁰⁴.

Vamos a comentar el artículo 1.902 del Código Civil relativo a la responsabilidad extracontractual, por ser este el tipo de responsabilidad que más se ajusta al ejercicio profesional del farmacéutico. Este artículo, además, nos puede ayudar a comprender la figura del farmacéutico -tanto en la industria como en la oficina de farmacia- como garante de la calidad del medicamento.

El Código Civil proclama el principio general de que: "*el que por acción u omisión causara daño a otro, interviniendo culpa o negligencia, está obligado a reparar el daño causado*"³⁰⁵. Aparecen dos elementos fundamentales, en esta normativa: la existencia de un daño, que surge por acción u omisión, y la relación de causalidad entre éste y la actuación, en este caso, del farmacéutico.

(301) Cfr. el artículo 9 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (35).

(302) Cfr. el apartado 2.b.8 del artículo 108 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(303) Cfr. Cavanillas Múgica, S: La transformación de la responsabilidad civil en la jurisprudencia, Pamplona, 1987, p. 39.

(304) Cfr. Cavanillas Múgica, S: La transformación de la responsabilidad civil...; op. cit. (303), p. 26.

(305) Cfr. el artículo 1.902 del Código Civil.

En la Directiva relativa a la responsabilidad por los daños causados por productos defectuosos, también aparece recogida esta relación; según esta Directiva "el perjudicado deberá probar el daño, el defecto y el daño"³⁰⁶.

Según Rico-Pérez, basándose en una Sentencia del Tribunal Supremo de 13 de junio de 1942, "los requisitos que han de concurrir para la procedencia de la responsabilidad civil son:

- conducta ilícita,
- la culpa o la falta del farmacéutico,
- el daño resarcible y
- la causalidad adecuada"³⁰⁷.

Otro artículo del Código Civil nos indica que la responsabilidad por hechos ajenos, no sólo obliga a la reparación del daño al causante, sino que también obliga a la persona a cuyo cargo se encuentra³⁰⁸.

Es decir, en estos casos, existe una **responsabilidad por hechos ajenos**, que posee su principal fundamento en la culpa *in vigilando/in eligendo* del empresario³⁰⁹. De esta responsabilidad que asume el empresario hablaremos más detenidamente en el apartado dedicado a los laboratorios farmacéuticos.

De todo lo anteriormente expuesto, se puede definir la **responsabilidad civil del farmacéutico** como "la obligación que dicho profesional tiene de reparar el daño producido a una persona, por falta de su conducta o de sus ayudantes, en el ejercicio de la profesión farmacéutica"³¹⁰.

El daño producido por la fabricación, distribución o dispensación de los medicamentos inmunológicos se debe principalmente a la falta de eficacia que se produce si ha existido una mala conservación. Aunque no se produce un daño aparente pues el producto puede ser inocuo, los **daños ocasionados por la falta de eficacia del medicamento** pueden llegar a ser irreparables.

Así pues, partiendo de los dos presupuestos antes señalados, vamos a proceder al estudio de la responsabilidad, tanto civil como penal, en toda la cadena del frío, y en particular de:

- los laboratorios farmacéuticos,
- los almacenes mayoristas y,
- las oficinas de farmacia.

(306) Artículo 4 de la Directiva 85/374/CEE, de 25 de julio, relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de responsabilidad por los daños causados por productos defectuosos (DOCE L 210, de 7.8.85).

(307) Rico-Pérez, F: La responsabilidad civil del farmacéutico. Madrid, 1984, p. 64.

(308) "Los dueños o directores de un establecimiento o empresas serán responsables civilmente, respecto de los perjuicios causados por sus dependientes en su servicio o con ocasión de sus funciones", cfr. el apartado 4 del artículo 1.903 del Código Civil; cit. (305).

(309) Cfr. Cavanillas Múgica, S: La transformación de la responsabilidad civil...; op. cit. (303), p. 91 y 92, donde recoge numerosas sentencias que apoyan este fundamento.

(310) Cfr. Rico-Pérez, F: La responsabilidad..., op. cit. (307), p. 50.

4.1. LABORATORIOS FARMACÉUTICOS

En este apartado nos extenderemos más, ya que lo que aquí se exponga nos servirá de base para el estudio de los dos apartados siguientes.

Los laboratorios farmacéuticos deben de disponer de locales, equipo técnico y de control adecuados y suficientes para una correcta conservación de los medicamentos que fabriquen, siendo éste un requisito previo e imprescindible para obtener la autorización de laboratorio farmacéutico del Ministerio de Sanidad y Consumo, como ya hemos comentado en los apartados anteriores³¹¹.

Pero, junto con la necesidad de estos locales, la legislación comunitaria recoge la necesidad de que cada laboratorio cuente con un Director técnico, cuya función principal es la de certificar que cada lote de fabricación haya sido fabricado, controlado y conservado conforme a la Ley, y según los términos de la autorización de la especialidad farmacéutica correspondiente³¹².

De las funciones y de la figura del Director técnico ya hemos hablado anteriormente. Sin embargo, creemos conveniente recordar cuales son las funciones, ya que partiendo de éstas podremos conocer cuales son sus responsabilidades.

Así, la Ley del Medicamento recoge muy someramente cuales son los cometidos del Director técnico, indicando que será, como ya hemos comentado, la fabricación, el control y la conservación de cada lote del producto³¹³; es decir, cuidará de que cada lote de producto se fabrique conforme a la Ley.

La responsabilidad que asume el Director técnico de los laboratorios es tan importante, que el trámite de la autorización de un nuevo medicamento no se iniciará en el caso de que el expediente de registro no haya sido avalado por él³¹⁴.

Esta responsabilidad la asume formalizando esta garantía mediante los documentos y registros adecuados que deberá mantener permanentemente actualizados y a disposición de los inspectores³¹⁵.

Sin embargo, la responsabilidad que se le exige y que posee el Director técnico, no es solamente la que figura en el artículo 75 de la Ley del Medicamento, es decir, una mera responsabilidad administrativa frente a la autoridad sanitaria³¹⁶, sino que la propia Ley recoge que además del expediente sancionador por

(311) Cfr. el apartado 2.b del artículo 70 de la Ley del Medicamento; cit. (5) y el artículo 4 del Decreto 1564/92 de 18 de diciembre; cit. (177).

(312) Cfr. el artículos 6 del Decreto 1564/63 de 18 de diciembre; cit. (177); artículos 70.2.c y 75.3.a de la Ley del Medicamento; cit. (5) y artículo 22.2 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (19).

(313) Cfr. el apartado 3.a del artículo 75 de la Ley del Medicamento; cit. (5). Cfr. también Deboyser, P: *Le marché unique des produits pharmaceutiques. Revue du Marché Unique Européen*, 1991; 3: 135.

(314) Cfr. el apartado 3 del artículo 7 del R.D. 767/93, de 21 de mayo; cit. (6).

(315) Cfr. el apartado 3.b del artículo 75 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(316) Hablamos de una sanción administrativa, cuya finalidad es la represión y son impuestas por la Administración en el ejercicio de una potestad administrativa. Cfr. Rico-Pérez, F: *La responsabilidad...*; op. cit. (307), p. 42.

incumplimiento de sus obligaciones³¹⁷, el Director técnico está sujeto a las "demás responsabilidades exigibles"³¹⁸, es decir, la responsabilidad penal y la civil.

La responsabilidad penal³¹⁹ también es de aplicación aquellos casos que el Director técnico a sabiendas de su alteración y con propósito de expenderlas o destinarlas al uso por otras personas, tenga en depósito, anuncie, ofrezca, exhiba, venda, facilite o utilice en cualquier forma las sustancias medicinales referidas³²⁰.

También debemos tener en cuenta lo que establece el Código Penal, sobre la negligencia profesional y a la imprudencia temeraria, en los apartados 1 y 5 de su artículo 565:

"1. El que por imprudencia temeraria ejecutare un hecho que, si mediare malicia, constituiría delito, será castigado con la pena de prisión menor³²¹.

5. Cuando se produjere muerte o lesiones graves a consecuencia de impericia o de negligencia profesional se impondrán en grado máximo las penas señaladas en este artículo. Dichas penas se podrán elevar en uno o dos grados, a juicio del Tribunal, cuando el mal causado fuera de extrema gravedad".

Respecto a este artículo debemos resaltar la Sentencia del Tribunal Supremo de 23 de junio de 1961 que declara al Director técnico de unos laboratorios farmacéuticos como autor de un delito de imprudencia temeraria y contra la salud pública.

El Tribunal considera probado que el Director técnico preparó "bajo su dirección y garantía" una solución estéril para uso oftalmológico y "procediendo con descuido y falta de atención en las operaciones preparatorias de dicho producto" dio lugar a que éste se contaminara y que una vez puesto en el mercado, tras su administración, seis pacientes perdieran la visión en el ojo tratado.

(317) El incumplimiento por parte del Director técnico de las obligaciones que le competen a su cargo está calificado como infracción grave en la Ley del Medicamento; cit. (5), apartado 2.b.5 del artículo 108. La sanción va desde 500.001 pts. (grado mínimo), hasta los 2.500.000 (grado máximo), pudiendo rebasar dicha cantidad hasta alcanzar el quintuplo del valor de los servicios objeto de la infracción. La diferencia entre los grados, dependerá según el artículo 109 de la misma Ley en función de "la negligencia e intencionalidad del sujeto infractor, fraude o connivencia, incumplimiento de las advertencias previas, número de las personas afectadas, perjuicio causado,..."

(318) Cfr. el apartado 4 del artículo 75 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(319) Como comentaremos posteriormente "toda persona responsable criminalmente de un delito o falta lo es también civilmente" (cfr. artículo 19 del Código Penal, Ley Orgánica 8/83, de 25 de junio, (BOE 27 de junio). Esta correlación entre el Código Penal y el Código Civil plantea problemas muy importantes, pues se acude al Derecho Penal sólo para buscar resarcimientos económicos que se deberían obtener en el ámbito de lo administrativo o civil, cfr. Ruiz Vadillo, E: La responsabilidad de la administración y de los profesionales sanitarios. Conferencia pronunciada en el Congreso sobre Derecho y Salud. Barcelona, noviembre 1992.

(320) Cfr. el artículo 344 ter del Código Penal; cit. (319) donde se afirma que serán castigados con las penas de prisión menor, multa de 100.000 a 20.000.000 pts. y suspensión de profesión y oficio.

(321) Sin embargo, como dice Ruiz Vadillo, es fundamental distinguir entre la culpa profesional y la culpa del profesional, ya que el plus punitivo que recoge el apartado primero del artículo 565 del Código Penal, sólo se asocia a la culpa profesional, nunca en el segundo caso. Cfr. Ruiz Vadillo, E: La responsabilidad de la administración...; cit. (319).

Así mismo, la Sentencia indica que "... la presencia del bacilo no puede atribuirse a unas torpes e impropiedades maniobras del cirujano, ni a extralimitaciones de éste en un uso inadecuado del producto aséptico, vedado para la cirugía, que nada de esto arrojan los hechos probados, sino que por el contrario la contaminación bacteriológica de origen es toda y sola la causa, la eficiente y constante que nacida de la negligencia, no fue evitada por la vigilancia del recurrente ...".

Es interesante destacar que el Tribunal atribuye las lesiones oculares a una sola causa: la negligencia en la preparación por parte del farmacéutico y por ello absuelve al médico que administró el medicamento, ya que, a pesar de que el producto se suponía estéril, "... obró con tan laudable como extraordinario celo ..." al realizar la instilación con todas las medidas asépticas posibles (flamear el cuello del frasco y la pipeta con la que se administraba el producto).

Además de invocar el artículo 565 y 343³²² del Código Penal, la Sentencia indica que existe otro delito contra la salud pública que es la conjunción de los dos anteriores, resaltando la "honda gravedad social" al aprobar el Director técnico la liberación de un producto contaminado.

Debemos resaltar que la responsabilidad del Director técnico no excluye en ningún caso la responsabilidad de la empresa³²³, siendo ésta la que subsidiariamente tiene que responder de las faltas cometidas por sus empleados³²⁴.

Es el laboratorio, el titular de la autorización de comercialización, el responsable de la puesta en el mercado, y es él y sólo él quien debe "responder de las obligaciones que le sean exigibles"³²⁵; esta responsabilidad es por lo tanto paralela a la del Director técnico, aunque por la acción u omisión (negligente o culposa) de éste se haya cometido el daño. En el Decreto 1564/92, de 18 de diciembre, se indica que las responsabilidades del Director técnico no excluyen en ningún caso, la responsabilidad empresarial³²⁶.

En el Decreto 2464/63, ya derogado, se indicaba que "los laboratorios serán civilmente responsables de las actividades que en los mismos se desarrollen con arreglo a las normas de Derecho común"³²⁷, según

(322) El Tribunal establece un paralelismo entre la oficina de farmacia, a la que hace referencia el artículo 343 del Código Penal, y la industria farmacéutica: "... no cabe duda que hoy, ese deterioro se traduce en una contaminación y ese despacho, aún gramaticalmente equivale a la salida de laboratorio con destino al mayorista y al farmacéutico ...".

(323) Cfr. el segundo párrafo del apartado cuarto del artículo 75 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(324) Cfr. el apartado 4 del artículo 1.903 del Código Civil; cit. (305).

(325) Cfr. la letra g del apartado 1 del artículo 71 de la Ley del Medicamento; cit. (5). Los laboratorios deben responder no sólo durante el tiempo que dure su actividad, sino hasta cinco años después de clausurarla o suspenderla.

(326) Cfr. el apartado 3 del artículo 6 del R.D. 1564/92, de 18 de diciembre; cit. (177).

(327) Cfr. el apartado 4 del artículo 7 del Decreto 2464/63 de 10 de agosto, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas, registro, distribución y publicidad de las mismas (BOE 7 de octubre, rectificado por BOE del 11 de noviembre).

Valverde y Martín Castilla de este artículo del Decreto se desprendería la existencia de una responsabilidad directa por parte de los laboratorios, todo ello conforme al artículo 1.903 del Código Civil³²⁸.

En la nueva reglamentación española sobre registro y autorización de medicamentos de fabricación industrial, se recoge que

*"la autorización de una especialidad farmacéutica se concede sin perjuicio de la responsabilidad civil o penal del fabricante y, en su caso, del titular de la autorización de comercialización"*³²⁹.

Existen dos naturalezas en la responsabilidad del empresario, según Cavanillas Múgica ambas nacen tras la pérdida de la idea de la solidaridad personal³³⁰:

- responsabilidad vicaria (basada en la culpa del dependiente) y
- responsabilidad por culpa (la propia del empresario)³³¹.

Por lo tanto, la traslación de la responsabilidad del Director técnico al laboratorio productor, sólo es aplicable a las medidas de carácter civil, y se ve reforzada por el propio Código Penal que advierte que cuando la persona es responsable criminalmente de un delito o falta, lo es también civilmente³³² y establece la responsabilidad subsidiaria para las empresas dedicadas a cualquier género de industria, por los delitos o faltas de sus empleados en el desempeño de sus obligaciones o servicio³³³.

(328) Cfr. Valverde, JL y Martín Castilla, D: La responsabilidad civil en la industria farmacéutica. El Farmacéutico 1985; 10: 63-67.

(329) Cfr. artículo 28 del R.D. 767/93, de 21 de mayo; cit. (6).

(330) Cfr. Cavanillas Múgica, S: La transformación de la responsabilidad civil...; op. cit. (303), p. 86, 87 y 88.

(331) Los fundamentos de las diferencias responsabilidades son las siguientes:

- a) responsabilidad vicaria: el dependiente es representante, en sentido lato, del empresario, por lo que las consecuencias beneficiosas o perjudiciales de sus actos deben imputarse a éste último.
- b) responsabilidad por culpa: se fundamenta en la culpa del propio empresario en la elección o vigilancia de su dependiente.

(332) Cfr. el artículo 19 del Código Penal; cit. (319).

(333) Cfr. el artículo 22 del Código Penal; cit. (319):

"La responsabilidad subsidiaria que se establece en el artículo inferior será también extensiva a los amos, maestros, personas, entidades, organismos y empresas dedicadas a cualquier género de industria, por los delitos o faltas en que hubieren incurridos sus criados, discípulos, oficiales, aprendices, empleados o dependientes en el desempeño de sus obligaciones o servicio".

En este artículo del Código Penal, según Cavanillas Múgica, aparecen los tres elementos que definen la responsabilidad vicaria:

- es indiferente que haya o no culpa del empresario,
- debe haber culpa en el empleado o dependiente, pues esta responsabilidad sólo nace de los delitos o falta de éstos y
- la responsabilidad tiene carácter subsidiaria, no directa.

Sin embargo, y a pesar de lo anteriormente expuesto, a tenor de lo que dispone el artículo 1.903 del Código Civil³³⁴, la responsabilidad del empresario consiste en una simple presunción de culpa³³⁵, y puede liberarse probando que actuó con la diligencia de un buen padre de familia y no pudo evitar el daño, pero como recoge Santos Briz, la exigencia de una vigorosa prueba de la diligencia empleada *in vigilando/in eligendo*, para evitar la presunción de culpa, no basta para constituir tal responsabilidad, sino que en un principio, al menos, ha de atribuirse al dependiente un acto u omisión, culposo o negligente³³⁶. Este artículo del Código Civil supone basar la responsabilidad en la culpa del empresario que, solamente se presume, es decir, es el empresario quién debe demostrar que no incurrió en culpa³³⁷.

Además, y como reafirmación de la presunta responsabilidad del empresario, el Código Civil recoge que "*fuera de los casos expresamente mencionados en la Ley (...) nadie responderá de aquellos sucesos que no hubieran podido preverse o que, previstos fueran inevitables*"³³⁸. Este artículo puede dar otra visión respecto a la responsabilidad, no sólo del empresario sino también del Director técnico respecto a sus empleados o personal a su cargo.

La Ley para la defensa de los consumidores y usuarios, también reconoce esta responsabilidad, denominada por culpa o subjetiva, al indicar que³³⁹:

"las acciones u omisiones de quienes producen, importan, suministran o facilitan (...) darán lugar a la responsabilidad de aquéllos, a menos que conste o se acredite que se han cumplido debidamente las exigencias y requisitos reglamentariamente establecidos".

En el caso que nos ocupa, la conservación de los medicamentos inmunológicos, y de todos los medicamentos en general, podemos llegar a la conclusión que el titular de la autorización de comercialización del producto inmunológico y el Director técnico del laboratorio productor son los responsables de la correcta conservación de este tipo de medicamentos y del mantenimiento de la cadena del frío en el eslabón que hemos denominado "*eslabón inicial*", hasta que sea aceptado por el responsable del siguiente escalón.

(334) "*La responsabilidad de que trata este artículo cesará cuando las personas en él mencionadas prueben que emplearon toda la diligencia de un buen padre de familia para prevenir el daño*".

(335) Cfr. Cavanillas Múgica, S: La transformación de la responsabilidad civil...; op. cit. (303), p. 92.

(336) Santos Briz, J: La responsabilidad civil. Derecho sustantivo y derecho procesal. Madrid, 1981, p. 407.

(337) Al empresario se le puede exigir una **responsabilidad directa** respecto al empleado, aunque en este caso no se admite el principio de liberación de prueba para librarse de la culpa, es **directa y no subsidiaria** como la responsabilidad civil que recoge el Código Penal; cit. (319), en sus artículos 19 y 22, y como dice Quintano Ripollés "*la responsabilidad exigida por el Código Penal en estos artículos prescinde en absoluto del elemento moral y subjetivo de la culpabilidad, tan decisivo generalmente en su esfera de acción*" cfr. Quintano Ripollés. Comentarios al Código Penal, 2ª Ed. p. 301 y ss, citado por Santos Briz, J: La responsabilidad civil...; op. cit. (336), p. 408.

(338) Cfr. artículo 1.105 del Código Civil; cit. (305).

(339) Cfr. artículo 27 de la Ley 26/84, de 19 de julio, General para la defensa de los consumidores y usuarios (BOE 24-VII). Debemos hacer constar que esta Ley también recoge en su articulado el principio general de **responsabilidad objetiva** (artículo 25).

La Ley del Medicamento respalda esta responsabilidad, al recoger entre las obligaciones del titular de la autorización de laboratorio farmacéutico la de *"garantizar que el transporte de los medicamentos hasta su destino, generalmente almacenes mayoristas o servicios de farmacia hospitalaria, se realiza cumpliendo las obligaciones impuestas en la autorización de comercialización de los mismos"*³⁴⁰.

4.2. ALMACENES MAYORISTAS

En lo que respecta a los almacenes mayoristas, éstos están obligados a garantizar la observancia de las condiciones generales o particulares de conservación de los medicamentos y especialmente el mantenimiento de la cadena del frío, en toda la red de distribución mediante procedimientos normalizados³⁴¹. La obligación de poseer las instalaciones adecuadas ya estaba recogida en la normativa española desde 1964, por lo que la Ley del Medicamento, lo único que hace es elevarla de rango.

En relación a este dato, la Orden de 7 de abril de 1964, indica que existirán en estos establecimientos, las dependencias que permitan el almacenamiento, con la debida separación entre productos farmacéuticos, artículos de uso medicinal y especialidades farmacéuticas, contando, en particular con las instalaciones *"de temperatura adecuada para los géneros que lo requieran"*³⁴².

En el mismo sentido, el artículo 11 de la misma Orden matiza que, estas instalaciones se encontrarán perfectamente separadas e independientes de cualesquiera otras que pertenezcan a la misma entidad, ya sean éstas comerciales, industriales o profesionales. Siendo catalogada como falta grave, verificar cambios en las instalaciones de manera que disminuyan las condiciones establecidas en los dos artículos anteriores, e incumplir por acción u omisión, disposiciones de índole técnico-sanitaria cuando de la infracción pueda seguirse perjuicio para la salud pública³⁴³.

Por último destacar, que la Directiva comunitaria relativa a la distribución al por mayor de medicamentos, aparece como condición previa de autorización la obligación de disponer de las instalaciones adaptadas y suficientes, de forma que queden garantizadas la buena conservación y buena distribución los medicamentos³⁴⁴.

La presencia del Director técnico en los almacenes mayoristas autorizados se encuentra recogida por primera vez en la legislación española en el año 1963, debido a la trascendencia sanitaria que tiene la manipulación de los productos farmacéuticos en esta fase de distribución, y sobre todo de aquellos que como los medicamentos inmunológicos necesitan unas condiciones especiales en su conservación y posterior distribución. Al igual que lo que ocurre con la figura del Director técnico de los laboratorios farmacéuticos,

(340) Cfr. el apartado 1.h del artículo 71 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(341) Cfr. el apartado c del artículo 79 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(342) Cfr. el apartado d del artículo 10 de la Orden Ministerial de 7 de abril de 1964 sobre regulación de almacenes farmacéuticos (BOE 27 de abril).

(343) Cfr. los apartados h e i del artículo 31 y 31 de la Orden M. de 7 de abril de 1964; cit. (342).

(344) Cfr. el apartado a del artículo 5 de la Directiva 92/25/CEE; cit. (282).

la Ley del Medicamento recoge en su articulado las funciones que debe desempeñar, entre ellas destaca el garantizar el cumplimiento de las disposiciones de orden sanitario referentes a los almacenes mayoristas, y sus operaciones, así como verificar las condiciones sanitarias del transporte, de entrega y de salida de medicamentos³⁴⁵.

Pero, junto a la presencia obligatoria del Director técnico y la obligación de mantener la cadena del frío en la red de distribución, los almacenes deberán estar autorizados para poder distribuir las especialidades farmacéuticas y las sustancias medicinales. Esta autorización será concedida por las Comunidades Autónomas que posean competencias, aunque todo el desarrollo de esta normativa, reglamentación y autorización, dependerá de la Administración del Estado, sin menosprecio de las competencias, que en esta materia, tienen las Comunidades Autónomas³⁴⁶.

Al igual que ocurre con el Director técnico de los laboratorios de especialidades farmacéuticas, el incumplimiento de la obligaciones que posee el Director técnico de los almacenes de distribución aparece recogido como falta grave en la Ley del Medicamento³⁴⁷. Esta misma calificación también lo posee la distribución de los medicamentos sin observar las condiciones exigidas³⁴⁸.

Estas faltas son administrativas, lo que no impide que al farmacéutico le sea de aplicación el artículo 344 ter del Código Penal, por autorizar la venta de sustancias medicinales alteradas³⁴⁹.

Sin embargo, estas faltas serán imputables al Director técnico del almacén, aunque la sanción también recaerá sobre la entidad, cuando ésta haya tolerado su comisión³⁵⁰, y a modo de conclusión indicar que los propietarios de los almacenes farmacéuticos distribuidores serán directamente responsables, administrativa y civilmente, de las actividades que en los mismos se desarrollen³⁵¹; por lo que se puede aplicar el principio de subsidiariedad indicado en los artículos 19 del Código Penal y el artículo 1.902 y el apartado 4 del artículo 1.903 del Código Civil que comentamos en el apartado referente a la responsabilidad de los laboratorios farmacéuticos.

(345) Cfr. el artículo 80 de la Ley del Medicamento; cit. (5), el apartado 1.k del artículo 6 del Decreto 1564/63, de 18 de diciembre; cit. (177) y artículo 14 de la Orden de 7 de abril de 1964; cit. (342).

(346) Cfr. el apartado 6 del artículo 40 de la Ley General de Sanidad; cit. (7).

(347) Cfr. el artículo 108.2.b.5 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(348) Cfr. el apartado 2.b.8 del artículo 108 de la Ley del Medicamento; cit. (5).

(349) Cfr. el artículo 344 ter del Código Penal; cit. (319).

(350) Cfr. el artículo 36 de la Orden M. de 7 de abril de 1964; cit. (342).

(351) Cfr. el artículo 5 de la Orden Ministerial de 7 de abril de 1964; cit. (342).

4.3. OFICINAS DE FARMACIA

Como dice Rico-Pérez, el titular de una oficina de farmacia tiene la obligación de conservar los productos farmacéuticos; es guardián de su existencia y mantenimiento en perfectas condiciones (control, temperatura, etc.)³⁵².

El farmacéutico al dispensar los medicamentos garantiza la correcta conservación de éstos, siendo ésta una de las funciones que le es encomendada por la Ley para garantizar el uso racional del medicamento³⁵³. Por lo tanto, si dispensara medicamentos en mal estado estaría cometiendo una falta administrativa grave, recogida en la Ley del Medicamento como es la venta de medicamentos alterados o en malas condiciones³⁵⁴.

Partiendo de estos datos, vamos a analizar una serie de cuestiones en relación a la dispensación de los medicamentos inmunológicos.

El farmacéutico al recibir los envíos de estos productos que se deben conservar en frío, sólo los debía aceptar tras comprobar que los envases llegan en buenas condiciones, confiando que durante todo el proceso se han cumplido las condiciones requeridas.

Esta buena fe, se basa en que no hay ningún indicio en contra, ya que es imposible detectar, en la actualidad, la ruptura de la cadena del frío debido a que, en la mayoría de los casos, los envases no poseen los sistemas de control necesarios (indicadores) que informen de la existencia, durante el envío, de una sobreexposición al calor.

Por otro lado, si se sospecha de la posibilidad de una alteración en el producto inmunológico, debemos de pensar que las oficinas de farmacia no poseen la capacidad técnica para realizar la valoración de éstos, ya que se suele hacer mediante patrones y procedimientos biológicos.

De todo lo anteriormente dicho, se deduce que el farmacéutico no está en disposición de conocer si el medicamento inmunológico que ha recibido se encuentra en perfecto estado de conservación y que su actuación, no aceptar el envío, se basa en la sospecha una posible alteración. Debemos de comentar que entre los supuestos existentes para la devolución de los medicamentos a los laboratorios farmacéuticos, no aparece reflejado el de mala conservación o ruptura de la cadena del frío³⁵⁵, y que por lo tanto una vez aceptados los envases los farmacéuticos, ya sean de oficina de farmacia o de servicio de farmacia hospitalaria, son los responsables de la retirada del mercado del producto.

La dispensación de medicamentos deteriorados o con alguna alteración es un delito que se encuentra ampliamente regulado en el Código Penal, junto con el artículo 344 ter que ya hemos comentado tanto para los

(352) Rico-Pérez, F: La responsabilidad...; op. cit. (307), p. 108.

(353) Cfr. el apartado f del artículo 89 de la Ley del Medicamento; cit. (5) y artículo 2.1 de la Orden de 17 de enero de 1980, sobre funciones y servicios de las oficinas de farmacia (BOE 1 de febrero).

(354) Cfr. el apartado 2.b.8 del artículo 108 de la Ley del Medicamento; cit. (5)

(355) Cfr. el artículo 6.2 del R.D. 726/82 de 17 de marzo, por el que se regula la caducidad y devoluciones de especialidades farmacéuticas a los laboratorios farmacéuticos (BOE 17 de abril).

laboratorios productores, como para los almacenes distribuidores, aparecen otros en los que se afirma que los que despacharen medicamentos deteriorados o sustituyeran unos por otros, serán castigados con penas de prisión menor y una multa³⁵⁶.

La dispensación de medicamentos alterados también está contemplado en el artículo 344 bis, donde apunta que serán castigados con las penas de prisión menor, multa de 30.000 a 6.000.000 de pesetas y suspensión de profesión y oficio, quienes cometan este delito, aunque en este caso el farmacéutico tiene que tener conocimiento de la alteración del medicamento.

Las penas recogidas en los artículos anteriormente indicados (343, 344 bis y 344 ter) serán elevadas a reclusión menor, siempre y cuando de la dispensación de estos medicamentos resultara la muerte de alguna persona, esta pena, se entenderá conjunta a las penas pecuniarias establecidas en los respectivos casos³⁵⁷.

En el apartado 2 del artículo 576, se vuelve a recoger como delito la dispensación de medicamentos que se encuentren caducados o en mal estado, siempre que por circunstancias no incurran en responsabilidad mayor³⁵⁸, aunque en este caso la sanción impuesta a los farmacéuticos es muy pequeña siendo, la sanción administrativa prevista en la Ley del Medicamento incluso mayor³⁵⁹.

Otra sanción administrativa más que puede imponer el Ministerio de Sanidad y Consumo a los farmacéuticos se encuentra recogida en la Ley de la Seguridad Social donde se contempla expresamente su responsabilidad, indicando que está obligado a resarcir los perjuicios económicos, que su actuación hubiese ocasionado a la Seguridad Social o a las personal protegidas por la misma³⁶⁰.

Si por alguna de las acciones u omisiones que hemos señalado en este apartado se causara daño, éste se podría reparar según lo indicado por el Código Civil en el artículo 1.902 al que hicimos referencia al principio de este apartado.

De igual manera, los farmacéuticos titulares de las oficinas de farmacia son civilmente responsables de sus dependientes, es decir, nos encontramos de nuevo con la responsabilidad vicaria del empresario, ya comentada anteriormente, basada en la culpa *in vigilando/in eligendo* en la que se fundamenta el artículo 1.903 del Código Civil³⁶¹. Responsabilidad directa, ya mencionada, que se establece por razón del incumplimiento de deberes que imponen las relaciones de convivencia social, de vigilar a las personas y a las cosas que están

(356) Cfr. el artículo 343 del Código Penal; cit. (319). La multa oscilará entre las 100.000 a las 500.000 pts y se aplicará en grado máximo a los farmacéuticos y a sus dependientes.

(357) Cfr. artículo 348 del Código Penal; cit. (319).

(358) Cfr. el artículo 576.2 del Código Penal; cit. (319). Los farmacéuticos serán castigados con penas de cinco a quince días de arresto menor y multa de 750 a 15.000 pts.

(359) El artículo 109 de la Ley del Medicamento; cit. (5), prevé multas que van desde 500.001 pts. hasta 2.500.000 pts, según el grado que se aplique, dependiendo de varios factores entre los que destacan la negligencia y la intencionalidad del sujeto infractor.

(360) Cfr. el apartado 2 del artículo 152 del Decreto 2065/74, de 30 de mayo, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social (BOE 20 y 22 de julio de 1974).

(361) Cfr. Santos Briz, J: La responsabilidad civil...; op. cit. (336), p. 407.

bajo la dependencia de determinadas personas y de emplear, la debida cautela en la elección de servidores y en la vigilancia de sus actos³⁶².

(362) Cfr. Santos Briz, J: La responsabilidad civil...; op. cit. (336), p. 411-412, citando una Sentencia de 16 de abril de 1963.

CAPITULO III

**GARANTIAS DE USO RACIONAL
EN LOS
MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS**

A. GARANTIAS PARA EL USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS.

1. ETIQUETADO E INFORMACIÓN AL CONSUMIDOR

La garantía de identificación de los medicamentos es una de las garantías que aparece en la Ley del Medicamento, junto con las de calidad, seguridad y eficacia y que son necesarias para la concesión de la autorización sanitaria de los medicamentos¹ y se ve plasmada en la información que sobre el medicamento debe existir en la ficha técnica, en el etiquetado y en el prospecto. El concepto de esta garantía posee su fundamento, principalmente, en la definición dada por el Director General de la Organización Mundial de la Salud en la 39ª Asamblea Mundial de la Salud, que se celebró tras la Conferencia de expertos sobre el uso racional del medicamento, que, entre otros aspectos, afirmó que el medicamento "*es una sustancia que lleva pareja una información suficiente*"².

De estos hechos se deduce la idea de que la información dada a los pacientes, y que acompaña al medicamento, posee una gran importancia, ya que, fundamentalmente, ayuda al paciente a cumplir la prescripción médica. No debemos de olvidar que "*la práctica clínica ha demostrado que el paciente que mejor cumple con las sugerencias de administración de fármacos es aquel que está mejor informado, aconsejado y educado en lo relacionado con los fármacos que él recibe*"³, por lo tanto la información dada tanto por el envase como en el prospecto deben garantizar un nivel elevado de protección a los consumidores para permitir el uso correcto de los medicamentos a partir de una información completa y comprensible⁴.

Pero, no debemos de olvidar que si importante es la información dada a la población, la información que se debe dar a los profesionales sanitarios sobre los nuevos productos o sobre los avances producidos por la incorporación de las nuevas tecnologías a los productos ya comercializados es igual de esencial, para mejorar

(1) El artículo 10 de la Ley 25/90, de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE 22 de diciembre) indica cuáles son las condiciones que deben cumplir las especialidades farmacéuticas para acceder a la autorización sanitaria; entre ellas aparece la de "*estar correctamente identificadas y acompañadas por la información precisa*". En el mismo sentido, cfr. los artículos 15, 16, 17 y 19 de la misma Ley.

(2) Organización Mundial de la Salud (OMS): Uso racional del medicamento. Informe de la Conferencia de expertos, Nairobi, Noviembre de 1985, pág 7, Ginebra 1986.

(3) Robayo, JR y Domecq, TC: La farmacia clínica en la década de los años 80. Monografías farmacéuticas de la Seguridad Social. Madrid 1981: 191.

(4) Cfr. 5º Considerando de la Directiva 92/27/CEE, de 31 de marzo, relativa al etiquetado y al prospecto de los medicamentos de uso humano (DOCE L 113, de 30.4.92).

su uso por parte de estos profesionales. Del carácter exclusivo y elitista de esta información, se deduce la importancia de la formación correcta del personal sanitario, ya que deberá estar científicamente preparado para asimilar la información que recibe sobre el medicamento para trasladarla al contexto donde el paciente se desenvuelve⁵.

En este sentido, debemos hacer constar la importancia de los profesionales sanitarios como informadores a los pacientes sobre los efectos de los medicamentos; siendo ésta una de las funciones a ellos encomendadas por la Ley del Medicamento para garantizar el uso adecuado de los medicamentos⁶. Además y como recoge el Tribunal Supremo en la sentencia del 22 de noviembre:

*"Constituye un deber exigible a los miembros de la profesión médica, y en general al personal sanitario, el que adviertan claramente a sus pacientes de las contraindicaciones de los medicamentos que receten o administren, de modo tal que si se omite el cumplimiento de este deber se incurre en responsabilidad, o por la persona jurídica pública o privada en cuya organización se encuentra el técnico o por éste individualmente si ejerce la profesión de modo libre"*⁷.

Por lo tanto, cuando hablamos de información, no hacemos referencia de forma exclusiva a la que llega al paciente a través del envase del medicamento.

Teniendo en cuenta que mediante la publicidad también se hace llegar información a los consumidores, su regulación se encuentra igualmente contemplada en la Ley del Medicamento indicando como se debe realizar la información y la promoción de los medicamentos dirigida a los profesionales sanitarios siempre, bajo el control de la Administración sanitaria. La **publicidad será rigurosa, bien fundada y objetiva y no inducirá al error**⁸, ya que la información dada se ajustará a los datos que sobre el medicamento existen en la ficha técnica del Registro de Especialidades del Ministerio de Sanidad y Consumo⁹.

(5) Cfr. Navarro Muros, IM y Cabezas López, MD: El farmacéutico en el uso racional del medicamento. Premio de investigación Dolores Trigo 1991 y Acosta Robles AL; Villegas Lucena, J y Martín Castilla, D: Elementos del concepto legal del medicamento. Comunicación presentada en el II Congreso Internacional de Derecho y Economía Farmacéutica, Granada, septiembre de 1990

(6) Cfr. apartado c del artículo 87 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(7) Sentencia del Tribunal Supremo 3ª Secc. 4ª S. de 22 de noviembre de 1991. La Ley, 16 de abril de 1992: 4-6. La misma sentencia recoge que una omisión (no informar al paciente de una contraindicación) puede determinar una responsabilidad administrativa (culpa *in omittendo*).

(8) El apartado 3 del artículo 2 de la Directiva 92/28/CEE, de 31 de marzo, relativa a la publicidad de los medicamentos para su uso humano (DOCE L 113, de 30.4.92) indica:

"La publicidad referente a un medicamento:

- deberá favorecer la utilización racional del mismo, presentándolo de forma objetiva y sin exagerar sus propiedades y
- no podrá ser engañosa".

(9) Cfr. el apartado 2 del artículo 84 y el artículo 86 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

1.1. IMPORTANCIA DE LA INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

El artículo 43.3 de la Constitución española indica que *los poderes públicos fomentaran la educación sanitaria*, podemos por lo tanto entender que las Administraciones deben vigilar para que la información que acompaña a los medicamentos sea correcta y veraz, con el fin de mejorar la educación sanitaria y promover el uso racional del medicamento.

Junto a este mandato constitucional, en el año 1984 se aprueba la Ley General de defensa de los consumidores y usuarios¹⁰, en la que se fundamentan los pilares básicos que deben regir la información que de los diferentes productos debe llegar a los consumidores.

Esta Ley reconoce como derecho básico de los consumidores una correcta información sobre los diferentes productos, así como la educación y la divulgación que se pueda realizar para facilitar el conocimiento sobre el adecuado uso, consumo o disfrute¹¹.

Este apartado posee también su raíz en el texto constitucional, donde se afirma que los poderes públicos garantizarán la defensa de los consumidores y usuarios, protegiendo mediante procedimientos eficaces, la seguridad, la salud y los legítimos intereses económicos de los mismos¹².

Lo anteriormente visto, justifica la idea de que **una publicidad adecuada** que informe de las especificaciones del producto **facilita el conocimiento sobre éste**, y por lo tanto ayuda a realizar un buen uso de los productos.

Siguiendo esta línea de protección y defensa de los consumidores, la Ley obliga a que los reglamentos reguladores de los diferentes productos, determinen al menos

- el etiquetado, presentación y publicidad,
- las condiciones y requisitos técnicos de distribución, almacenamiento, comercialización, suministro, importación y exportación¹³.

La protección viene determinada, entre otros aspectos, por la correcta presentación y etiquetado del producto que ayude al consumidor a identificarlo correctamente, por ello, *"los bienes deberán incorporar o llevar consigo o permitir de forma cierta y objetiva, una información veraz, eficaz y suficiente sobre sus características esenciales y al menos, instrucciones o indicaciones para su uso o correcto, advertencias y riesgos previsibles"*¹⁴ y por la garantía de que en toda la cadena de distribución se cumplen los requisitos mínimos para una correcta conservación del producto, que evite cualquier alteración o deterioro de éstos.

(10) Ley 26/84, de 19 de julio, General para la Defensa de Consumidores y Usuarios (BOE 24 de julio).

(11) Cfr. el apartado d del artículo 2 de la Ley de Consumidores y Usuarios; cit. (10).

(12) Cfr el apartado 1 del artículo 51 de la Constitución española.

(13) Cfr. apartados e y f del artículo 4 de la Ley de Consumidores y Usuarios; cit. (10).

(14) Cfr. el apartado 1.f del artículo 13 de la Ley de Consumidores y Usuarios; cit. (10).

Los medicamentos poseen una reglamentación específica en esta Ley. Las especialidades farmacéuticas, como garantía de la salud y de la seguridad de las personas, se presentarán envasadas y cerradas con sistemas apropiados, aportando en sus envases o prospectos información sobre la composición, indicaciones y efectos adversos, modo de empleo y caducidad, y los profesionales sanitarios serán convenientemente informados para garantizar la seguridad, especialmente en la infancia, y se promueva la salud de los ciudadanos¹⁵.

La obligación de que en los envases y prospectos apareciera información sobre los datos básicos del paciente se encuentra regulado desde 1982, por una Orden Ministerial que desarrolla un Decreto promulgado en 1977, por lo que este artículo lo único que hace es elevar a rango de Ley esta necesidad¹⁶.

Por otro lado en la Ley del Medicamento, como ya hemos comentado al principio de este apartado, aparece la garantía de información, junto a las de seguridad, no toxicidad o tolerancia, de eficacia, de calidad, pureza y estabilidad y de calidad, como una garantía más que debe reunir un medicamento y que son exigibles para la concesión de la autorización de medicamentos.

En la actualidad la normativa española recoge que en la primera parte del expediente que acompaña a la solicitud de comercialización, se indicarán las especificaciones de los tipos de envases y pruebas de imprenta de las cajas y prospectos¹⁷.

La inclusión de esta garantía de información en el proceso de autorización y registro de las especialidades farmacéuticas hace que la información adquiera un papel más relevante en todo el proceso de autorización, enfocado hacia el uso racional de los medicamentos.

De aquí que los textos y demás características de la ficha técnica, etiquetado y prospecto¹⁸, así como sus posteriores modificaciones, hayan de ser previamente autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo¹⁹. Toda la información escrita aparecerá en el embalaje, prospecto y ficha técnica, y el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá reglamentar su extensión y pormenores. Esta previsión es práctica habitual del Ministerio para los medicamentos inmunológicos, tiene su exponente en la obligatoriedad de que aparezcan una

(15) Cfr. el apartado 2.k del artículo 5 de la Ley de Consumidores y Usuarios; cit. (10).

(16) Orden M. de 15 de julio de 1982, por la que se regula el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano no publicitarias (BOE 5 de agosto) y R.D. 3451/77, de 1 de diciembre, sobre promoción, información, información y publicidad de los medicamentos y especialidades farmacéuticas (BOE 24 de enero de 1978).

(17) Cfr. el apartado 2.B.II del artículo 7 del R.D. 767/93, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de fabricación industrial (BOE 2 de julio).

(18) El prospecto se define como el documento que acompaña al medicamento, dirigido al consumidor o usuario, mediante el cual se identifica al titular de la autorización, en su caso al fabricante, se menciona su composición y se informa sobre su correcto uso o administración al consumidor o usuario. La Directiva 92/27/CEE; cit. (4), indica escuetamente que el prospecto es una nota informativa para el usuario que acompaña al medicamento.

(19) Cfr. el apartado 9 del artículo 19 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

relación de datos en los prospectos de los extractos alérgicos y de las vacunas antigripales trivalentes o en la normalización de los textos que deben aparecer en la ficha técnica de las vacunas antigripales trivalentes²⁰.

En la Ley del Medicamento, se indica que en el embalaje y en el envase aparecerán los datos de la especialidad, del titular de la autorización y del fabricante, así como vía de administración, cantidad contenida, precio, número de lote de fabricación, fecha de caducidad, precauciones de conservación y condiciones de dispensación²¹.

La inclusión del prospecto en el envase del medicamento tiene una clara finalidad, proporcionar al paciente toda la información que necesite, para promover el más correcto uso del medicamento y la observancia del tratamiento prescrito, por ello, debido a esta característica el prospecto es específico para cada especialidad y por su parte la ficha técnica, tiene como finalidad la de dar a conocer de forma resumida todas las características de las especialidades farmacéuticas, para ello, deberá estar redactado en términos claros y comprensibles para los usuarios²².

La principal diferencia entre la ficha técnica y el prospecto es el destinatario de la información. La ficha técnica será difundida antes de la comercialización de la especialidad por los laboratorios productores a los médicos y farmacéuticos en ejercicio (en su caso, también a los veterinarios en ejercicio), resume la información científica esencial sobre ésta y podrá contener información de otras dosificaciones y vías de administración del mismo medicamento (esta previsión no existe en el prospecto)²³.

Como la ficha técnica se envía a los profesionales sanitarios en ejercicio, es preceptivo que se le adjunte el precio de la especialidad y si es posible, la estimación del coste del tratamiento.

Las fichas técnicas se ajustan a un modelo uniforme, y contarán con los datos suficientes sobre la especialidad para una correcta identificación, así como la información que requiera una terapéutica y atención farmacéutica correcta.

Al igual que ocurre con los prospectos, los datos en ella contenidos se deben ajustar a los resultados obtenidos de los estudios farmacológicos realizados y se modificaran para actualizarlos al estado de la técnica y a los datos que se hayan podido conocer a través de su utilización en el mercado.

2. INFORMACIÓN EN EL EMBALAJE EXTERIOR DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

La legislación española vigente relativa a los datos e informaciones que deben aparecer en el material de acondicionamiento de los medicamentos es anterior a la promulgación de la Ley del Medicamento y de la

(20) Cfr. Iturralde Pardo, JP: Textos de inserción obligatoria en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano (I), Industria Farmacéutica, marzo-abril 1990 y Iturralde Pardo, JP: Textos de inserción obligatoria en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano (II), Industria Farmacéutica, mayo-junio 1990.

(21) Cfr. el apartado 3 del artículo 19 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(22) Cfr. artículo 8 de la Directiva 92/27/CEE; cit. (4).

(23) Cfr. el apartado 5 del artículo 19 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

Directiva 92/27/CEE; de aquí que en la actualidad el Ministerio de Sanidad y Consumo se encuentre elaborando un Decreto que actualice la legislación española a las previsiones comunitarias.

La legislación vigente posee su fundamento en el R.D. 920/78 de 14 de abril, por el que se regula el registro y procedimiento de control de los fabricantes, importadores y almacenistas de productos farmacéuticos, que faculta al Ministerio de Sanidad y Consumo para dictar las normas que sean necesarias para el desarrollo del propio Decreto, así como para la adopción de normas similares en relación con los materiales de acondicionamiento de interés sanitario empleado en la preparación de especialidades farmacéuticas²⁴. A partir de esta autorización este Ministerio elabora varias normas, como es la Orden de 18 de octubre de 1979²⁵, o la Orden de 15 de julio de 1982 que es específica para todo el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano no publicitarias y por la que se regula toda la problemática existente en torno a este material de acondicionamiento²⁶.

Según indica esta Orden, el material de acondicionamiento²⁷ de las especialidades farmacéuticas debe contener unos datos mínimos para cumplir con las funciones de la identificación inequívoca de la especialidad farmacéutica, entidad elaboradora y Técnico Farmacéutico que garantiza su calidad, facilitar el control de los lotes, así como indicar los requisitos necesarios para su adecuada conservación, dispensación o instrucciones de correcto uso²⁸.

Los textos del material de acondicionamiento deberán ser redactados como mínimo en castellano e impresos en forma que sean claramente legibles.

Los datos que debe contener el embalaje exterior, según la Directiva 92/27/CEE, son los siguientes²⁹:

- denominación del medicamento,
- composición cualitativa y cuantitativa en principios activos,
- forma farmacéutica y contenido del envase,
- lista de excipientes que tengan acción,
- vía de administración,

(24) Disposición final del R.D. 920/78 de 14 de abril (BOE 5 de mayo), por el que se regula el registro y procedimiento de control de los fabricantes, importadores y almacenistas de productos farmacéuticos.

(25) Orden M. de 18 de octubre de 1979, por la que se desarrolla el R.D. 920/78, y se regulan los procedimientos de control de productos farmacéuticos y material de acondicionamiento. Esta orden no aclara ningún concepto en lo referente a la información que debe de aparecer en el cartonaje, envase y prospecto de las especialidades farmacéuticas (BOE 15 de noviembre).

(26) Cfr. la Orden M. de 15 de julio de 1982, por la que se regula el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano no publicitarias (BOE 5 de agosto).

(27) El artículo 1 de la Orden M. de 15 de julio de 1982; cit. (26), indica que a los efectos de dicha orden el material de acondicionamiento está compuesto por:

- el cartonaje: texto adherido o impreso en el envase exterior,
- la etiqueta: texto adherido o impreso en el envase interior,
- el prospecto: hojas de instrucciones incluida dentro del envase exterior

(28) Cfr. artículo 2 de la O.M. de 15 de julio de 1982, cit (26).

(29) Cfr. el artículo 2 de la Directiva 92/27/CEE; cit. (4), completado con el artículo 2 de la Orden M. de 15 de julio de 1982; cit. (26).

- una advertencia especial que indique que los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños,
- una advertencia especial cuando el medicamento lo requiera,
- fecha de caducidad y plazo de validez,
- condiciones de conservación y seguridad,
- nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización,
- número de autorización de puesta en el mercado,
- clave de identificación del lote,
- para los medicamentos de automedicación, la indicación de uso.

Estos datos son los que deben aparecer de forma obligatoria en todos los medicamentos comercializados en la Comunidad Europea, sin embargo la Directiva deja un amplio margen de disponibilidad a los Estados miembros para que éstos puedan exigir otros datos relacionados con³⁰:

- el precio del medicamento,
- condiciones de reembolso,
- régimen jurídico de dispensación e
- identificación y autenticidad.

Precisamente basándose en este último aspecto, el Proyecto de Real Decreto por el que se aprueban las garantías de identificación e información de los medicamentos de uso humano, en información pública, recoge la obligación, para los medicamentos que se vayan a comercializar en España, de incluir los siguientes datos³¹:

- Código Nacional de Medicamento,
- Cupón precinto para su reembolso por el Sistema Nacional de Salud y,
- los símbolos correspondientes a caducidad, condiciones especiales de dispensación y/o conservación.

Los textos y símbolos que aparecen en el embalaje exterior forma parte del expediente de evaluación y registro y por lo tanto su posterior modificación requiere autorización expresa del Ministerio de Sanidad y Consumo³². En este sentido, el R.D. 767/93, de 21 de mayo, indica que las modificaciones del registro que se limiten al etiquetado y al prospecto podrán solicitarse mediante un procedimiento abreviado que posee como principal característica administrativa, la figura del silencio administrativo positivo³³.

La información que el material de acondicionamiento de los medicamentos inmunológicos debe aportar al paciente, tiene que ser completada con otros datos, debido a este aspecto además de los items exigidos

(30) Cfr. artículo 5 de la Directiva 92/27/CEE; cit. (4).

(31) Cfr. el apartado 3 del artículo 4 y el Anexo I del Proyecto de Real Decreto por el que se aprueban las garantías de identificación e información de los medicamentos de uso humano. La mención en el etiquetado del precio de venta al público, de las condiciones de dispensación, así como de otros que identifiquen al medicamento a efectos de su reembolso por parte del Sistema Nacional de Salud, es obligatoria según recoge el apartado 3 del artículo 19 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(32) Cfr. el apartado 9 del artículo 19 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(33) Cfr. artículo 46 del R.D. 767/93, de 21 de mayo; cit. (17).

y establecidos reglamentariamente para el resto de las especialidades farmacéuticas, se deben incluir los siguientes apartados³⁴:

- en la ficha técnica y en el prospecto, la información suficiente sobre las precauciones que deban de adoptar las personas que lo manipulan o lo administran, así como las que eventualmente deben observar los pacientes y,
- en el cartónaje y etiqueta, los símbolos y frases que adviertan de la necesidad de su conservación en frío.

2.1. INFORMACIÓN EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

La información contenida en el envase también se encuentra regulada, destacando dos tipos de información, la que debe figurar de manera obligatoria y la que es deseable que aparezca.

2.1.1. DATOS DE INSERCIÓN OBLIGATORIA.

El cartónaje debe indicar por lo menos los siguientes datos³⁵:

- nombre de la especialidad,
- composición cualitativa,
- forma farmacéutica,
- contenido del envase,
- dosis por unidad,
- vía de administración,
- precio de venta al público, con impuestos incluidos,
- Código Nacional de Medicamentos,
- nombre y dirección del laboratorio,
- nombre del Director Técnico o Técnico Garante,
- número de lote de la especialidad farmacéutica, y, en su caso del disolvente perfectamente diferenciado si éste lleva principios activos,
- fecha de caducidad.

2.1.2. TEXTOS QUE DEBEN APARECER POR LA NATURALEZA DE ESTOS MEDICAMENTOS

Estos textos se incorporan al cartónaje con la finalidad de favorecer aún más, el uso racional del medicamento por parte del paciente y mejorar las condiciones de conservación y dispensación³⁶:

- requisitos de prescripción y dispensación,
- condiciones de conservación,

(34) Cfr. el artículo 7 del R.D. 288/91, de 8 de marzo, por el que se regulan los medicamentos inmunológicos (BOE 12 de marzo) y artículo 3 de la Directiva 89/342/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos (DOCE L 142 de 25.5.89).

(35) Cfr. el apartado 1 del artículo 7 de la Orden M. de 15 de julio de 1982; cit. (26).

(36) Cfr. el apartado 2 del artículo 7 de la Orden M. de 15 de julio de 1982; cit. (26).

- los símbolos correspondientes a caducidad, psicotropos, dispensación y/o conservación³⁷,
- tiempo de validez de las preparaciones extemporaneas
- y cupón precinto de la Seguridad Social.

2.2. INFORMACIÓN EN LA ETIQUETA

En la etiqueta deberán de figurar como mínimo, los siguientes datos³⁸:

- nombre de la especialidad,
- número de lote,
- vía de administración,
- fecha de caducidad y
- símbolos y frases que adviertan de la necesidad de su conservación en frío.

Si el tamaño del envase lo permite deberá aparecer además:

- nombre del laboratorio,
- Código Nacional de Medicamentos,
- Contenido del envase,
- Composición cuantitativa.

En la etiqueta se podrá incluir la siguiente información, si el laboratorio lo estima oportuno:

- domicilio del laboratorio,
- nombre del Director Técnico y
- la composición completa.

2.3. INFORMACIÓN EN EL PROSPECTO Y FICHA TÉCNICA

En la Directiva 75/319/CEE se daba la posibilidad a los Estados miembros para que pudieran exigir a los laboratorios fabricantes de medicamentos que una reseña informativa fuera unida al envase de la especialidad farmacéutica³⁹.

(37) El R.D. 726/82 de 17 de marzo (BOE 17 de abril), por el que se regula la caducidad y devoluciones de las especialidades farmacéuticas a los laboratorios farmacéuticos, dispone en su artículo 3.1 que todos los ejemplares de las especialidades farmacéuticas cuya validez sea inferior a cinco años y de aquellos productos biológicos, antibióticos o cualesquiera otros que expresamente señale la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, tendrán que llevar en el ángulo superior derecho de la cara o caras principales de su envase exterior el símbolo de caducidad ().

(38) Artículo 8 de la Orden M de 15 de julio de 1982; cit. (26) y artículo 7 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (34).

(39) Ultimo párrafo del artículo 6 de la Directiva del Consejo 75/319/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 147 de 9.6.75, EE.13 V.4).

Pero, en la modificación de esta Directiva producida en 1989, la introducción del prospecto en los envases fue declarada obligatoria, salvo en el caso de que toda la información exigida figurara directamente en el recipiente y en los embalajes exteriores⁴⁰.

Con la entrada en vigor de la Directiva 92/27/CEE, se ha producido un gran cambio en la conceptualización del prospecto, exigiéndose que el lenguaje utilizado sea comprensible, así el prospecto debe estar redactado en términos claros y comprensibles para el consumidor⁴¹. Este cambio parte de la característica principal del prospecto: va dirigido al consumidor, al paciente (alejándose por tanto del contenido científico de la Ficha Técnica) y la información que contiene es exclusiva para cada especialidad farmacéutica, será clara y concisa y debe contener como mínimo una serie de datos para una correcta identificación de las especialidades farmacéuticas⁴².

La Directiva 92/27/CEE indica cuáles son los datos mínimos que deben figurar, indicando así mismo el orden en el que, normalmente, deben aparecer⁴³:

a.- para la identificación del medicamento

- denominación del medicamento,
- composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, usando las denominaciones comunes,
- categoría farmacoterapéutica, si existe un término fácilmente comprensible para el paciente,
- nombre y dirección del responsable de la comercialización y, si es diferente del fabricante;

b.- indicaciones terapéuticas⁴⁴,

c.- enumeración de la información útil antes de la toma del medicamento⁴⁵

(40) Cfr. el apartado 2 del artículo 3 de la Directiva del Consejo 89/341/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 142 de 25.5.89) que modifica el último párrafo del artículo 6 de la Directiva 65/65/CEE. Cfr. además, artículo 6 de la Directiva 92/27/CEE; cit. (4).

(41) Granda Vega, E: Nuevos prospectos para nuevos tiempos. El siglo de las luces. Farmacia profesional. 1993; Junio: 5-12.

(42) Cfr. artículo 9 de la Orden M. de 15 de julio de 1982; cit. (26) y el artículo 6 de la Directiva 75/319/CEE; cit. (39).

(43) Cfr. el artículo 7 de la Directiva 92/27/CEE; cit. (4).

(44) El artículo 10 del Proyecto de Real Decreto por el que se aprueban las garantías de identificación e información de los medicamentos de uso humano indica que la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá decidir que ciertas indicaciones terapéuticas no figuren en el prospecto, cuando la difusión de esta información pueda implicar graves inconvenientes para el paciente. Sin embargo, estos datos sí aparecerán en la ficha técnica, junto con la advertencia de esta omisión en el prospecto.

(45) Esta enumeración deberá:

- tener en cuenta la situación de ciertas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas, madres durante la lactancia, ancianos o personas con ciertas patologías específicas),
- mencionar, en su caso, los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas,

- contraindicaciones,
- precauciones de empleo adecuadas,
- interacciones medicamentosas y otras interacciones (por ejemplo, alcohol, tabaco) que puedan afectar a la acción del medicamento,
- advertencias especiales

d.- instrucciones necesarias para una adecuada utilización

- dosis normal y dosis máxima,
- modo y vía de administración⁴⁶,
- frecuencia de administración, precisando, en su caso, el momento en que deba o pueda administrarse el medicamento

y en su caso, y según la naturaleza del producto

- duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitado,
- medidas que deben tomarse en caso de sobredosificación (síntomas, tratamiento de urgencia y antídoto),
- actitud que deba de tomarse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis,
- forma de suspender el tratamiento, cuando la suspensión pueda provocar un síndrome de abstinencia.

e.- descripción de los efectos negativos que puedan observarse, durante el uso normal del medicamento, precisando, al ser posible, su importancia y, en su caso, la medidas que deban de adoptarse; cuando el medicamento sea nuevo el paciente será invitado expresamente a comunicar a su médico o farmacéutico cualquier efecto negativo que no estuviere descrito en el prospecto.

f.- referencia a la fecha de caducidad que figure en el envase, con

- una advertencia para no sobrepasar esta fecha,
- en su caso, la precauciones especiales de conservación,
- en su caso, una advertencia con respecto a ciertos signos visible de deterioro.

- referirse a los excipientes, cuyo conocimiento resulte importante para la utilización segura y eficaz del medicamento.

Así mismo, las autoridades competentes podrán decidir que ciertas indicaciones terapéuticas no figuren en el prospecto, cuando la difusión de esta información pueda implicar graves inconvenientes para el paciente.

(46) En el caso que sea necesario se incluirán símbolos o dibujos destinados a explicar algunos datos de la forma de administración (cfr. el apartado 3 del artículo 7 de la Directiva 92/27/CEE; cit. (4).

g.- cualquier otra información compatible con el resumen de las características del producto, que sea útil para la educación sanitaria y siempre que no presente un carácter publicitario.

Junto con estas previsiones, la Directiva regula, de igual manera, los requisitos mínimos que deben figurar en el cartónaje o en los envases, cuando debido a su tamaño o a la forma farmacéutica que presentan (por ejemplo, ampollas) no se pueda cumplimentar todos los datos que anteriormente hemos citado⁴⁷; teniendo en cuenta, sin embargo, que cuando por cualquier motivo no exista cartónaje, toda la información deberá consignarse en el envase⁴⁸.

Por último, y para completar esta primera regulación, se indica que la información que se adjunta a los medicamentos debe consignarse en el idioma o idiomas oficiales del país en el que se vaya a comercializar dicho medicamento⁴⁹.

2.3.1. Prospectos normalizados de los preparados alérgicos

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios puede establecer textos de inserción obligatoria o bien textos normalizados para especialidades que tengan una composición o características determinadas⁵⁰, este es el caso de las vacunas individualizadas alérgicas y de las vacunas antigripales trivalentes.

La información que ha de incluirse de forma obligatoria en los prospectos de los preparados alérgicos está regulada mediante una Circular de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios⁵¹. Esta Circular modifica el texto, de forma obligatoria, del epígrafe "*precauciones*", en el que se debe incluir unos datos destinados a reducir al mínimo las consecuencias de los accidentes producidos por los tratamientos de hiposensibilización, con extractos alérgicos, en determinados pacientes y para garantizar, en lo posible, las condiciones correctas de administración. Esta administración se debe realizar siempre con la máxima seguridad para el paciente, por lo que sólo se deben aplicar si se disponen de unas determinadas garantías.

La Circular hace una pequeña introducción advirtiendo que debido a las reacciones generales, a veces graves, que se pueden producir (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc...), se deben seguir unas normas para la administración de estos productos.

(47) Cfr. apartado 3 del artículo 3 de la Directiva 92/27/CEE; cit. (4).

(48) Cfr. el artículo 2 de la Directiva 92/27/CEE; cit. (4).

(49) Cfr. el apartado 2 del artículo 4 de la Directiva 92/27/CEE; cit. (4) en el que se admite esta posibilidad siempre que, en todas las lenguas utilizadas figuren las mismas indicaciones. En el mismo sentido, se rige la regulación de la utilización de varias lenguas en el prospecto, tal y como aparece recogido en el artículo 8 de la misma Directiva.

(50) Artículo 6 de la Orden M. de 15 de julio de 1982; cit. (26).

(51) Circular 8/88, de 15 de febrero, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que sustituye a la Circular 27/87, de 28 de octubre, de la misma Dirección General.

Estas normas se reflejan en la inclusión de seis puntos bajo el epígrafe de "precauciones" y que tienen como única finalidad informar, tanto al paciente como al personal sanitario, de las medidas de prevención que se deben tomar, antes de proceder a la administración de estos preparados alérgicos:

- el personal sanitario debe leer atentamente estas normas antes de administrar el extracto,
- el extracto alérgico debe ser administrado siempre bajo supervisión médica,
- los extractos alérgicos sólo deben aplicarse si se disponen de medios inmediatamente accesibles que permitan proceder al tratamiento de un paciente que, eventualmente, sufra una reacción generalizada. Estos medios serán adrenalina por vía subcutánea u otros. Por esto, los tratamientos se realizarán en consultas médicas, Centros de Atención Primaria, Ambulatorios u Hospitales convenientemente dotados. Nunca serán administrados en los domicilios de los pacientes⁵².

- después de la aplicación de todas y cada una de las dosis aplicadas, el paciente permanecerá un mínimo de 30 minutos en el centro donde se le haya administrado,

- se deberá consultar con el médico-prescriptor sobre la conveniencia o no de seguir el tratamiento siempre que aparezca cualquier reacción adversa.

- se indicará la pauta para la correcta administración de la adrenalina. En este sentido la Circular da una pauta orientativa indicando la dosis que se administrará según la edad, así como los intervalos entre dosis. En el caso de que el paciente no reaccionara se aconseja trasladar al paciente en un Servicio de Urgencia Sanitaria.

Por último, se informa que será la Dirección General de Farmacia y Productos sanitarios la encargada de dar la conformidad a los prospectos, esta previsión lo único que hace es recordar las atribuciones que posee esta Dirección⁵³.

2.3.2. Prospectos normalizados de las vacunas antigripales trivalentes

La regulación del prospecto de las vacunas antigripales trivalentes se ha producido recientemente, mediante una Circular de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, en la que se afirma que debido a los continuos avances en la farmacología y la terapéutica se hace necesaria una permanente actualización de los prospectos de las especialidades farmacéuticas⁵⁴.

(52) En la Circular 27/87, de 28 de octubre, explicitaba que en los centros donde se aplicaban debían disponer de métodos de reanimación cardio-respiratoria.

Este apartado debe de ir rodeado de un cuadro, para destacarlo y que se le preste mayor atención.

(53) Como ya hemos citado antes esta atribución viene dada por los artículos 3, 11 y la Disposición Final Primera de la Orden M. de 15 de julio de 1982; cit. (26).

(54) Circular 17/89, de 23 de junio, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios relativa a un prospecto normalizado para las vacunas antigripales trivalentes.

Esta norma establece textos normalizados no sólo para el prospecto de las vacunas antigripales trivalentes, sino también para la ficha técnica, dando los plazos oportunos para la adecuación de los prospectos a la nueva norma.

Junto con estas indicaciones, se expresa que la publicidad y la información, que de estas vacunas se realice por los visitantes médicos, se deberá ajustar a este prospecto y ficha técnica⁵⁵.

La información que se da en el prospecto abarca los puntos generales anteriormente vistos y en cada apartado se da información correcta y completa para garantizar la adecuada utilización de estos productos⁵⁶

- propiedades su fórmula corresponderá a la recomendada anualmente por la Organización Mundial de la Salud, por lo que la validez de la vacuna está condicionada a la vigencia de la fórmula. Igualmente se indicará que la acción protectora comienza a los 8-10 días y que en la mayoría de los vacunados se alcanzan niveles adecuados de protección.

- composición se debe indicar el método de inactivación del virus empleado, así como las cepas empleadas que corresponderán a las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud. De igual manera se tiene que indicar el conservador empleado.

- indicaciones en este apartado hay que indicar a qué grupos de población está especialmente indicada la vacunación.

- posología.

- normas para la correcta administración se debe incluir la leyenda "no administrar por vía endovenosa" y cada laboratorio deberá cumplimentar los datos que sean necesarios.

- contraindicaciones se hará especial referencia a los problemas que puedan plantearse con las personas que son sensibles a las proteínas de huevo, a las proteínas virales y a los demás componentes de la vacuna. Así mismo, se indicará que es conveniente posponer la vacunación, cuando exista una enfermedad respiratoria aguda y/o una manifestación febril.

- precauciones (uso en el embarazo) debido a que en el procedimiento de elaboración de la vacuna se usan antibióticos, se indicará que se debe administrar con cuidado en las personas que sean alérgicas al antibiótico empleado.

Otro dato a señalar es la incompatibilidad existente con la vacuna triple bacteriana (DTP), por lo que es conveniente espaciar ambas administraciones.

Con el resto de vacunas, la administración se podrá realizar simultáneamente siempre que se tenga la precaución de hacerlo en extremidades distintas.

(55) Esta Circular confirma lo expuesto por el artículo 3 de la Orden M. de 15 de mayo de 1980, por la que se desarrolla el R.D. 3451/77, sobre promoción, información y publicidad de los medicamentos y las especialidades farmacéuticas (BOE 16 de junio), respecto al rigor científico y a la veracidad de los datos usados en la promoción de estos productos.

(56) Cfr. anexo I de la Circular 17/89, de 23 de junio, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios relativa a un prospecto normalizado para las vacunas antigripales trivalentes.

Se indicará expresamente que se debe evitar la administración de la vacuna durante el primer trimestre del embarazo.

- incompatibilidades

- interacciones las interacciones más frecuentes son con los corticoesteroides, con los medicamentos inmunosupresores (disminuyendo su acción) y con los preparados de teofilina o los anticoagulantes orales (que pueden ver incrementada su acción).

- efectos secundarios se deben indicar las reacciones más frecuentes que se presenten (enrojecimiento de la piel, reacciones generales, fiebre, etc.), indicando que estos síntomas no revisten gravedad y que desaparecen espontáneamente.

La posibilidad de que existan reacciones de tipo alérgico más grave, también deben aparecer en el prospecto, junto con esta advertencia aparecerá el tratamiento previsto (antihistamínicos, corticosteroides y/o adrenalina).

- intoxicación y tratamiento

- y condiciones de conservación se indicará la temperatura de conservación (entre 2°C y 8°C) y la advertencia de "guárdese en frigorífico y la vacuna no debe congelarse".

2.3.3. Ficha técnica normalizada de las vacunas antigripales trivalentes

El contenido de la ficha técnica de información a los profesionales sanitarios varía sustancialmente respecto al del prospecto, aunque hay algunos datos y apartados que se repiten.

A continuación se expresan los epígrafes con los que cuenta la ficha técnica, pero sólo vamos a hacer hincapié en aquellos epígrafes que no figuran o cuyo contenido es distinto al del prospecto⁵⁷:

- composición en este apartado, destaca que la cantidad del agente conservador "tiomersal", se deba expresar de forma cuantitativa.

- propiedades el texto será redactado por cada fabricante y será posteriormente revisado y aprobado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y contará al menos con los siguientes puntos

- recomendación de vacunación anual,
- recomendación como época más apropiada para la vacunación los meses de septiembre y octubre,
- destacar que la acción protectora de la vacuna se inicia a los 8-10 días de su administración y que su acción persiste durante unos doce meses aproximadamente,
- los porcentajes de protección con la vacuna.

- indicaciones.

- posología

- normas para la correcta administración.

(57) Cfr anexo II de la Circular 17/89, de 23 de junio, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios relativa a un prospecto normalizado para las vacunas antigripales trivalentes.

- contraindicaciones se deberá recomendar efectuar un test mediante inyección intradérmica con la vacuna diluida, siempre que se crea que existe predisposición alérgica o de hipersensibilidad. No se procederá a la vacunación si se observa que la reacción es mayor a 5 mm.

- precauciones además de las indicadas en el prospecto, en la ficha técnica aparecerá cual es el tiempo que se debe dejar entre la vacunación con este tipo de vacuna y la vacunación con la DTP, y la advertencia que no se debe administrar a niños menores de seis meses, ya que no tienen desarrollado aún su sistema inmunológico.

- incompatibilidades.

- interacciones medicamentosas se enumeran de forma más detallada los problemas que pueden surgir si existe superposición de terapias. Junto a las interacciones con agentes inmunosupresores, teofilina y anticoagulantes, debe indicarse los efectos que se pueden producir con el resto de las vacunas y con la fenitoína (incremento de las crisis epilépticas).

- efectos secundarios.

- intoxicación.

- condiciones de conservación.

2.4. INFORMACIÓN OBLIGATORIA PARA LAS VACUNAS INDIVIDUALIZADAS

Las vacunas individualizadas, ya sean antialérgicas, bacterianas o autovacunas, obedecen siempre a una prescripción médica para un paciente determinado⁵⁸, de aquí que a su material de acondicionamiento haya que introducirle unos datos supletorios para identificar correctamente⁵⁹:

- al prescriptor,
- al paciente,
- la composición cuantitativa de la preparación,
- la vía de administración,
- el número de referencia de fabricación,
- la fecha de caducidad y el nombre de la entidad fabricante.

Por otro lado, en el Anexo II del mismo Decreto indica que en el caso de las vacunas antialérgicas individualizadas y siempre que sea técnicamente posible debe aparecer⁶⁰:

- el nombre y composición del preparado,
- la vía de administración,
- el nombre del enfermo al que va destinado,
- el nombre y la dirección del laboratorio preparador,
- la fecha de caducidad,
- el médico prescriptor,
- la Oficina de Farmacia dispensadora y,
- la clave de identificación o número de referencia del laboratorio.

(58) Cfr. el apartado 1 del artículo 8 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (34).

(59) Cfr. el apartado 6 del artículo 8 del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (34).

(60) Artículo 5 del anexo II del R.D. 288/91, de 8 de marzo; cit. (34).

Como vemos, se produce una repetición de lo ya dicho en el articulado, pero el hecho de que aparezca, dentro de un anexo dedicado a Normas de Correcta Fabricación y Control de Calidad de alérgenos y vacunas antialérgicas individualizadas, nos puede dar la idea de lo importante que es esta información en estos productos debido a sus implicaciones y a las posibles complicaciones posteriores que pueden existir.

2.4.1. Información al personal sanitario

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios en 1987, aprueba otra Circular⁶¹, dirigida a los profesionales sanitarios, con unas recomendaciones, debido a los problemas suscitados por el empleo de este tipo de vacunas, sobre todo algunas reacciones cardio-respiratorias que pueden llegar a ser de extrema gravedad.

Estas recomendaciones repiten algunas de las que aparecen en el prospecto de los extractos alérgicos como que el tratamiento nunca se administre en los domicilios de los pacientes, sino en aquellos Centros que dispongan de los medios adecuados de reanimación, ya sea cardio-respiratorio o por administración de adrenalina por vía subcutánea, y que el paciente permanezca un mínimo de 30 minutos en el Centro donde se le haya aplicado el extracto.

3. APORTACIONES DE LA FARMACOPEA EUROPEA

La Farmacopea Europea da también orientaciones sobre el etiquetado de los medicamentos inmunológicos, en particular de los inmunoseros y de las vacunas, estas orientaciones, lógicamente, están supeditadas a las legislaciones nacionales así como a las convenciones internacionales⁶².

3.1. INMUNOSUEROS

Los datos que recoge la monografía referente a las generalidades de los inmunoseros, son los siguientes⁶³:

a.- la etiqueta del recipiente y el cartón exterior deben especificar:

- nombre de la preparación;
- el número de unidades internacionales por mililitro, cuando hayan sido definidas;
- el número del lote u otra referencia;
- la vía de administración;
- las condiciones de conservación y
- la fecha de caducidad, excepto en aquellos en envase unitario de 1 mililitro o menos. En

estos casos la fecha de caducidad puede omitirse de la etiqueta del recipiente, siempre que aparezca

(61) Circular 29/87, de 28 de octubre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios relativa a información sobre la administración de productos alérgicos.

(62) Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios: Farmacopea Europea (F.Eur). 2ª Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo., 5 volúmenes, Madrid, 1988. Monografía N.º 84.

(63) Cfr. la Monografía n.º 84. de la F.Eur. 2ª Edición; cit. (62).

en el cartónaje y se indique claramente que el recipiente debe mantenerse dentro del cartónaje hasta el momento de su uso.

b.- además, la etiqueta del cartónaje debe indicar

- el nombre de la especie animal a partir del cual se obtuvo;
- el nombre y la cantidad de cualquier conservante antimicrobiano o sustancia añadida al inmmunosuero;
- nombre de cualquier componente que puede causar reacciones adversas y cualquier contraindicación del inmmunosuero;
- para los inmmunosueros liofilizados nombre o composición y el volumen de líquido que hay que añadir para prepararlos e indicar que el inmmunosuero debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución y;
- nombre y dirección del fabricante.

3.2. VACUNAS

La monografía referente a las generalidades de los vacunas indica cuales son los datos que debe aparecer en su etiquetado⁶⁴:

a.- la etiqueta del recipiente y el cartónaje deben especificar

- nombre de la preparación;
- el número del lote u otra referencia;
- dosis recomendada para humanos y la vía de administración;
- las condiciones de conservación y
- la fecha de caducidad, excepto en aquellos en envase unitario de 1 mililitro o menos. En estos casos la fecha de caducidad puede omitirse de la etiqueta del recipiente, siempre que aparezca en el cartónaje y se indique claramente que el recipiente debe mantenerse dentro del cartónaje hasta el momento de su uso.

b.- además, la etiqueta del cartónaje debe indicar

- el nombre y la cantidad de cualquier conservador antimicrobiano o sustancia añadida a la vacuna;
- nombre de cualquier componente que puede causar reacciones adversas y cualquier contraindicación de la vacuna, a menos que la información más relevante aparezca en un prospecto introducido en el cartónaje;

(64) Cfr. Monografía n° 153. F.Eur. 2ª Edición; cit. (62).

- para las vacunas liofilizadas nombre o composición y el volumen de líquido que hay que añadir para prepararlas e indicar que la vacuna debe utilizarse inmediatamente después de dicha preparación y;

- nombre y dirección del fabricante.

4. PUBLICIDAD. CAMPAÑAS DE VACUNACIÓN

4.1. PUBLICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

La publicidad de los medicamentos es un tema que está muy relacionado con los apartados anteriores, en el que nos referíamos al etiquetado y a la información, por esta razón suele ir regulada por las mismas normas.

Antes de continuar con esta cuestión, debemos definir el término de publicidad de medicamentos, para distinguirlo de otro similar, ya usado, el de la información que sobre los medicamentos se da a los profesionales sanitarios.

Por publicidad de medicamentos se entiende toda la divulgación que de los mismos se haga dirigida al público en general⁶⁵ y que requerirá su calificación especial así como una autorización previa por la Autoridad sanitaria⁶⁶. Mientras que por información se entiende la difusión de información científica y económica que de éstos se haga y que esté dirigida a los facultativos médicos y odontólogos en ejercicio clínico y a los farmacéuticos de oficina de farmacia, de la distribución farmacéutica y de los centros hospitalarios⁶⁷. Sin embargo, esta diferenciación no viene recogida en la Ley General de Sanidad, que introduce, de forma ambigua, la expresión de publicidad dirigida a los profesionales⁶⁸.

En 1988, la Ley General de Publicidad recoge la necesidad de que los productos estupefacientes⁶⁹, psicotropos y medicamentos destinados al consumo de personas y animales, sólo puedan ser objeto de publicidad en los casos, forma y condiciones establecidos en las normas especiales que los regulen⁷⁰, debido a las implicaciones que para la salud pública puede tener el consumo, excesivo o no, de los medicamentos sin el debido control facultativo.

(65) Cfr. el artículo 9 del R.D. 3451/77, de 1 de diciembre, sobre promoción, información, información y publicidad de los medicamentos y especialidades farmacéuticas (BOE 24 de enero de 1978).

(66) Cfr. el apartado 2 del artículo 102 de la Ley 14/86, de 25 de abril, General de Sanidad, (BOE 29 de abril).

(67) Cfr. el artículo 4 del R.D. 3451/77, de 1 de diciembre; cit. (65).

(68) Cfr. el apartado 1 del artículo 102 de la Ley General de Sanidad; cit. (66).

(69) Cfr. el apartado 1 del artículo 18 de la Ley 17/1967, de 8 de abril, sobre actualización de normas vigentes en materia de estupefacientes (BOE 11 de abril), donde se indica que: "*La publicidad y propaganda de los estupefacientes, incluidos en la lista I, están prohibidas*".

(70) Cfr. el apartado 4 del artículo 8 de la Ley 14/88, de 11 de noviembre, General de Publicidad (BOE 15 de noviembre).

Las bases para una regulación de la publicidad de los medicamentos se hallan recogidas en la Ley General de Defensa de los Consumidores y Usuarios, ya citada con anterioridad, y en la Ley del Medicamento (en la Ley de Publicidad antes citada sólo se indica la necesidad de una regulación específica sin indicar más detalles), en donde se prohíbe de forma expresa la publicidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales⁷¹, sin embargo, para las especialidades farmacéuticas reconoce que pueden ser objeto de ella, si bien deben cumplir unos requisitos de los que hablaremos posteriormente.

En toda esta normativa existente, observamos que para que se pueda realizar la publicidad de un medicamento, siempre debe existir la **autorización previa por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo**. Esta intervención de la Administración sanitaria se realiza sin duda por el mandato constitucional de hacer efectivo el derecho a la protección de la salud⁷², de aquí que se realice un control de la publicidad y propaganda comerciales y que se necesite una autorización expresa para que la información dada se ajuste a criterios de veracidad.

Sin embargo, la intervención administrativa puede convertir este control en una censura previa que vulneraría otro derecho fundamental recogido también en nuestra Constitución⁷³; de aquí que al no existir unos límites bien definidos, sea necesario que la normativa que regule la publicidad indique de modo claro y preciso cuales son los límites de este control. Como ya veremos la Ley del Medicamento admite la posibilidad de que las Administraciones sanitarias puedan limitar, condicionar o prohibir la publicidad de las especialidades farmacéuticas, por razones de salud pública o de la seguridad de las personas⁷⁴, pero no señala a qué administración corresponde tomar esta decisión y por lo tanto, debemos tener también en cuenta que las razones de salud pública o de seguridad para las personas no son lo suficientemente específicas y pueden permitir el uso indebido de esta previsión.

Hemos comentado que de algunas especialidades se pueden realizar campañas publicitarias, sin embargo esta posibilidad siempre es restrictiva y para que se produzca las especialidades deben cumplir los siguientes requisitos⁷⁵:

- a.- no se destinen a la prevención o curación de patologías que requieran diagnóstico o prescripción facultativa, así como a aquellas patologías que determine el Ministerio de Sanidad y Consumo,
- b.- estén destinadas a la prevención, alivio o tratamiento de enfermedades menores,
- c.- se formulen con las sustancias medicinales expresamente establecidas por el Ministerio de Sanidad y Consumo en una lista positiva, la cual será actualizada periódicamente,

(71) Cfr. el apartado 2.c del artículo 7 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(72) Cfr. el apartado 1 del artículo 43 de la Constitución Española.

(73) Cfr. el artículo 20 de la Constitución española.

(74) Cfr. el artículo 39 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(75) Cfr. el apartado 5 del artículo 31 de la Ley del Medicamento; cit. (1) y el apartado 2 del artículos 5 y el artículo 10 del R.D. 3451/77, de 1 de diciembre; cit. (65).

d.- hayan demostrado, con amplia experiencia ser seguras y eficaces para la indicación terapéutica correspondiente,

e.- en su aplicación no podrá hacerse uso de la vía parenteral o de cualquier otra vía inyectable,

f.- la sujeción a las condiciones y criterios publicitarios en la autorización correspondiente por el Ministerio de Sanidad y Consumo respecto de cada especialidad farmacéutica.

Para que se autorice la solicitud, además de que la especialidad cumpla los requisitos antes mencionados, los mensajes publicitarios tienen que reunir unas condiciones generales también recogidas en la misma Ley, entre ellas se puede destacar la de contener los datos identificativos y recomendaciones que se determinen por el Ministerio de Sanidad y Consumo **para promover su utilización racional, evitar su abuso y prevenir los riesgos derivados de la utilización normal de los mismos**⁷⁶.

En el mismo sentido las Administraciones sanitarias por razones de salud pública o de seguridad de las personas, podrán limitar, condicionar o prohibir la publicidad de los medicamentos⁷⁷. Pero, las atribuciones de las Administraciones públicas sanitarias no se limitan solamente a la autorización, denegación o prohibición de la publicidad de las especialidades farmacéuticas, sino que va más allá, debiendo ejercer un control sobre la publicidad y la propaganda comerciales para que se ajusten a criterios de veracidad en lo que atañe a la salud y para limitar todo aquello que pueda constituir un perjuicio para la misma⁷⁸.

4.2. PUBLICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

Los medicamentos inmunológicos pertenecen al grupo de especialidades farmacéuticas que requieren prescripción facultativa, ya que van destinados a patologías que necesitan un diagnóstico preciso y un mal uso de ellas puede provocar riesgos directos en la salud de las personas.

Debido a estas premisas no se deberían realizar campañas publicitarias que fomentaran su consumo, como ocurre con determinadas vacunas. Sin embargo, y a pesar de este principio general, las Administraciones públicas e incluso, algunas instituciones privadas, han realizado campañas publicitarias fomentando la vacunación, animando a la población a que hagan un buen uso de ellas y promoviendo su consumo.

Es de resaltar que no existe en la legislación española, ninguna referencia explícita en la que se indique la excepcionalidad de las normas sobre publicidad y promoción para algunas vacunas a la hora de la realización de campañas públicas de vacunación.

En este sentido la Directiva 92/28/CEE relativa a la publicidad de los medicamentos de uso humano en la que sí se recoge esta peculiaridad de las campañas oficiales de vacunación, indicando que a éstas no le

(76) Cfr. el apartado 6 del artículo 31 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(77) Cfr. el apartado 9 del artículo 31 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(78) Cfr. el artículo 27 de la Ley General de Sanidad, cit. (66).

serán de aplicación las prohibiciones y limitaciones existentes en materia de publicidad para el resto de los medicamentos de uso humano⁷⁹.

Es de suponer que tras la transposición de la Directiva al Derecho farmacéutico español, sí se recoja esta excepcionalidad, cubriéndose de esta forma la laguna existente en nuestro Derecho.

A pesar de lo anteriormente dicho, podemos encontrar una justificación, indirecta, de estos programas en la propia Ley del Medicamento en la que se afirma que "*las Administraciones públicas sanitarias realizar programas de educación sanitaria sobre el medicamento dirigidos al público en general*"⁸⁰.

Esta justificación es válida, siempre y cuando entendamos que al favorecer el consumo de unas determinadas vacunas se está realizando una medida preventiva para que la población no adquiera enfermedades, esta afirmación se ampara en el hecho de que con las campañas se realiza una "*tutela efectiva sobre la salud pública*", tal y como recoge nuestra Constitución⁸¹, por lo que podemos afirmar que la acción preventiva de las vacunas hacia la población, sobre todo infantil, justifica plenamente la realización de estas campañas.

(79) Cfr. el artículo 4 de la Directiva 92/28/CEE, de 31 de marzo, relativa a la publicidad de los medicamentos para su uso humano (DOCE L 113, de 30.4.92).

(80) Cfr. el apartado 5 del artículo 85 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(81) Cfr. el apartado 2 del artículo 43 de la Constitución Española.

B. POLITICA ADMINISTRATIVA Y VACUNACION.

I. PLANES DE INMUNIZACIÓN

Las vacunaciones han desarrollado un papel muy importante en el brusco descenso que se ha experimentado en la mortalidad y morbilidad de las enfermedades infecciosas⁸², y así ha quedado demostrado con la erradicación de la viruela en 1979, justo 183 años después de que Jenner obtuviera la primera vacuna eficaz.

Esta alta eficacia de las vacunas (la protección conferida por los toxoides tetánico y diftérico es cercana al 100 por ciento), junto con su bajo coste relativo ha hecho que los países establezcan programas o planes de inmunización para intentar que el mayor número posible de población, sobre todo infantil, sea inmunizada de forma activa contra las enfermedades infecciosas que, las autoridades sanitarias establezcan según la política sanitaria que hayan planificado⁸³. Es más muchas enfermedades infecciosas de interés actual en salud pública (sarampión, rubéola congénita, hepatitis,...) no disponen de un tratamiento específico para su curación, pero pueden ser prevenidas eficazmente mediante la vacunación.

Los planes de inmunización se plasman en un calendario de vacunaciones que pretende establecer un orden cronológico a las distintas inoculaciones para lograr una buena inmunización del niño frente a las distintas enfermedades infecciosas.

La validez y eficacia de estos planes se encuentra sobradamente demostrada, tanto en los países en desarrollo como en los industrializados, siendo además la prueba más concluyente de la eficacia de la medicina preventiva. Los datos disponibles demuestran que los programas de inmunización han mejorado considerablemente la salud de los países en desarrollo y por otro lado, las relaciones costo-beneficio son invariablemente favorables. Estas acciones se consiguen a un bajo precio ya que el coste de las vacunas representa sólo el 10 por ciento de los gastos totales de los planes⁸⁴.

(82) En la actualidad la viruela está erradicada en todo el mundo, la difteria y la poliomielitis son enfermedades controladas en los países desarrollados y la incidencia del tétanos y de la tos ferina han alcanzado cotas muy bajas. Cfr. Salleras i Sanmartin, LL y De la Puente i Martorell, LL: Fundamentos e importancia de las vacunaciones. Jano Med Human, 1987; nov.: 30-32.

(83) Cfr. Navarro Muros, IM; Acosta Robles, AL; Cabezas López, MD y Valverde, JL: Política administrativa en materia de inmunización. Jano Med Human, 1993; 45 (1047): 39-41.

(84) International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA). The biological industry and world health. Geneva, Switzerland. 1985.

El desarrollo de vacunas seguras y eficaces y su administración de forma sistemática a toda la población infantil, mediante la implantación de calendarios de vacunación, ha ejercido una profunda influencia en la medicina preventiva sobre todo en los últimos cuarenta años⁸⁵.

Estos calendarios de vacunación que se diseñan para aplicar los planes de inmunización deben cumplir los siguientes requisitos para que su aplicación dé resultados eficaces⁸⁶:

- estar adaptados a las necesidades y características de la población, de forma que el orden de aplicación esté en relación con la epidemiología de las enfermedades infecciosas de la zona, así como de los recursos (humanos, materiales y económicos) necesarios y disponibles para la ejecución del programa,
- lo más simplificados posible, que reduzcan al máximo el número de aplicaciones y consultas al facultativo, mediante el uso de vacunas combinadas y vacunaciones simultáneas,
- que presenten un mínimo de riesgos y desventajas y un coste poco elevado y
- que faciliten el registro y control estadístico de las vacunaciones realizadas.

Paralelamente al programa de vacunaciones se debe organizar un sistema eficaz de vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas contra las que se está actuando, sin lo cual será muy difícil, por no decir imposible evaluar los resultados (efectividad y eficiencia) del programa.

La causa por la que no se incluye una determinada vacuna en el programa vacunal de un Estado puede deberse a numerosas razones entre las que se pueden destacar la escasa prevalencia de la infección y las dificultades técnicas que la industria especializada haya encontrado en resolver la producción adecuada de la vacuna⁸⁷.

En la actualidad se dispone de más de veinte vacunas para la aplicación de forma sistemática (programas de vacunaciones) o no sistemática (indicación individual) en la prevención de muchas de las enfermedades transmisibles de interés en la salud pública actual.

2. POLÍTICA SANITARIA-ADMINISTRATIVA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

La política sanitaria de la atención primaria de salud seguida por la Organización Mundial de la Salud posee un componente esencial: la lucha contra las enfermedades transmisibles y para combatir las se usa como medida fundamental la prevención, para proceder a su posterior erradicación.

En los países del tercer mundo o en vías de desarrollo mueren cada año más de cinco millones de niños víctimas de las siguientes enfermedades la difteria, el sarampión, la tosferina, la poliomielitis, el tétanos y la

(85) Salleras i Sanmartin, LL y De la Puente i Martorell, LL: Fundamentos e importancia de las vacunaciones; cit. (82).

(86) Modificado de Pumarola, A; Rodríguez Torres, A; García-Rodríguez, JA y Piédrola-Angulo, G Microbiología y Parasitología Clínicas. 2ª Ed. Barcelona, 1987.

(87) Castilla Cortázar, T; Martín Castilla, L y Martín Hernández, D: Vacunaciones no incluidas en el calendario vacunal español. Actualizaciones en Puericultura. Sociedad Española de Puericultura. 1989, p. 349.

tuberculosis. Se da, además la triste coincidencia de que estas enfermedades se pueden prevenir mediante una correcta inmunización activa⁸⁸.

Esta realidad hizo que la Organización Mundial de la Salud pusiera en marcha varios programas destinados a combatir enfermedades infecciosas, entre éstos destacan:

- Programa Ampliado de Inmunización
- Programa Mundial a plazo medio sobre medicamentos y vacunas esenciales y
- Programa sobre investigación y desarrollo en materia de vacunaciones infantiles.

2.1. PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIÓN (PAI)

En el año 1973, la Organización Mundial de la Salud puso en marcha el Programa Ampliado de Inmunización (PAI), para que todos los niños del mundo estén inmunizados contra las seis enfermedades citadas (difteria, sarampión, tosferina, poliomielitis, tétanos y tuberculosis), cuando lleguen a la edad de susceptibilidad máxima para cada una de ellas. Aunque muy diferente en sus objetivos, alcance y organización, este Programa es el sucesor lógico del programa de erradicación de la viruela⁸⁹ y, aspira, al mismo tiempo, reducir la morbilidad y la mortalidad infantil causadas por otras enfermedades comunes contra las cuales existen vacunas inocuas y eficaces⁹⁰.

Para conseguir estos objetivos la Organización Mundial de la Salud se asoció a la UNICEF que se ha mostrado singularmente eficaz en la tarea de movilizar apoyo político y financiero a favor de este Programa⁹¹.

En la actualidad noventa países de todas las regiones del mundo toman parte en este Programa, pero hay que tener en cuenta que para que sea efectivo, ha de llevarse a cabo de manera permanente en cada país y no puede basarse en campañas a corto plazo. Debido a estos aspectos, la realización de este Programa, en los distintos Estados, se hará basándose en un profundo y exhaustivo conocimiento de las necesidades de la comunidad, incluyendo evaluaciones periódicas de los éxitos y los fracasos conseguidos; teniendo siempre en cuenta que la meta a conseguir es la integración de los servicios de inmunización en el conjunto de la Atención Primaria de Salud⁹².

(88) La inmunización salva vidas humanas. Crónica de la OMS, 1979; 33: 144-146.

(89) Programa Ampliado de Inmunización. Crónica de la Organización Mundial de la Salud 1977; 31: 239-240.

(90) Programa Ampliado de Inmunización de la Organización Mundial de la Salud. Crónica de la Organización Mundial de la Salud, 1979; 33: 436.

(91) Cfr. Valtueña, JA: Suiza. Programa Ampliado de Inmunización. Jano Med Human, 1987; nov.: 25-26.

(92) La Atención Primaria se define como "la asistencia sanitaria esencial basada en los métodos y tecnología, prácticas científicas fundadas y socialmente aceptables, puestas al alcance de todos los individuos y familias de la comunidad mediante su plena participación y a un coste que la comunidad pueda soportar, en todas y cada una de las etapas de su desarrollo, con un espíritu de autorresponsabilidad y autodeterminación". Organización Mundial de la Salud, Estrategia Mundial de Salud para Todos en el año 2000. Serie "Salud para todos" n° 3, Ginebra, n° 3.

En este sentido, los objetivos a medio plazo que el Programa pretende conseguir son los siguientes⁹³:

- formulación de planes de inmunización regionales y nacionales,
- formación a escala mundial y regional del personal nacional e internacional necesario para la planificación y ejecución del programa,
- financiación externa, con fondos bilaterales y multilaterales, de las actividades del programa que se desarrollan a los distintos niveles (mundial, regional y nacional), en colaboración con los Estados miembros de la Organización Mundial de la Salud, las oficinas regionales y otros organismos de las Naciones Unidas o donantes,
- organización de sistemas nacionales, regionales y mundiales de información sobre gestión para evaluar los progresos,
- realización de investigaciones básicas y aplicadas, con la finalidad de aumentar la eficiencia y la eficacia de las estrategias recomendadas; mejorar la inocuidad, actividad, estabilidad, producción y administración de las vacunas pertinentes; mejorar y perfeccionar el equipo necesario para la ejecución del programa, procurando incluso reducir su coste y hacer posible su fabricación en los países en desarrollo,
- realización de investigaciones encaminadas a promover la utilización, en cada país, de técnicas apropiadas, eficaces y efectivas para la lucha contra las enfermedades así como la inspección de la calidad de las vacunas, su producción y distribución y,
- promoción de la inmunización como elemento de los servicios sanitarios completos que se prestan a la población.

Sin embargo, para que el Plan Ampliado de Inmunización sea efectivo es necesario que a nivel nacional los Gobiernos establezcan objetivos cuantificables y prevean la ampliación escalonada de las actividades durante varios años, de la formación inicial y de los cursos de actualización para el personal sanitario que vaya a intervenir en los Programas⁹⁴.

El programa que esperaba lograr la consecución de sus fines para el pasado año 1990, ha sido prorrogado hasta el año 2000, después de su adecuación a la nueva realidad sanitaria y necesidades de cada Estado. Esta adecuación se ha producido gracias al intercambio de los conocimientos obtenidos y de las experiencias e información por parte de los distintos países.

A pesar de todo este Programa no ha dado todos los frutos que se pretendían debido a los obstáculos que la Organización Mundial de la Salud se ha encontrado en los distintos países. Estos obstáculos que impiden que la cobertura de la inmunización sea mas amplia, son los siguientes: la insuficiencia de la infraestructura, la falta de recursos y, en algunos casos, la falta de voluntad política por parte de los Gobiernos implicados⁹⁵.

(93) La inmunización salva vidas humanas; cit. (88).

(94) *Ibid.*

(95) International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA). The biological industry and world health; cit. (84).

En este mismo campo, y como apoyo a los programas de vacunación internacionales, la Organización Mundial de la Salud ha creado un procedimiento para evaluar la aceptabilidad de las vacunas propuestas a los organismos de las Naciones Unidas para su empleo en los programas de inmunización, ya que las vacunas para poder ser aplicables efectivamente en el marco de los países en desarrollo, deben poseer una serie de aspectos técnicos obvios, como son la resistencia al calor, caducidad o rentabilidad. Mediante el uso de estos protocolos la Organización Mundial de la Salud garantiza que las vacunas que se van a usar poseen unos niveles adecuados de calidad, seguridad y eficacia⁹⁶.

2.1.1 Adaptaciones del Programa Ampliado de Inmunización

En los países desarrollados, la situación es bastante distinta, aunque debemos tener también en cuenta que en estos países el calendario de vacunaciones varía mucho de unos a otros y que se encuentra sujeto a diversas modificaciones periódicas dependiendo de algunos de los factores que antes comentados, como puede ser la incidencia de las enfermedades infecciosas, la eficacia de las vacunas disponibles, los avances científicos que se producen en las vacunas e incluso las disponibilidades presupuestarias de cada país y momento.

La Organización Mundial de la Salud adecua el Programa Ampliado de Inmunización a las necesidades de estas regiones donde las enfermedades son menos frecuentes, debido a su mejor situación sanitaria.

En Europa debido a sus características especiales, el Programa Ampliado de Inmunización sufre algunas modificaciones. En la II Conferencia sobre Políticas de Inmunización en Europa⁹⁷ se aprueban estas reformas y así, se sustituye la vacuna contra la tuberculosis por la de la rubéola congénita, y se incluyen otras vacunas que no aparecen en el Programa ordinario como son la tosferina, la gripe, la hepatitis B y la vacuna antineumocócica. Sobre estas enfermedades no se fijan los objetivos a cumplir ya que dependen de cada país, que los designarán en función de los varios parámetros entre los que la propia Organización Mundial de la Salud destaca

- situación epidemiológica,
- recursos disponibles.

Igualmente se marcaron los objetivos que, sobre la cobertura vacunal frente a unas determinadas enfermedades, se deben cumplir antes de 1990 y que son los que se muestran en el siguiente cuadro:

(96) Cfr. Organización Mundial de la Salud: Comité de Expertos de la OMS en Patrones biológicos. 39º Informe. Serie de Informes Técnicos 786. Ginebra, 1989, p. 39.

(97) Karlovy Vary (Chescolovaquia). Celebrada del 10 al 12 de diciembre de 1984.

COBERTURA VACUNAL				
ENFERMEDADES	%	EDAD	FECHA	FECHA DE ELIMINACION
SARAMPION	95	2 años	1990	1990-95
POLIOMIELITIS	90	2 años	1990	1990
DIFTERIA	90 AL 100	2 años	1990	1990
TETANOS NEONATAL	90	MEF (1)	1988	1990
TETANOS NO NEONATAL	95	2 años	1988	-----
RUBEOLA CONGENITA	95	6 años	1995	1990
	100	MEF (2)	1999	

(1) Mujeres en edad fértil pregestantes y gestantes.

(2) Mujeres en edad fértil pregestantes.

2.2. PROGRAMA MUNDIAL A PLAZO MEDIO SOBRE MEDICAMENTOS Y VACUNAS ESENCIALES

Este Programa se encuentra incluido dentro del Octavo Programa General de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud cuyo principal objetivo es fomentar y apoyar el uso, desarrollo y la adaptación de técnicas de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación y la utilización adecuada de los medicamentos, teniendo debidamente en cuenta los sistemas e instituciones de cada país. Dentro de este Programa General se encuentra el Programa Mundial de medicamentos y vacunas esenciales que posee un objetivo específico: prestar ayuda a los Estados miembros para que consigan un suministro regular de cierto número de medicamentos y vacunas esenciales⁹⁸ inocuos, eficaces y de calidad aceptable al menor costo posible, debido fundamentalmente a que en la actualidad, algunos países en vías de desarrollo no tienen acceso a estos medicamentos esenciales⁹⁹.

Con este Programa se quiere pues, asociar las prioridades farmacéuticas y las de orden sanitario, para encaminar los recursos financieros existentes hacia los medicamentos y vacunas que realmente necesitan los

(98) Esta denominación se da a los medicamentos y vacunas basados en su importancia primordial y su condición de fundamentales, indispensables y necesarios para satisfacer las necesidades sanitarias de la población, seleccionados por el Comité de Expertos designado por la OMS. En la actualidad la lista modelo consta de unos 250 medicamentos y vacunas esenciales que puede proporcionar a los países una base para determinar sus prioridades y realizar su propia selección.

(99) Organización Mundial de la Salud. Programa mundial a plazo medio sobre medicamentos y vacunas esenciales. Octavo Programa General de Trabajo para el período 1990-1995. Programa 12.2 (doc. EDV/MTP/88.1 de 1 de febrero de 1988).

Estados, e implica un proceso permanente de selección de productos y el cambio de las prioridades en materia de acción sanitaria dependiendo de las condiciones epidemiológicas existentes.

Para ser eficaz, las políticas farmacéuticas y de estrategia sanitaria deben reflejar las realidades existentes en cada país en lo referente al suministro y utilización de los productos farmacéuticos. En la actualidad más de 40 países en desarrollo están realizando grandes esfuerzos para aplicar programas basados en esta filosofía, aunque el orden de prioridades y los criterios varían de un país a otro teniendo en cuenta sus situaciones socioeconómicas.

Este Programa posee dos metas específicas: formulación de políticas farmacéuticas nacionales y suministro de medicamentos esenciales; y se realizará en dos periodos¹⁰⁰:

a) 1988-1990: En este período los países deberían haber formulado sus políticas nacionales farmacéuticas basadas en los principios inherentes a los medicamentos y vacunas esenciales.

b) 1990-1995: Para finales de este período se habrá informado completamente a todos los países acerca del concepto y de las ventajas de este Programa y al par habrán conseguido en el plano de la atención primaria de salud, un suministro regular de medicamentos y vacunas esenciales eficaces y a un precio asequible, más concretamente el 80 por ciento de la población dispondrá de al menos veinte medicamentos esenciales sin necesidad de viajar más de una hora para obtenerlos¹⁰¹.

Para conseguir estos fines se utilizarán los procedimientos de trabajo habituales en estos tipos de programas y que se pueden resumir en los siguientes diez puntos:

- promoción de las políticas farmacéuticas nacionales por parte de la Organización mundial de la Salud,
- existencia de unos principios rectores que sirvan para la formulación de estas políticas y como consecuencia
- formulación de políticas farmacéuticas nacionales,
- formación de profesionales sanitarios,
- adquisición de los medicamentos más apropiados,
- establecimiento de sistemas de garantía de la calidad,
- aumento de los recursos financieros a largo plazo,
- coordinación entre las Organizaciones No Gubernamentales y la Industria farmacéutica,
- cooperación técnica entre los países en vías de desarrollo con vistas a optimizar el uso de los recursos nacionales y realizar economías de escala e
- investigación operativa sobre aspectos que permitan mejorar los resultados y la eficacia del programa y reducir el conjunto de los gastos de salud.

2.3. PROGRAMA SOBRE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN MATERIA DE VACUNACIONES INFANTILES.

(100) *Ibid.*

(101) Al menos 50 países deben haber conseguido estos objetivos antes de 1990 y otros 20 lo conseguirán después de 1995.

El último Programa al que vamos a hacer referencia fue aprobado por la 44ª Asamblea Mundial de la Salud, y con él se pretende salvar cada año de seis a ocho millones de vidas durante el decenio de 1990, favoreciendo el desarrollo de vacunas esenciales nuevas o mejoradas contra las enfermedades infecciosas de la infancia que permitan¹⁰²:

- reducir los costos unitarios,
- disminuir las tasas de abandono,
- aumentar la termoestabilidad y la eficacia,
- simplificar las pautas de administración, de tal forma que sólo se necesiten una o dos dosis,
- que su administración se pueda realizar a una edad más temprana y,
- que puedan combinarse de maneras nuevas

Las principales vacunas que se encuentran incluidas dentro de este Programa son: vacunas contra las meningitis bacterianas, las infecciones respiratorias agudas, las enfermedades diarreicas, la hepatitis vírica, el dengue y la tuberculosis.

Para conseguir estos objetivos se insta a los Estados miembros a que acrecienten su apoyo a las investigaciones sobre vacunas, a que apoyen la vigilancia de las enfermedades y seguimiento de la cobertura de inmunización y el establecimiento de lazos internacionales de colaboración a fin de reforzar la capacidad de los países para desarrollar, producir y evaluar nuevas vacunas.

3. ACTUACIONES DE LA COMUNIDAD EUROPEA

En este marco, es necesario hacer una mención especial a las actuaciones que en materia de inmunización ha llevado a cabo la Comunidad Europea.

Los problemas de salud pública que se pueden plantear en el territorio de la Comunidad Europea pueden agravarse debido a la permeabilidad de sus fronteras interiores: en efecto, esta permeabilidad supone un aumento en el riesgo de la transmisión de enfermedades y epidemias.

Este aumento en la circulación de personas debe conllevar, por lo tanto, medidas preventivas destinadas a lograr dos objetivos, de una parte el control sanitario de las enfermedades transmisibles, y por otra la erradicación de las mismas.

En este sentido, debemos destacar la Resolución del Consejo de la Comunidad Europea y de los Ministros de Sanidad de los Estados miembros sobre el control y vigilancia de las enfermedades transmisibles en el que se invita a la Comisión a "*que analice, especialmente en relación con el desarrollo del mercado*

(102) Organización Mundial de la Salud. Man. Res., Vol III (2ª Ed), 1.16.1. Undécima sesión plenaria, 13 de mayo de 1991 - Comisión A, primer informe.

interior y la movilidad de las personas, las disposiciones existentes de cooperación entre los Estados miembros en el ámbito de la vigilancia y del control de las enfermedades transmisibles"¹⁰³.

En la misma resolución el Consejo pide a la Comisión que le informe antes del 31 de diciembre de 1993, de los siguientes aspectos:

- redes existentes para la vigilancia y control de las enfermedades transmisibles,
- datos epidemiológicos relativos a enfermedades transmisibles infrecuentes y,
- los recursos necesarios para poner en práctica las posibles propuestas.

Sin embargo, el Consejo reconoce que la creación de sistemas de detección, seguimiento y control de brotes transmisibles y la adopción de las medidas necesarias para ello, son responsabilidad de cada uno de los Estados miembros.

Las acciones de la Comunidad Europea, sin embargo no poseen un fundamento jurídico definido, ya que *"debemos insistir en que la protección a la salud no está explícitamente mencionada en los Tratados, como objetivo de la Comunidad Europea"*¹⁰⁴.

A pesar de esta consideración, toda la política comunitaria en materia de salud pública se ha basado en el artículo 235 del Tratado de Roma¹⁰⁵, junto con los principios generales recogidos en el artículo 2¹⁰⁶.

Basándose en este fundamento, el Consejo junto con los representantes de los Estados miembros ha puesto en marcha algunos programas concretos destinados a luchar contra dos de las enfermedades que más están afectando a la población europea: el cáncer y el SIDA¹⁰⁷.

(103) Resolución del Consejo y de los Ministros de Salud de los Estados miembros, reunidos en el seno del Consejo, de 13 de noviembre de 1992, sobre vigilancia de las enfermedades transmisibles (doc. 92/C 326/01, DOCE C 326, de 11 de diciembre).

(104) Cfr. Martín del Castillo JM: *El mercado único del medicamento. Realidad o ficción*. Madrid, 1992; p. 20.

(105) Tratado de Roma, de 25 de marzo de 1957 por el que se constituye la Comunidad Económica Europea (CEE) (BOE de 1 de enero de 1986). El artículo 235 de este Tratado indica: *"Cuando una acción de la Comunidad resulte necesaria para lograr, en el funcionamiento del mercado común, uno de los objetivos de la Comunidad, sin que el presente Tratado haya previsto los poderes de acción necesarios al respecto, el Consejo, por unanimidad, a propuesta de la Comisión y previa consulta a la Asamblea, adoptará las disposiciones pertinentes"*.

(106) El artículo 2 del Tratado de Roma; cit. (105), es la declaración de principios de la Comunidad Europea y en él se indica: *"La Comunidad tendrá por misión promover, mediante el establecimiento de un mercado común y la progresiva aproximación de las políticas económicas de los Estados miembros, (...) una expansión continua y equilibrada, una estabilidad creciente, una elevación acelerada del nivel de vida (...)"*.

Como vemos, los poderes legislativos utilizan el fin de mejorar el nivel de vida para justificar todas sus actuaciones en materia de salud pública.

(107) Estas dos programas, contra el SIDA y el cáncer, han sido las de mayor repercusión, sin embargo existen otras acciones en materia sanitaria:

- Resolución 86/C 184/01 del Consejo y de los representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, sobre el Programa de acción de la Comunidad en el sector de la toxicología a efectos de la protección sanitaria (DOCE C 184 de 23 de julio);
- Resolución 86/C 184/02 del Consejo y de los representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, sobre el abuso del alcohol (DOCE C 184 de 23 de julio);

a) Cáncer

El programa de acción de las Comunidades Europeas contra el cáncer fue aprobado en el año 1986¹⁰⁸ y estaba inicialmente previsto para el período 1987-1989. Es necesario destacar que en el primer Considerando de la Resolución se indica que la "la Comunidad tiene por misión, en particular, promover (...) un desarrollo armonioso de las actividades económicas en el conjunto de la Comunidad y una expansión continua y equilibrada y una elevación acelerada del nivel de vida".

Para alcanzar la mejora de la salud y de la calidad de vida de los ciudadanos, el programa fija los siguientes objetivos¹⁰⁹:

- reducir el número de enfermedades debidas al cáncer y la mortalidad relacionada con las mismas y
- reducir los años potenciales de vida perdidos a causa del cáncer.

b) SIDA

El Parlamento Europeo adoptó el 20 de febrero de 1984 la "Resolución sobre un programa sanitario de urgencia sobre el SIDA y la forma de combatir esta enfermedad" partiendo de esta recomendación, el Consejo adoptó dos años más tarde una Resolución sobre el SIDA¹¹⁰. A partir de esta fecha se puso en marcha un ambicioso proyecto con dos programas paralelos:

- 1987-1989: coordinación de la investigación sanitaria y
- 1987-1990: refuerzo de las investigaciones epidemiológicas y extensión de éstas a los aspectos virales, inmunológicos y clínicos.

-
- Resolución 86/C 184/03 del Consejo y de los representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, sobre la adopción de una cartilla sanitaria de urgencia (DOCE C 184 de 23 de julio);
 - Resolución 86/C 184/04 del Consejo y de los representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, sobre la protección de los pacientes sometidos a diálisis, mediante una reducción máxima de la exposición al aluminio (DOCE C 184 de 23 de julio);

(108) Resolución 86/ C 184/05, del Consejo y de los Representantes de los Gobiernos de los Estados miembros , reunidos en el seno del Consejo, de 7 de julio, sobre el Programa de acción de las Comunidades Europeas contra el cáncer (DOCE de 23 de julio).

(109) Para alcanzar estos fines las actuaciones a seguir por la Comunidad Europea, abarcan la investigación en los campos clínicos, epidemiológicos, de diagnóstico y de detección precoz, y en particular:

- limitar y reducir el consumo del tabaco,
- evaluar las sustancias químicas,
- alimentación y salud,
- prevención,
- datos epidemiológicos,
- educación para la salud y,
- cooperación internacional.

(110) Resolución 86/C 184/06 de los Representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, reunidos en el seno del Consejo, de 25 de mayo de 1986, relativa al SIDA (DOCE C 184, de 23 de julio).

3.1. PROYECTO STOA RELATIVO A LA PROTECCIÓN DE LA SALUD MEDIANTE VACUNACIÓN

En materia de inmunización las actuaciones llevadas a cabo por la Comunidad Europea han sido escasas; solamente destaca un informe del Parlamento Europeo a la Comisiones de Energía, Investigación y Tecnología y a la de Medio Ambiente, Salud Pública y protección del Consumidor, para la puesta en marcha del proyecto STOA relativo a la protección de la salud mediante vacunación¹¹¹.

Este proyecto adquiere un elevado valor si se estudia en el marco del Tratado de Maastrich¹¹², debido fundamentalmente a que toda la política sanitaria de la Comunidad puede verse reforzada legalmente tras la ratificación de este Tratado por todos los Estados miembros. En efecto, el artículo 129 del Tratado de Maastrich favorece la adopción de nuevas normas, partiendo del principio fundamental de que *"la Comunidad contribuirá a la consecución de un alto nivel de protección de la salud pública fomentando la cooperación entre los Estados miembros"*.

Este artículo dota a la Comunidad del marco jurídico necesario para que adopte decisiones encaminadas a *"la prevención de las enfermedades, especialmente las más graves y ampliamente difundidas, apoyando la investigación de su etiología y de su transmisión, así como la información y educación sanitarias"*¹¹³.

Es precisamente en las actuaciones de la Comunidad en la prevención de enfermedades, en el marco de este artículo, donde podría integrarse el programa STOA antes citado.

El principal objetivo del programa *"considerar la perspectiva de la calidad y política de vacunas en la Comunidad Europea"* parte de dos hechos claramente diferenciales: de una parte los programas de vacunación no son los mismos en los Estados miembros y de otra no existe una política común real en este ámbito entre los Estados miembros de la Comunidad Europea.

Para lograr estos fines el proyecto STOA propone varios temas para su estudio, estos temas se pueden agrupar en los siguientes apartados:

- examinar la necesidad de un marco europeo como garantía de una estrategia efectiva y real sobre la política de vacunas,
- desarrollo de la investigación europea y situación actual. competitividad de la industria de vacunas,
- control de calidad en el producto final y
- situación internacional en relación con las vacunas (países del Este y AELC).

(111) Informe del Parlamento Europeo a los miembros de las Comisiones de Energía, Investigación y Tecnología y a la de Medio Ambiente, Salud Pública y protección del Consumidor, para la puesta en marcha del proyecto STOA relativo a la protección de la salud mediante vacunación (doc. ES/EM/202550 PE 156.196/An de 13 de febrero de 1992).

Este informe fue aprobado por el Grupo STOA (grupo interdisciplinario ad hoc) el 15 de noviembre de 1991; en el grupo STOA intervienen expertos en materia de vacunación de los Estados miembros (Institut Pasteur y Centre International de l'infance), de la OMS, de la EFPIA y del Instituto nacional neerlandés de salud pública y protección del medio ambiente (RIVM), así como otros expertos asociados de Universidades europeas y de los EE.UU.

(112) Ley Orgánica 10/92, de 28 de diciembre, por la que se autoriza la ratificación por España del Tratado de la Unión Europea, firmado en Maastrich, el 7 de febrero de 1992 (BOE 29 de diciembre).

(113) Segundo párrafo del apartado 1 del artículo 129 del Tratado de Maastrich; cit. (112).

Por lo tanto, se desprende de este programa la necesidad de una política global común de todos los Estados miembros en materia de vacunación que se plasmaría en un calendario vacunal propio de la Comunidad Europea, teniendo en cuenta que generalmente se requiere la administración de unas pocas vacunas para cubrir los riesgos durante toda la vida¹¹⁴. Este plan debería contar con un núcleo común para todos los Estados miembros, y después con unas vacunas alternativas según las necesidades epidemiológicas de cada país.

El citado artículo 129 del Tratado de Maastrich en su apartado 2 indica que los "Estados miembros, en colaboración con la Comisión coordinarán entre sí políticas y programas"; por lo tanto la base legal ya se encuentra plenamente establecida y quizás uno de los primeros retos a los que debería aspirar la Comunidad Europea es erradicar enfermedades como la rubéola y la tos ferina y el sarampión¹¹⁵.

Sin embargo este interés del Parlamento Europeo en coordinar las políticas nacionales de los Estados miembros en materia de vacunación, no se ve reflejado en la Comisión, ya que no tiene en proyecto realizar la armonización de estas políticas, relativas a las campañas de vacunación y sobre las vacunas que se deben incluir en ellas, dejando total libertad a los Estados miembros para que regulen sus propias políticas de inmunización, sin duda, por que la Comisión no quiere intervenir en un tema tan peculiar para cada país y que depende de múltiples factores como antes hemos podido comprobar¹¹⁶, pero tras la ratificación del Tratado de Maastrich, por todos los Estados miembros, será necesario que la Comisión se decida a abordar este tema que tanto interés posee.

4. ESPAÑA.

4.1. COMPETENCIAS DEL ESTADO CENTRAL EN MATERIA DE INMUNIZACIÓN

La realización de programas y campañas de vacunación, es una de las competencias que pueden asumir las Comunidades Autónomas, tal y como queda reflejado en los artículos 148.1.21 y 149.1.16 de nuestra Constitución; por el que se les confiere la potestad de unificar y coordinar en su territorio las actividades sanitarias referentes a las vacunaciones e inmunización de la población¹¹⁷.

(114) Los programas nacionales son muy variados, y abarcan a la población en todas las etapas de su vida (cfr. Informe del Parlamento Europeo sobre el proyecto STOA; cit. (111):

- niños recién nacidos,
- niños desde un año hasta la edad escolar,
- adolescentes con riesgo,
- adultos con riesgos profesionales específicos y
- personas de edad

(115) Modificado de Martín del Castillo, J.M.: El mercado único del medicamento...; cit. (104), p. 21. Estas enfermedades han alcanzado cotas muy bajas y en el caso del sarampión algunos países como Checoslovaquia casi han logrado eliminar esta enfermedad, algo parecido pasaba en la República Democrática de Alemania antes de su reunificación con la República Federal de Alemania.

(116) Pregunta escrita nº 1248/90, de 22 de mayo, formulada por el Prof. Valverde a la Comisión de las Comunidades Europeas.

(117) Además de las campañas de vacunación infantil, las Comunidades Autónomas pueden planificar otros programas de actuación sobre otras enfermedades, destaca el caso de la Comunidad Autónoma de Madrid y su Plan de Actuación frente a la hepatitis B y hepatitis Delta, dirigido desde el Servicio Regional de Salud de la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Comunidad de Madrid (Cfr. Consejería de Salud y Bienestar Social. Recomendaciones y estrategias frente a la

Por lo tanto, la actuación de la Administración central se ha reducido notablemente, a pesar de ello, sigue en vigor el calendario oficial español de vacunaciones para aquellas Comunidades Autónomas que aún no ha elaborado uno propio y como referencia para lo elaboren.

Sobre todo y como competencia más destacable el Estado Central realiza la **coordinación general de todos los programas de inmunización** que se realicen en el territorio nacional.

Otro dato a tener en cuenta es que corresponde a la Administración del Estado regular, con la flexibilidad económico-presupuestaria que requiere la naturaleza comercial de sus operaciones, los suministros de vacunas y otros que se precisen en el ejercicio de sus funciones¹¹⁸.

En este sentido el órgano que coordina las líneas básicas de contratación de productos farmacéuticos es el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud¹¹⁹ y es el Ministerio de Sanidad y Consumo quien tiene la función de coordinar el suministro de las vacunas, cuya adquisición y distribución conjunta se decida por las distintas Administraciones sanitarias, de esta forma se consigue coordinar la disponibilidad de las vacunas en todo el territorio español¹²⁰.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, junto con el Instituto de Salud Carlos III, y en colaboración con las Administraciones sanitarias, son quienes realizan un control y el seguimiento de las enfermedades infecciosas e inmunológicas¹²¹.

Este control posee una elevada importancia pues, conociendo la incidencia de las enfermedades infecciosas y su situación epidemiológica se pueden coordinar entre los distintos Servicios de Salud Autonómicos la realización de campañas de vacunación para disminuir los riesgos que se puedan generar y tomar las medidas preventivas generales con el fin de controlar la propagación de estas enfermedades.

4.2. TRATAMIENTOS SANITARIOS OBLIGATORIOS. VACUNACIONES IMPUESTAS

4.2.1. Previsiones constitucionales

Se define **tratamiento sanitario obligatorio** como *"toda actividad diagnóstica y terapéutica idónea para prevenir o curar una enfermedad: se concreta en un comportamiento impuesto directa o indirectamente con el fin de realizar el interés de la colectividad de proteger la salud pública, que constituye un deber inderogable del ciudadano"*¹²².

En esta definición aparece otro concepto que nos será de utilidad para comprender este tema, **salud pública** que se puede definir como la ciencia y *"el arte de prevenir, prolongar la vida o promover la salud*

Hepatitis B y la Hepatitis Delta. Madrid, 1989: 53).

(118) Disposición adicional 3ª de la Ley General de Sanidad; cit. (66).

(119) Cfr. el apartado 2 del artículo 47 de la Ley General de Sanidad; cit. (66).

(120) Cfr. el apartado E de la Disposición 1ª de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(121) Cfr el apartado 2 del artículo 112 de la Ley General de Sanidad; cit. (66).

(122) Cfr. Clarizia, A: Trattamenti sanitari obbligatori. Dizionario di Diritto sanitario, Varese 1984, p. 561.

*mental y física y la eficacia de los esfuerzos sanitarios de la comunidad para el saneamiento del medio ambiente, el control de las enfermedades transmisibles, la educación del individuo en higiene personal, la organización de servicios médicos y de enfermería para el diagnóstico precoz y el tratamiento preventivo de la enfermedad y el desarrollo de una organización que asegure a cada individuo un nivel de vida adecuado para el mantenimiento de la salud, organizando estas prestaciones de forma que permita que cada ciudadano lleve a la práctica su derecho innato a la salud y a la seguridad*¹²³.

Partimos pues, de dos definiciones, bastante complejas, nuestra Constitución reconoce el derecho a la protección de la salud y otorga a los poderes públicos el poder de organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y servicios necesarios¹²⁴; este derecho viene reconocido en el Capítulo III del Título Primero de nuestra Constitución, junto con otros Derechos denominados de contenido social, en contraposición con los derechos recogidos en los Capítulos I y II que se reconocen como inherentes a la persona.

Los poderes públicos, pues, tienen como responsabilidad primordial la prevención de los riesgos y la mejora de las condiciones generales sanitarias. Esta tutela de la salud pública tiene como finalidad fundamental la promoción de los derechos reconocidos en la Constitución, especialmente el derecho a la vida y a la integridad física y moral¹²⁵. En definitiva, la esencia de ese derecho radica en la protección que se ha de dispensar a la sociedad y no -directamente al menos- en la obligación de mejorar o conservar el propio estado de salud¹²⁶.

A la hora de conseguir estos objetivos, se podrán llevar a cabo todas las medidas que los poderes públicos consideren oportunas y le incumbe todo hacer todo lo que estime oportuno para proteger la salud colectiva¹²⁷. Estas medidas pueden ser tanto medidas positivas como inhibitorias o negativas, pero es posible que surjan conflictos entre los diversos derechos que hemos comentado, sobre todo entre las libertades individuales y la seguridad colectiva, nos referimos por ejemplo a las transfusiones de sangre y a los testigos de Jehová, a los intentos de aislamiento de los enfermos del SIDA¹²⁸ y, en nuestro tema, a las vacunaciones obligatorias¹²⁹.

(123) Cfr. Clavero González, GA y Sierra López, A: Actualización del concepto de salud pública. Revista de Sanidad e Higiene Pública, 1988, 57: 222.

(124) Cfr. apartados 1 y 2 del artículo 43 de la Constitución Española.

(125) Cfr. el artículo 15 de la Constitución Española.

(126) Cfr. Martín Castilla, D: Organización sanitaria en el estado de las autonomías. Tesis Doctoral. Facultad de Derecho de la Universidad de Granada. Granada, 1986. p. 387.

(127) Cfr. Muñoz Machado, S: La sanidad pública en España (evolución histórica y situación actual). Madrid, 1975, p. 35.

(128) Cfr. Barré Sinoussi, F; Chermann, JC y Rozenbaum, W: Faut-il isoler les personnes infectées?. Problèmes politiques et sociaux, 1987; 565: 32-33.

(129) Cfr. Cayla, JS: Exclusion des activités scolaires, physiques et sportifs d'un enfant d'âge scolaire non vacciné. Rev. dr. sanit. et soc. 1993; 29 (2): 242-244.

Las técnicas utilizadas por la Administración para proteger la salud colectiva han sido mayoritariamente restrictivas de los derechos individuales y como indica Muñoz Machado "no deja de ser paradójico que la libertad sea el bien mas frecuentemente sacrificado en beneficio de la salud pública"¹³⁰.

Es estos casos no es sólo que el derecho de una persona pueda chocar con el derecho de los otros, es que además, en la vida cotidiana de cada uno de los derechos fundamentales, las razones de entrecruzamiento o aún de enfrentamiento recíproco pueden ser consistentes¹³¹.

Es pues, necesario delimitar perfectamente los límites de cada uno de los derechos y se debe tener en cuenta los derechos fundamentales individuales, limitando de manera clara y precisa en qué casos los derechos de la colectividad priman sobre los individuales y cuándo no; como dice el Tribunal Constitucional "no existen derechos ilimitados. Todo derecho tiene sus límites (...), el límite deriva de una manera mediata e indirecta, en cuanto ha de justificarse por la necesidad de proteger o preservar no sólo otros derechos constitucionales sino también otros bienes constitucionales reconocidos"¹³², por lo tanto, debemos de olvidarnos del principio *salus publica suprema lex* a la hora de justificar la acciones de la administración para preservar la salud colectiva de todos los ciudadanos.

El derecho a la tutela de la salud es un **derecho-prestación** que permite exigir a los poderes públicos actos positivos, preventivos para la efectividad de los demás derechos. De él por tanto derivan obligaciones para los particulares; la propia Constitución lo reconoce al indicar que la Ley establecerá los derechos y los deberes de todos respecto a la salud pública¹³³. En este sentido la Ley puede imponer obligaciones a los ciudadanos, pero sólo en la medida en que lo exija el interés general.

En este sentido, hemos de estudiar a los tratamientos obligatorios, por lo tanto la Ley puede imponer medidas especiales a los ciudadanos, pero sólo por ley orgánica ya como indica el propio Tribunal Constitucional "el significado último de la reserva de Ley entraña una garantía esencial de nuestro Estado de derecho, y su significado último es el de asegurar que la regulación de los ámbitos de libertad que corresponden a los ciudadanos dependa exclusivamente de la voluntad de sus representantes, por los que tales ámbitos, han de quedar exentos de la acción del ejecutivo"¹³⁴, es por lo tanto esta medida reconocida en la Constitución como una garantía de los ciudadanos frente al poder ejecutivo.

La ley por lo tanto debe arbitrar y determinar con el más mínimo detalle las condiciones, presupuestos y límites que deben regir los tratamientos sanitarios obligatorios que en todos los casos habrán de limitarse a

(130) Muñoz Machado, S: La sanidad pública en España (evolución histórica y situación actual), op. cit. (127) p. 41.

(131) Cfr. Martín-Retortillo Báquer, L: Derechos fundamentales en tensión. Poder Judicial, 1984; 13: 31-39.

(132) Sentencia del Tribunal Supremo 2/82, de 29 de enero, citada por Martín-Retortillo Baquer, L.: Derechos fundamentales en tensión; cit. (131).

(133) Cfr. segundo párrafo del apartado 2 del artículo 43 de la Constitución Española. También debemos destacar el apartado 4 del artículo 30 que indica que la Ley regulará los deberes de los ciudadanos en los casos de grave riesgo, catástrofe o calamidad pública.

(134) Sentencia del Tribunal Constitucional 83/1984, de 24 de julio, a la cuestión de inconstitucionalidad núm. 80/1983 (BOE de 24 de agosto).

las medidas estrictamente necesarias para la protección de la salud y con las debidas garantías legales, como podría ser determinar el tiempo máximo de duración de estas medidas restrictivas. En definitiva, los tratamientos obligatorios y demás limitaciones a los derechos de las personas que podrían establecerse han de tener carácter excepcional¹³⁵.

Estas garantías se ven recogidas en el marco internacional, mediante Convenios internacionales que han sido ratificados por España, nos referimos al **Pacto de Derechos Económicos, Sociales y Culturales**¹³⁶, a la **Carta Social Europea**¹³⁷ y al **Convenio Europeo para la protección de los Derechos Humanos y Libertades Fundamentales**¹³⁸, donde en relación a las excepciones de los derechos a la libertad, recoge la excepción del internamiento conforme a derecho que se practicarán "*con arreglo al procedimiento establecido por la ley*" y sólo con respecto a "*una persona susceptible de propagar una enfermedad contagiosa, (...), de un enajenado, de un alcohólico, de un toxicómano o de un vagabundo*"¹³⁹.

4.2.2. Ley sobre las vacunaciones impuestas

Una obligación como la de vacunarse, de cuya puesta en práctica pueden resultar accidentes, incluso mortales, se ha impuesto, a lo largo de los siglos, en España sin respetar el principio de ley, ineludible para las limitaciones de los derechos individuales de las personas¹⁴⁰.

En la actualidad, y tras la entrada en vigor de la Ley General de Sanidad, que recoge los principios constitucionales de tutela de la salud pública, la obligatoriedad de las vacunaciones se rige por la Ley 22/1980¹⁴¹, en la que se indica que "*las vacunaciones contra la viruela, la difteria y las infecciones tíficas y paratíficas podrán ser declaradas obligatorias por el Gobierno cuando, por la existencia de casos repetidos de estas enfermedades o por el estado epidémico del momento, se juzgue conveniente*"¹⁴².

(135) Martín Castilla, D: Organización sanitaria en el estado de las autonomías, op. cit. (126), p. 448.

(136) Pacto de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, firmado en Nueva York el 19 de diciembre de 1966, ratificado por España (BOE 30 de abril de 1977).

(137) Carta Social Europea, firmada en Turín el 18 de octubre de 1961, ratificada por España (BOE 26 de julio de 1980).

(138) Convenio Europeo para la protección de los Derechos Humanos y Libertades Fundamentales, firmado en Roma el 4 de noviembre de 1950, ratificado por España (BOE 10 de noviembre de 1979).

(139) Cfr. el apartado 1.º del artículo 5 del Convenio Europeo para la protección de los Derechos Humanos y Libertades Fundamentales; cit. (138).

(140) Para una aproximación histórica a la legislación existente en España en materia de inmunización, cfr. Navarro Muros, IM; Acosta Robles, AL; Cabezas López, MD y Valverde, JL: Apuntes históricos sobre la legislación española en materia de medicamentos inmunológicos. Offarm, en prensa, cfr. también el libro de Muñoz Machado, S: La sanidad pública en España (evolución histórica y situación actual); cit. (127).

(141) Ley 22/80, de 24 de abril, que modifica la Ley de Bases de la Sanidad Nacional, sobre las vacunaciones impuestas y recomendadas (BOE 28 de abril).

(142) Cfr. el artículo. único de la Ley 22/1980, de 24 de abril; cit. (141).

En el resto de las enfermedades infecciosas para las que existen medios de vacunación de reconocida eficacia, éstos se podrán recomendar y, en su caso, ser impuestos por las autoridades sanitarias.

Esto nos indica que en la actualidad no existe ninguna vacuna que sea obligatoria en España, y que toda la política sanitaria española en este campo se basa en informar a la población de la necesidad de una correcta vacunación, realizando un programa continuo de vacunaciones en los Centros de Atención Primaria, como una más de sus actividades.

Lo anteriormente expuesto no implica que para localidades aisladas o para determinados grupos de población se realicen campañas que, aunque con resultados y tasas de cobertura bastantes inferiores de las que se obtienen mediante la ejecución de los Programas continuados, producen resultados satisfactorios.

Esta Ley se debía de haber modificado a finales del año 1988, para adecuarla "*de acuerdo a los conocimientos actuales epidemiológicos, técnicos y científicos, a las necesidades sanitarias y sociales de la población y con las exigencias del sistema sanitario*"¹⁴³, respetando el actual reparto de competencias reflejado en la Constitución. Esta modificación viene impuesta en la Ley General de Sanidad y es importante que se produzca para que no se cree un vacío legal respecto a las vacunaciones obligatorias y recomendadas, aunque es cierto que no se encuentra derogada sería conveniente actualizarla a la realidad sanitaria y competencial actual.

4.2.3. Carácter obligatorio de las vacunaciones

La vacunación en nuestro país puede ser obligatoria para todos los ciudadanos, y no sólo en el caso de la aplicación de las vacunas que aparecen reflejadas en la Ley 22/1980 antes citada (viruela, difteria e infecciones tíficas y paratíficas), sino para todas las demás vacunas que las autoridades sanitarias indiquen.

Este es el nuevo enfoque que se desprende de la Ley Orgánica de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública¹⁴⁴, en él además de las medidas de carácter general que se pueden tomar por parte de las autoridades sanitarias competentes, éstas "*...podrán adoptar otras medidas de reconocimiento, tratamiento, hospitalización o control cuando se aprecien indicios racionales que permitan suponer la existencia de peligro para la salud de la población debido a la situación sanitaria concreta de una persona o grupo de personas...*"¹⁴⁵, de igual forma se podrán adoptar otras restricciones particulares para el control de los enfermos y de las personas que estén o hayan estado en contacto con ellos y del medio ambiente inmediato con el fin de controlar las enfermedades transmisibles¹⁴⁶.

Partiendo de estos datos, la vacunación puede ser impuesta de forma obligatoria para proteger la salud pública y prevenir la pérdida o deterioro de ésta. También se pueden imponer para controlar situaciones

(143) Cfr. el apartado 5º de la Disposición final 5ª de la Ley General de Sanidad,; cit. (66).

(144) Ley Orgánica 3/86, de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública (BOE 29 de abril).

(145) Cfr. el artículo 2 de la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril,; cit. (144).

(146) Cfr. el artículo 3 de la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril; cit. (144).

de especial riesgo para la salud, individual o colectiva, esta obligación se ampara en la estimación de las autoridades sanitarias, ya que éstas tomarán la decisión con la simple justificación de considerarla conveniente.

Esta y otras particularidades nos advierte que la Ley adolece de grandes defectos al no indicar, por ejemplo cuál es la autoridad sanitaria que adopta estas medidas restrictivas. En el mismo sentido, la Ley no entra a pormenorizar los criterios que se deben seguir a la hora de tomar estas resoluciones, ya que sólo indica que ésta se tomará cuando existan indicios racionales o cuando así lo exijan razones de urgencia o necesidad¹⁴⁷.

La Ley tampoco impone límites concretos y definidos a la actuación de la Autoridad sanitaria, precisamente por la falta de unos principios rectores, que son en este caso de trascendental importancia, que rijan en la toma de decisiones de este tipo tratamiento obligatorio, pérdida de libertad, etc.

Estas imprecisiones, y la falta de la regulación manifiesta de algunos de los apartados de esta Ley, hacen que los ciudadanos queden indefensos ante la Administración del Estado, quedando incluso desprotegidos de las garantías y de sus derechos constitucionales.

Esta indefensión no puede, bajo ningún caso, ampararse en motivos de Salud Pública, indicados en la Ley, sino que se deben tener en cuenta los derechos fundamentales individuales, limitando de manera clara y precisa en qué casos los derechos de la colectividad priman sobre los individuales y cuándo no, tal y como hemos indicado en el apartado anterior.

Esta falta de claridad en el articulado de la Ley no puede tampoco suplirse mediante un posterior desarrollo por Decreto, ya que esta materia está reservada a ley orgánica y por lo tanto sólo puede ser desarrollada por una ley orgánica.

Por lo tanto, esta Ley ha de ser modificada, teniendo en cuenta todos los criterios que hemos expuesto anteriormente, de tal forma que los ciudadanos se encuentren con las debidas garantías para que sus derechos no puedan ser vulnerados, sin otra justificación que la apreciación de indicios racionales que permitan suponer la existencia de peligros para la salud de la población, sin unos datos o criterios objetivos.

5. DISPENSACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

La administración de cualquier medicamento se ha de realizar siempre previa consulta a un profesional sanitario, ya sea médico o farmacéutico. Esta premisa, sin embargo, es un requisito imprescindible para la administración de un medicamento inmunológico.

La prescripción de una vacuna, de un suero, de una toxina, o de un alérgeno se debe realizar siempre de acuerdo con los informes clínicos, serológicos y epidemiológicos de los pacientes y sin éstos no se debe recomendar su administración.

Todo el proceso prescripción, dispensación y administración debe seguir unas pautas precisas, que vendrán determinadas por el tipo de medicamento inmunológico.

(147) Cfr. el artículo 1 de la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril; cit. (144).

Este control debe ir encaminado hacia un uso más racional del medicamento inmunológico y debemos dar por sentado que no creará ninguna traba que impida que estos medicamentos se administren cuando se necesitan.

Este comentario es necesario realizarlo pues a finales de 1983, se promulgó un Decreto que regulaba el suministro, distribución, prescripción y control de la administración de la vacuna contra la hepatitis B¹⁴⁸, hay que tener en cuenta que la primera vacuna, elaborada a partir de plasma de individuos portadores del virus de la hepatitis B (VHB), fue comercializada en 1982.

En él, por ejemplo, se indican cuáles son los grupos de riesgo a los que se recomendaría la administración de la vacuna¹⁴⁹

- enfermos sometidos a hemodiálisis o transfusiones periódicas;
- personal que trabaje directamente en los servicios de hemodiálisis, análisis, quirúrgico, dental, laboratorios;
- deficientes mentales ingresados en instituciones cerradas y personal que trabaja con ellos;
- personas en contacto íntimo con portadores del virus de la hepatitis B (VHB);
- personas que practiquen punciones cutáneas frecuentes no controladas médicamente (drogadictos, etc...);
- en casos concretos donde concurren específicas circunstancias que lo aconsejen;

El Decreto indicaba de igual forma que correspondía a las Comunidades Autónomas, la responsabilidad del control de la prescripción, de la dispensación y de la aplicación¹⁵⁰. Apreciación totalmente lógica, ya que al Estado Central sólo realiza la coordinación general de los programas de inmunización que se realicen en España, tal y como indica el artículo 149.1.16 de nuestra Constitución, que otorga la competencia exclusiva al Estado en "*bases y coordinación general de la sanidad*".

Pero, lo más destacable de este texto es todas las trabas que introducía a la hora de la prescripción de la vacuna, así antes de que esta se produjera era necesaria la realización de las pruebas serológicas a los pacientes¹⁵¹. En el mismo sentido esta vacuna solamente se facilitaba previa cumplimentación de un protocolo, en el que se indicaba cuál era el grupo de riesgo al que pertenecía, así como los resultados analíticos de las pruebas que se le hayan realizado. Si no se rellenaban correctamente todos los datos, no se procedía a la prescripción, ni lógicamente a la dispensación¹⁵².

(148) R.D. 3179/83, de 23 de noviembre, por el que se regula el suministro, distribución, prescripción y control de la antihepatitis B (BOE 28 de diciembre).

(149) Cfr. el artículo 2 del R.D. 3179/83, de 23 de noviembre; cit. (148).

(150) Cfr. la Disposición final segunda del R.D. 3179/83, de 23 de noviembre; cit. (148).

(151) Cfr. el artículo 3 del R.D. 3179/83, de 23 de noviembre; cit. (148).

(152) Cfr. el artículo 5 y el Anexo I (protocolo de prevacunación) del R.D. 3179/83, de 23 de noviembre; cit. (148).

Una copia de este protocolo se debía enviar para su control a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas. El envío de los protocolos era preceptivo aunque no se hubiera procedido a la vacunación del paciente, a su vez las Comunidades Autónomas debían enviar un informe-resumen mensual a la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo¹⁵³.

Por último, y con los mismos trámites entre los tres niveles implicados prescriptor, Comunidades Autónomas y Ministerio de Sanidad y Consumo se establecía un protocolo de postvacunación, que se cumplimentaba al mes de la administración de la vacuna, indicando aquellas reacciones adversas o efectos inesperados que se manifestaban en los pacientes¹⁵⁴.

En 1984, y con el fin de facilitar "*el conocimiento del estado inmunitario de la población y la proporción de portadores del virus de la hepatitis B (VHB)*"¹⁵⁵, se establece un nuevo protocolo que debe ser enviado a la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo por parte de las Comunidades Autónomas. Este nuevo protocolo incluye nuevos epígrafes que permitirían a la Dirección General de Salud Pública conocer la proporción de seroconversiones postvacunales y la eficacia de cada tipo de vacuna¹⁵⁶.

Estas restricciones correspondían quizás a motivos por un lado de seguridad, pues las vacunas no eran del todo aceptadas, ya que tras el impacto del SIDA había una cierta reticencia en los pacientes a ser inmunizados con vacunas plasmáticas procedentes de individuos infectados¹⁵⁷, y por otro, y quizás el más importante, el económico, ya que la vacuna de la hepatitis B se debían de importar y al proceder del plasma humano conducía a importantes restricciones en cuanto a la disponibilidad de las dosis necesarias, y por lo tanto eran relativamente caras.

La importación de las vacunas correspondía a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, así como era, la propia Dirección General quién suministraba la vacuna a los servicios farmacéuticos¹⁵⁸.

Este control administrativo tenía dos efectos fundamentales

- en el mercado, al ser el Estado el encargado de la compra (importación) y suministro de la vacuna y

(153) Cfr. el apartado 7 del artículo 6 y el Anexo III del R.D. 3179/83, de 23 de noviembre; cit. (148).

(154) Cfr. el artículo 8 y el Anexo II (protocolos de postvacunación) del R.D. 3179/83, de 23 de noviembre; cit. (148).

(155) Orden de 11 de julio de 1984, por la que se regula la información epidemiológica sobre la vacunación contra la hepatitis B, (BOE 20 de julio).

(156) Cfr. el artículo 3 y el Anexo IV de la Orden de 11 de julio de 1984; cit. (155).

(157) A finales de los años setenta aparecieron los primeros casos de esta enfermedad en algunos hospitales de Los Angeles y New York, en el año 1981 el Centro para el Control de las Enfermedades de Atlanta (CDC) de los Estados Unidos confirmó la existencia de una enfermedad a la que denominó Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), en el mismo año se registró el primer caso de esta enfermedad en España. Cfr. Picazo de la Garza, JJ y Romero Vivas, J: Hepatitis y Sida. Madrid, 1991, p. 98 y 121.

(158) Cfr. el artículo 10 del R.D. 3179/83, de 23 de noviembre; cit (148).

- sanitariamente, por las trabas impuestas que impedían que todos los grupos que se podían encontrar en situación de riesgo fueran vacunados, debido a las restricciones que establecía el Decreto 3179/83, de 23 de noviembre.

La aparición de las vacunas elaboradas mediante recombinación genética¹⁵⁹ (este método de producción a partir de *Saccharomyces cerevisia* y otras levaduras que producen el antígeno de superficie del virus elabora un producto que tras su purificación no posean contaminantes de origen biológico, haciendo que sean unas vacunas muy seguras y eficaces¹⁶⁰) hace que no existan problemas que impidan la vacunación en mas individuos al par que hace que se produzca una reducción considerable tanto del costo como del período de fabricación, que disminuye de sesenta y cinco a doce semanas¹⁶¹.

Esto hace que el Ministerio de Sanidad y Consumo se vea obligado a promulgar un Decreto en 1989, que deroga al anterior¹⁶². Con la derogación del Decreto 3179/83 se evita el excesivo intervencionismo de la Administración sanitaria en el mercado de las especialidades farmacéuticas contra la hepatitis B y como rasgo fundamental se facilita el acceso de todos los grupos de riesgo a una vacuna por recombinación genética que es altamente segura y eficaz.

Hay que tener en cuenta el dato de que el medio más importante para el control de la hepatitis B a escala mundial es la inmunización pasiva infantil¹⁶³, por lo que no es de extrañar en los próximos planes de inmunización, tanto a nivel mundial como a nivel nacional, se incluya esta vacuna en los calendarios oficiales de vacunación infantil.

5.1. VACUNAS PARA ADULTOS

Debemos tener muy en cuenta que las campañas de vacunaciones, no sólo van destinadas a la población infantil y escolar, sino que es conveniente vacunar también a la población adulta, sobre todo a aquellos que en su infancia no fueron, o no fueron correctamente, vacunados.

(159) La primera vacuna recombinante comercializada, fue Engerix B* de los laboratorios SKF en el año 1986.

(160) Picazo de la Garza, JJ y Romero Vivas, J: Hepatitis y Sida; cit. (157).

(161) Castilla Cortázar, T; Martín Castilla, L y Martín Hernández, D: La hepatitis B y su prevención en el complejo madre-hijo. Actualizaciones de Puericultura. Sociedad Española de Puericultura, Madrid, 1988.

(162) R.D. 93/89, de 20 de enero, por el que se deroga el R.D.3179/83, de 23 de noviembre, por el que se regula el suministro, la distribución, prescripción y control de la administración de la vacuna contra la hepatitis B, (BOE 28 de enero).

(163) Congreso del Grupo de Asesores Técnicos de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra, noviembre de 1987. Bol. WHO; 1988:66 435-455.

Para las personas adultas se recomiendan seis vacunas¹⁶⁴: toxoide diftérico y tetánico, sarampión, rubéola, gripe, hepatitis B y antineumocócica¹⁶⁵.

a) Toxoide diftérico y tetánico está recomendada para aquellos individuos no inmunizados y cada diez años como dosis de recuerdo.

b) Sarampión se debe administrar para los nacidos después de 1956 y los que recibieron las vacunas inactivadas entre 1963 y 1967.

c) Rubéola se aconseja a las mujeres en edad fértil no inmunizadas y para aquellos adultos que se encuentren en lugares donde puedan existir transmisión de la rubéola, como pueden ser todo el personal, sanitario o no, que trabaje en hospitales materno-infantiles.

d) Gripe es una vacuna que se encuentra infrautilizada en la actualidad. Debe ser administrada a los siguientes grupos de población

- personas que padecen
- afecciones pulmonares crónicas (bronquitis, fibrosis...),
- afecciones cardíacas crónicas,
- afecciones renales crónicas (nefritis....)
- diabetes melitus,
- personas mayores de 65 años,
- personas expuestas a un riesgo elevado de contagio por su profesión o por la situación epidemiológica.

e) Hepatitis B es otra vacuna infrautilizada, a pesar de ser segura, se debe administrar a todos los adultos con riesgo elevado de exposición al virus de la Hepatitis B (VHB) por motivos laborales, sociales, familiares o por enfermedades relacionadas.

f) Antineumocócica para los pacientes de alto riesgo y para los mayores de 65 años.

Las vacunas contra la poliomielitis y la triple vírica no se recomienda administrarla de forma rutinaria, aunque se encuentra particularmente indicada en determinados casos particulares en los que el adulto se encuentra en situaciones de especial riesgo de exposición.

5.2. VACUNAS PARA LOS VIAJEROS.

Determinados países, ante el riesgo de que los viajeros sirvan como vía de transmisión de las distintas enfermedades infecciosas, han establecido como medida preventiva la obligatoriedad de la administración de algunas vacunas al llegar o al salir de ellos.

(164) Vacunaciones en el adulto Boletín Terapéutico Andaluz (BTA), 1990, Vol. 7, nº: 3.

(165) La vacuna antineumocócica no se encuentra en la actualidad comercializada en España, pero se puede adquirir a través del Negocio de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo.

La Organización Mundial de la Salud edita, de forma periódica, varias publicaciones en las que se informa de las vacunaciones obligatorias y de los certificados de vacunación que exigen los distintos Estados a los viajeros en los viajes internacionales¹⁶⁶. En España corresponde al Ministerio de Sanidad y Consumo, en relación con el control sanitario de las personas, las vacunaciones y demás preventivas o profilácticas que por motivos de salud pública deban tomarse en el tráfico internacional de viajeros, así como la expedición de los correspondientes certificados médicos sanitarios y demás documentos personales de sanidad internacional que correspondan¹⁶⁷.

Esta vacunación es variada y depende, principalmente, de las enfermedades endémicas o más frecuentes que existan en la zona que se vaya a visitar, así se recomienda que para los países tropicales los viajeros vayan debidamente vacunados frente a¹⁶⁸:

- el sarampión;
- la poliomielitis;
- la fiebre tifoidea;
- la fiebre amarilla que es obligatoria, según el Reglamento Sanitario Internacional¹⁶⁹, para todas aquellas personas que acudan a áreas endémicas.

Otras vacunas que también se deben administrar son:

- rabia;
- peste;
- meningocócica;
- frente el cólera, esta se exige en algunos países, para todos aquellos viajeros que proceden de zonas infectadas, y deben recibir una dosis de la vacuna dentro de los seis primeros meses de su llegada al país. Es de resaltar que esta vacunación no tiene gran utilidad como medida preventiva debido principalmente a que la eficacia terapéutica que posee es limitada, sólo un 50 por ciento,

(166) Estas publicaciones semanales son, en inglés el *Weekly Epidemiological Record* y en francés la *Relevé épidémiologique hebdomadaire*.

(167) Cfr. los apartados 4 y 5 del artículo 6 del R.D. 1418/86, de 13 de junio, sobre funciones del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de Sanidad Exterior (BOE de 10 de julio). Este Decreto se dicta en función del artículo 38.2 de la Ley General de Sanidad sobre competencias del Estado (sanidad exterior).

(168) Según el R.D. 1418/86, de 13 de junio, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá adoptar todas las medidas practicables en los puertos, aeropuertos y puestos fronterizos para impedir la salida de las personas infectadas o sospechosas, así como para evitar que se introduzcan posibles agentes de infección o vectores de cualquier enfermedad objeto del Reglamento Sanitario Internacional, a bordo de un barco, aeronave, tren, vehículo de carretera u otro tipo, o en el interior de un contenedor (cfr. el artículo 6.2).

Cfr. en el mismo sentido Organización Mundial de la Salud. Certificados de vacunación exigidos en los viajes internacionales. *Crónica de la OMS* (35), 109-110, 1981.

(169) Fue adoptado en la XXII Asamblea Mundial de la Salud (25 de julio de 1965) y su objetivo final es "conseguir la máxima seguridad contra la propagación internacional con un mínimo de trabas para el tráfico mundial". Está vigente en España desde 1982 y en la actualidad se encuentra en su tercera edición (1983). Cfr. Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional. Ginebra 1983.

- contra la Hepatitis A, la Organización Mundial de la Salud recomienda a las personas que viajen al Tercer Mundo, pero es una medida meramente preventiva ya que existen aspectos de la enfermedad aún desconocidos y, por último,

- contra la hepatitis B, no se recomienda de forma general a los viajeros, pero se le debe administrar a aquellas personas que vayan a viajar a zonas, en las que la Hepatitis B es endémica, como puede ser el Sub-Sahara africano.

C. NECESIDAD DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LOS MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS

1. NECESIDAD DE LOS PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA

El medicamento no se puede considerar como un producto de consumo más, sino que al ser un producto capaz de beneficiar y dañar al ser humano (hay que recordar que todo fármaco es capaz de producir un efecto tóxico), debe ser regulado en todas sus fases de producción, elaboración, comercialización y utilización. De ahí que se realicen controles sobre los medicamentos no sólo antes de su puesta en el mercado, mediante la realización de los ensayos clínicos pertinentes, sino también en el **trascuro de la comercialización**, es decir, una vez que ya ha sido aprobado.

Este control se debe realizar permanentemente sobre todos los efectos que producen los medicamentos para valorar su eficacia y su toxicología, no solamente en un conjunto de la población afectada, sino sobre todo en los subgrupos que se encuentran más expuestos en función de su patología. Tras este estudio podremos relacionar las reacciones adversas¹⁷⁰ que se producen en los pacientes tras la administración de los medicamentos.

Este estudio se puede realizar desde las entidades clínicas, públicas o privadas, mediante un estricto control de los fármacos, de su modo de prescripción y de los efectos indeseables que produce, es la **farmacovigilancia**. Esta se define como *"la notación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos administrados con o sin receta, así como toda actividad que tienda a establecer la relación de causalidad probable entre los medicamentos y las reacciones adversas"*¹⁷¹. La importancia de estas las reacciones reside en la frecuencia con que el medicamento la produce y en su gravedad.

La farmacovigilancia centra por lo tanto su atención en dos grandes objetivos¹⁷²:

(170) Se define la **reacción adversa** como cualquier reacción nociva, indeseable, que se presente con dosis normalmente utilizadas en el hombre para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad. Este término se emplea conjuntamente con el de efecto secundario que define al efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental de un medicamento, pero que no forma parte inherente de ella. (Flores, J; Armijo, JA y Mediavilla, A: Farmacología humana. 2 tomos, Pamplona, 1989).

(171) Boletín Especial sobre Farmacovigilancia. Boletín Terapéutico Andaluz. Centro Andaluz de Documentación e información de medicamentos (CADIME). Monografía nº 3, 1989. La propuesta de Reglamento por el que se establece procedimientos comunitarios para la autorización de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, incluye en su exposición de motivos la siguiente que *"por farmacovigilancia se entiende la recogida de información sobre reacciones adversas a los medicamentos, en las fases anterior y posterior a la comercialización, así como la evaluación científica de los informes referentes a dichas reacciones y a la toma de decisiones con respecto a las normas que deban adoptarse en función del análisis de tales evaluaciones"*.

(172) López González, N: Farmacovigilancia de lo infrecuente a lo común. Farmacéuticos 1990, 138

- identificar las reacciones adversas nuevas o desconocidas de un medicamento, que es el principal, y
- establecer la incidencia y prevalencia de las reacciones conocidas, así como los factores de riesgo asociadas con ellas.

Para lograr estos objetivos la farmacovigilancia emplea varios métodos de trabajo, que nos indicarán a su vez cuáles son las posibles reacciones adversas que se pueden producir tras la administración del medicamento, de entre los numerosos métodos destacamos¹⁷³:

- notificación espontánea depende en gran medida de la voluntad del personal sanitario¹⁷⁴;
- notificación voluntaria (tarjeta amarilla) también depende de la voluntad del médico o farmacéutico, pero al informar de la reacción a través de un impreso normalizado se agiliza mucho el proceso. Los impresos se envían a los centros regionales receptores, y a través de éste la información llega al centro nacional y a otros centros internacionales¹⁷⁵;
- estadísticas de mortalidad y morbilidad.
- estudios de casos-control que sirven para confirmar una sospecha de asociación entre el uso del fármaco y la reacción específica;
- estudios prospectivos se compara dos grupos de pacientes, uno recibe el medicamento y el otro un placebo, posteriormente se analiza la incidencia de la aparición de reacciones adversa y;
- enlace o articulación de informes se coordinan y relacionan todos los informes sobre los hechos clínicos ocurridos en una población, incluyendo todos los datos de las prescripciones que han existido. Es un método muy bueno y su principal inconveniente es que es costoso y exige mucho tiempo.

2. SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Estos estudios sobre las reacciones adversas y el posterior análisis que se realiza para relacionar los medicamento con los efectos secundarios que producen, se encuentra incorporado plenamente a las estructuras sanitarias españolas.

(173) Las Directrices para la realización de estudios de Farmacovigilancia están elaboradas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo y se encuentran recogidas en la Circular 18/90, de 21 de noviembre, de la propia Dirección General.

(174) Aunque esta vía de carácter voluntario deja mucho que desear, debemos recordar que la Ley del Medicamento; cit. (1) indica en su artículo 57.1 que los profesionales de la sanidad están obligados a comunicar las reacciones adversas de medicamentos, en el mismo sentido en el artículo 108.2.a en el que se tipifican las infracciones leves se recoge el incumplimiento del deber de colaborar con la Administración sanitaria en la evaluación y control de los medicamentos.

(175) El Centro Coordinador Nacional encargado de la integración de las actividades de los Centros regionales o autonómicos y de informar a los Organismos Internacionales de Farmacovigilancia es, desde 1919, el Centro Nacional de Farmacobiología.



4.5

5.0

5.6

6.3

7.1

8.0

9.0

10

11.2

12.5

14

16

18

20

22.4

25

28

31.5

36

40

45

50

56

63

71

80

90

100

112

125

140

160

180

200

224

250

280

315

360

400

450

500

560

630

710

800

2.8

3.2

3.6

4.0

2.5

2.2

2.0

1.8



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

- identificar las reacciones adversas nuevas o desconocidas de un medicamento, que es el principal, y
- establecer la incidencia y prevalencia de las reacciones conocidas, así como los factores de riesgo asociadas con ellas.

Para lograr estos objetivos la farmacovigilancia emplea varios métodos de trabajo, que nos indicarán a su vez cuáles son las posibles reacciones adversas que se pueden producir tras la administración del medicamento, de entre los numerosos métodos destacamos¹⁷³:

- notificación espontánea depende en gran medida de la voluntad del personal sanitario¹⁷⁴;
- notificación voluntaria (tarjeta amarilla) también depende de la voluntad del médico o farmacéutico, pero al informar de la reacción a través de un impreso normalizado se agiliza mucho el proceso. Los impresos se envían a los centros regionales receptores, y a través de éste la información llega al centro nacional y a otros centros internacionales¹⁷⁵;
- estadísticas de mortalidad y morbilidad,
- estudios de casos-control que sirven para confirmar una sospecha de asociación entre el uso del fármaco y la reacción específica;
- estudios prospectivos se compara dos grupos de pacientes, uno recibe el medicamento y el otro un placebo, posteriormente se analiza la incidencia de la aparición de reacciones adversa y;
- enlace o articulación de informes se coordinan y relacionan todos los informes sobre los hechos clínicos ocurridos en una población, incluyendo todos los datos de las prescripciones que han existido. Es un método muy bueno y su principal inconveniente es que es costoso y exige mucho tiempo.

2. SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Estos estudios sobre las reacciones adversas y el posterior análisis que se realiza para relacionar los medicamento con los efectos secundarios que producen, se encuentra incorporado plenamente a las estructuras sanitarias españolas.

(173) Las Directrices para la realización de estudios de Farmacovigilancia están elaboradas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo y se encuentran recogidas en la Circular 18/90, de 21 de noviembre, de la propia Dirección General.

(174) Aunque esta vía de carácter voluntario de a mucho que desear, debemos recordar que la Ley del Medicamento; cit. (1) indica en su artículo 57.1 que los profesionales de la sanidad están obligados a comunicar las reacciones adversas de medicamentos, en el mismo sentido en el artículo 108.2.a en el que se tipifican las infracciones leves se recoge el incumplimiento del deber de colaborar con la Administración sanitaria en la evaluación y control de los medicamentos

(175) El Centro Coordinador Nacional encargado de la integración de las actividades de los Centros regionales o autonómicos y de informar a los Organismos Internacionales de Farmacovigilancia es, desde 1919, el Centro Nacional de Farmacobiología.

El primer programa de farmacovigilancia en España se realiza en 1973, tras la publicación de una Orden del Ministerio de la Gobernación (al que pertenecía, entonces, la Dirección General de Sanidad)¹⁷⁶, en esta Orden se establecen las finalidades del programa, el origen de las notificaciones de las reacciones adversas y el procedimiento de la comunicación, igualmente se creaba una Comisión de Farmacovigilancia en el seno de la Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas. Posteriormente estos órganos fueron modificados mediante una Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo, por esta Orden se constituye la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, como órgano consultivo del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de efectos adversos o tóxicos de los medicamentos¹⁷⁷.

El Sistema Español de Farmacovigilancia, en la actualidad, está coordinado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, e incluye todas las actividades que las distintas administraciones sanitarias del Estado¹⁷⁸ realicen para recoger y elaborar la información sobre las reacciones adversas de los medicamentos¹⁷⁹.

En este programa están obligados a colaborar los médicos, veterinarios, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios, que además tienen el deber de comunicar con celeridad los efectos inesperados o tóxicos, para las personas o para la salud pública, que aparezcan y que pudieran haber sido causados por los medicamentos¹⁸⁰.

Esta responsabilidad de informar, no sólo es obligatoria para los profesionales sanitarios, sino que igualmente deben declarar los fabricantes y titulares de las autorizaciones de comercialización¹⁸¹.

(176) Orden del Ministerio de la Gobernación de 12 de noviembre de 1973, sobre farmacovigilancia (BOE 30 de noviembre).

(177) Orden de 25 de junio de 1985, por el que se regulan los órganos encargados de la farmacovigilancia (BOE 11 de julio, corrección de errores en el BOE 26 de julio del mismo año).

(178) Mediante Resolución de 5 de enero de 1989, (BOE 23 de enero), la Dirección General de Alta Inspección y Relaciones con Administraciones Territoriales se publica un Convenio del Ministerio de Sanidad y Consumo con la Junta de Andalucía en materia de Farmacovigilancia, en el que se crean dos unidades operativas de farmacovigilancia en nuestra región, con sedes en Sevilla (Andalucía Occidental) y Granada (Andalucía Oriental). Por el mismo Convenio la Junta de Andalucía se compromete a distribuir entre los profesionales sanitarios las tarjetas amarillas de detección de reacciones adversas (el modelo ha usar es el utilizado por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia). En la actualidad existe convenios similares con las Comunidades Autónomas de Cataluña, Navarra, Cantabria, Valencia, Castilla-León, País Vasco, Castilla-La Mancha, Galicia, Canarias, Extremadura y Madrid. El último Convenio firmado entre el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Consejería de Sanidad, bienestar Social y Trabajo de la Comunidad Autónoma de Aragón ha sido publicado en el BOE del 10 de octubre de 1992 (Resolución de 24 de septiembre de 1992 de la Dirección General de Alta Inspección y Relaciones con Administraciones Territoriales).

(179) Cfr. el apartado 1 del artículo 58 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(180) Cfr. artículo 99 de la Ley General de Sanidad; cit. (66) y los artículos 57 y 58.2 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

(181) Cfr. artículo 99 de la Ley General de Sanidad; cit. (66) y artículo 57.2 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

3. FARMACOVIGILANCIA EN LA EUROPA COMUNITARIA

El Sistema Español de Farmacovigilancia se integrará en la Red Europea de Farmacovigilancia, incluida dentro de la Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos, que será la en cargada de proteger la seguridad de los medicamentos que circulan en la Comunidad¹⁸².

Se está discutiendo un sistema comunitario para la farmacovigilancia y un seguimiento postventa, debido a que estos aspectos son los más importantes del futuro sistema de registro¹⁸³, en este sistema es fundamental que se realice un intercambio de información por parte de las Autoridades sanitarias de los Estados miembros, este intercambio garantiza aún más la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. En la actual propuesta, la Agencia se encargaría de la recogida de toda la información pertinente sobre las presuntas reacciones adversas de los medicamentos que hayan sido autorizados por la Comunidad.

Es el Comité de Especialidades Farmacéuticas quién posee la responsabilidad de enviar, coordinar y valorar toda la información que recibe sobre las reacciones adversas a los Estados miembros. Para ello, mantiene una estrecha vigilancia de los medicamentos autorizados y tiene una actividad constante de control de la seguridad y eficacia de los que hayan sido autorizados por la Comunidad. Esta actividad se ha ido extendiendo progresivamente y se han adoptado diversos procedimientos innovadores¹⁸⁴.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas ha introducido varias innovaciones en el método de registro de las reacciones adversas entre éstas destacamos¹⁸⁵:

- sistema de alerta inmediata empleando métodos rápidos de comunicación,
- sistema de control de la información sobre los medicamentos, que busca productos determinados y actualiza la información en las reuniones del Comité de Especialidades Farmacéuticas,
- comparencias de las empresas sobre Farmacovigilancia, seguidas de dictámenes de Farmacovigilancia del Comité de Especialidades Farmacéuticas y,
- normalización del resumen de las características del producto en aquellos productos que presenten interés especial para la Comunidad.

Por otro lado, la actividad comunitaria en materia de farmacovigilancia ha quedado recogida en una propuesta de Reglamento del Consejo (90/C 339/91), donde se establecen fundamentalmente las obligaciones

(182) Sauer, Ferdinand: La política farmacéutica de la Comunidad Europea. Dirección General de Mercado Interior y Asuntos Industriales (III/C/2), Bruselas, enero, 1991 y Deboyser, P: Le marché unique des produits pharmaceutiques. Revue du Marché Unique Européen, 1991; 3: 128-142.

(183) CPMP bussines at March meeting. Scrip, N°1499, March 23 rd 1990, p. 3.

(184) Sirve de ejemplo la retirada cautelar de una de las presentaciones de la especialidad Halcion® de los laboratorios Upjohn, ordenada por el Comité de Especialidades Farmacéuticas. El producto está siendo hoy día objeto de estudio para determinar los efectos tóxicos que han sido enunciados. La resolución que se adopte se aplicará en todos los países comunitarios que lo habían comercializado.

(185) Comisión de las Comunidades Europeas. Informe de la Comisión al Consejo sobre las actividades del Comité de Especialidades Farmacéuticas, p. 33. COM (91) 39 final. Bruselas 15 de febrero de 1991.

de farmacovigilancia y de comunicación de las reacciones adversas por parte de los responsables de la comercialización de las especialidades farmacéuticas¹⁸⁶.

Junto a lo recogido en la propuesta de Reglamento, en la Directiva comunitaria relativa a la publicidad de los medicamentos para uso humano¹⁸⁷, aparece como innovación la creación de un servicio científico encargado de la información relativa a los medicamentos que comercialice¹⁸⁸, al que los visitantes médicos deben notificar todas las informaciones relativas a los medicamentos de cuya promoción se ocupen, especialmente de los efectos secundarios que éstos produzcan¹⁸⁹.

Las obligaciones que sobre la Farmacovigilancia deben poseer la industria farmacéutica, y que se encuentran recogidas en el Informe de la Comisión de las Comunidades Europeas al Consejo sobre las actividades del Comité de Especialidades Farmacéuticas son las siguientes¹⁹⁰:

- organizar y mantener un sistema de recogida de datos sobre las reacciones adversas, procedentes de todo tipo de fuentes y mantener un registro de todos los informes sobre las reacciones adversas de los medicamentos,
- suministrar a las autoridades competentes de la Comunidad la información pertinente con respecto a la evaluación de riesgos y ventajas, así como la información sobre el volumen de ventas o prescripciones y los informes sobre las reacciones adversas a los medicamentos que se realicen fuera de la Comunidad Europea,
- preparar y presentar informes regulares a las autoridades que hayan concedido la autorización del medicamento (por ejemplo, cada seis meses durante los dos primeros años de comercialización y anualmente durante los tres años siguientes) y,
- preparar y presentar estudios de la fase posterior a la comercialización, cuando éstos sean un requisito previo a la autorización.

Por todo lo anteriormente dicho es indudable que un buen funcionamiento de los sistemas de farmacovigilancia ayuda a un conocimiento adecuado de la naturaleza e incidencia de los efectos adversos comunes a la población, y que esta premisa es un condicionante básico para una actuación preventiva.

(186) Palop, R y Adin, J: La farmacovigilancia en España y la CEE. Seminari sobre el Medicament a Europa: CE, EFTA i Europa de l'Est. Patronat Català Pro Europa. Barcelona, mayo 1991.

(187) Directiva del Consejo 92/28/CEE; cit. (8).

(188) Cfr el apartado 1 del artículo 13 de la Directiva 92/28/CEE; cit. (3).

(189) Cfr. el artículo 8.3 de la Directiva 92/28/CEE; cit. (8).

(190) Comisión de las Comunidades Europeas. Informe de la Comisión al Consejo sobre las actividades del Comité de Especialidades Farmacéuticas, p. 33. COM (91) 39 final. Bruselas 15 de febrero de 1991.

4. REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS

Pero, a pesar de todo lo comentado con anterioridad, no existen muchos textos legales de referencia donde se indiquen cuales son los efectos adversos producidos por los medicamentos y mucho menos que sean específicos para los medicamentos inmunológicos. Al igual ocurre con las precauciones que se deben tomar antes de su administración.

La excepción a esta norma general se encuentra en la Farmacopea de los Estados Unidos de América¹⁹¹, en la que para cada monografía existen apartados específicos tanto para las precauciones a tomar, como para las reacciones adversas y efectos secundarios que ocasionalmente pudieran aparecer en los pacientes (clasificados según su posible importancia clínica).

Del mismo modo, la USP norteamericana recoge entre sus Anexos¹⁹², uno dedicado a los efectos secundarios yatrogénicos inducidos por los medicamentos y que debe ser usada conjuntamente con la sección de interacciones y precauciones de las distintas monografías.

Las monografías de la USP dedicadas a los medicamentos inmunológicos son las siguientes:

MONOGRAFÍAS SOBRE MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS U S P	
IM100 VACUNAS	VACUNA ANTIPAROTIDITIS DE VIRUS VIVOS (ACCIÓN SISTEMICA) pags. 2151-2155. VACUNA ANTIRUBEOLA DE VIRUS VIVOS (ACCIÓN SISTEMICA) pags. 2156-2159. VACUNA ANTISARAMPION DE VIRUS VIVOS (ACCIÓN SISTEMICA) pags. 2160-2164. VACUNA ANTINEUMOCOCICA POLIVALENTE (ACCIÓN SISTEMICA) pags. 2165-2167.
IM200 TOXOIDES	TOXOIDES DE DIFTERIA Y TETANOS Y VACUNA PERTUSIS (ADSORVIDOS) (DTP) (ACCIÓN SISTEMICA) pags. 2109-2111.

Las reacciones que se presentan tras la administración de los medicamentos inmunológicos son variadas alteraciones del sistema nervioso central (vacuna compuesta por toxoides de difteria y tétanos y vacuna pertusis),

(191) Ministerio de Sanidad y Consumo. Información de medicamentos. Recoge el Volumen de la 8ª Edición de la USP DI, 1988. Ministerio de Sanidad y Consumo, en cooperación con la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, Madrid, 1989

(192) Anexo II de la USP.

dolores locales y tumefacción en el lugar de la administración, febrícula, escalofríos, reacciones alérgicas¹⁹³, dolores de cabeza, vómitos, etc.

La vacuna que presenta, quizás, más problemas a la hora de su administración es la compuesta por toxoides de difteria y tétanos y vacuna pertusis (DTP), que a la vez se encuentra recogida en la USP como un medicamento neurotóxico en el Anexo dedicado a los efectos yatrogénicos antes indicado; debido a esta característica no debe usarse cuando existan alteraciones en el sistema nervioso central en el paciente.

Debemos en este apartado hacer referencia a la reciente retirada del mercado de la vacuna triple vírica Pluserix[®] de los laboratorios SKB, debido a que los estudios de farmacovigilancia realizados muestran una elevada frecuencia de meningitis en aquellos niños que han sido vacunados con ella. Aunque los casos no han sido severos y los pacientes se han recuperado satisfactoriamente, el laboratorio decidió suspender tanto la comercialización como la distribución de la especialidad¹⁹⁴.

En el mismo sentido, se ha suspendido también la comercialización en el Reino Unido por parte de los laboratorios Merk & Co. de la vacuna Meriux'Immrvax[®] (triple vírica)¹⁹⁵, y en el Japón, una niña de corta edad murió a los dieciocho días de su inoculación con la vacuna triple vírica, tras padecer convulsiones y un corto período de coma; este hecho ha provocado que el Departamento de Salud del Japón, tenga que indemnizar con 153.000 dólares a la familia de la niña fallecida¹⁹⁶.

4.1. REACCIONES ADVERSAS EN LAS VACUNAS INDIVIDUALIZADAS

Sin embargo, los accidentes más graves producidos por la administración de algún medicamento inmunológico, se debe a los tratamientos hiposensibilizantes o desensibilizantes (extractos de alérgenos)¹⁹⁷.

La inmunoterapia supone la inoculación de un antígeno a un paciente al mismo, por lo tanto el número de reacciones adversas que se pueden producir es potencialmente mayor; de aquí que aunque el riesgo de una reacción grave sea muy leve, siempre que aparezcan los síntomas sea necesario reconsiderar la pauta de

(193) Las reacciones alérgicas son reacciones de naturaleza inmunológica debida a que el medicamento o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se exige un contacto sensibilizante previo con ese mismo medicamento u otro de naturaleza parecida y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo. En los medicamentos inmunológicos destacan la alergia al huevo, componente de algunas de las vacunas a base de virus vivos, o a la neomicina que también se usa como conservante microbiano en algunas vacunas.

(194) SB's mumps/MMR vaccines suspended. Scrip, nº 1753, September 16th 1992, p. 25.

(195) Two MMR vaccines suspended in UK. Scrip, nº 1755, September 23rd 1992, p. 20.

(196) Vaccine compensation in Japan. Script nº 1706, April 3rd 1992, p. 19.

(197) En 1897 el Consejo Nacional de la Salud y del Bienestar de Suecia teniendo en cuenta las reacciones adversas observadas, decidió revisar todas las autorizaciones de registro de los extractos alérgicos, prohibiendo el uso de los preparados derivados de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* o *D. Farinae*), de hongos (*Alternaria* o *Cladosporium*) y los provenientes de ciertos animales (caballo, perro, gato), excepto con licencia especial o dentro del marco de los ensayos clínicos. Los extractos de alérgenos y la anafilaxia. Información farmacéutica de la Organización Mundial de la Salud, 1987; 1 (2).

dosificación, así como la concentración del alérgeno. Estas reacciones adversas producidas por las vacunas antialérgicas se pueden clasificar según su intensidad en tres tipos:

- reacción cutánea inmediata: en el punto de aplicación aparece una roncha rodeada de eritema, es una reacción muy frecuente que desaparece a las pocas horas. No obliga a reducir la dosis siempre que su diámetro sea inferior a 20 mm.
- reacción cutánea retardada: aparece una inflamación del tejido subcutáneo con picor; aparece entre las 2 y 4 horas después de la aplicación, posee el máximo a las 18-24 horas y desaparece generalmente a los 2 días. La existencia de esta reacción hace necesaria una reducción de las dosis a un 50 por ciento, y su posterior aumento.
- reacción generalizada: cubre toda la gama desde la urticaria hasta al shock anafiláctico, suelen estar relacionadas con dosis muy altas o con la alteraciones en la pauta de administración.

La mayoría de las muertes producidas por las vacunas individualizadas se deben a las falta de instalaciones adecuadas de reanimación cardio-respiratorias¹⁹⁸; según la Organización Mundial de la Salud, la frecuencia de esta anafilaxia, varía entre 1 entre 500 y 1 entre 28.000 ciclos de tratamiento, siendo particularmente mas susceptibles los pacientes con asma.

Es importante que antes de la administración de estos preparados los médicos evalúen cuidadosamente los riesgos frente a los beneficios que se pueden obtener. Además, sólo se administrarán cuando se pueda disponer de forma inmediata de instalaciones para la reanimación cardio-respiratoria completa.

Para evitar que las complicaciones se produzcan cuando el enfermo haya abandonado el centro médico, el paciente debe permanecer un mínimo de treinta minutos en dicho centro tras la aplicación de la vacuna individualizada, y en ningún caso estos medicamentos podrán ser administrados en el domicilio del paciente¹⁹⁹.

La legislación española recoge todas estas apreciaciones en una Circular de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo dirigida a todos los profesionales sanitarios implicados en la administración de estos preparados²⁰⁰; aunque, debemos indicar que, no siempre todas estas recomendaciones dadas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, y que aparecen

(198) Desde 1957 sólo en el Reino Unido han muerto veintiséis pacientes a causa de la anafilaxia provocada por estos productos. Los extractos de alérgenos y la anafilaxia. Información farmacéutica de la Organización Mundial de la Salud, 1987; 1 (2).

(199) Las autoridades sanitarias del Reino Unido (Comité sobre la Seguridad de los Medicamentos) recomiendan que los pacientes esperen en los Centros sanitarios, donde se les haya administrado la vacuna desensibilizante, un mínimo de dos horas después de la aplicación del extracto. Los extractos de alérgenos y la anafilaxia. Información Farmacéutica de la Organización Mundial de la Salud, 1987; 1 (2).

(200) Circular 8/88, de 15 de febrero, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre la información a incluir en los preparados alérgicos.

recogidas de forma obligatoria, en todos los prospectos de los preparados hiposensibilizantes²⁰¹, son cumplidas por el personal sanitario antes de proceder a su administración.

(201) Los prospectos de los preparados desensibilizantes (extractos de alérgenos) deben de ser aprobados por el propio Ministerio de Sanidad y Consumo, ya que forman parte de la autorización de la comercialización de la especialidad farmacéutica, y deberá contener como mínimo la información fijada en la Circular 8/88 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Cfr., además, el apartado 9 del artículo 19 de la Ley del Medicamento; cit. (1).

CONCLUSIONES

PRIMERA. Tanto en España como en la Comunidad Europea, la reglamentación de los medicamentos inmunológicos se encuentran en una fase muy primaria de desarrollo. Uno de los aspectos en que esto se pone especialmente de relieve es en el caso de los preparados alérgicos y, en general, de las vacunas individualizadas. Al declarar las normas comunitarias excluidas a todos estos medicamentos de su ámbito de aplicación, tienden a someterse a regímenes excepcionales que, al diluir el sistema general de responsabilidades, no tutela adecuadamente la salud pública. En este sentido, aún cuando no se trate de especialidades farmacéuticas, las materias primas empleadas en su preparación requieren autorización sanitaria. Asimismo, fuera del caso de las oficinas de farmacia, el resto de los establecimientos que los preparen, han de tener la condición de laboratorio farmacéutico. Sin estas garantías no sería posible comercializar vacunas individualizadas en países comunitarios distintos al de fabricación.

El Decreto que regula los medicamentos inmunológicos no responde a una visión coherente de esta materia. Sin embargo, esta cuestión parece quedar resuelta por los Decretos de laboratorios y de registro. No obstante, es preciso que esta interpretación se consolide en la práctica administrativa. Por otra parte, en el nivel comunitario deberían aclararse más estas cuestiones y favorecer su aplicación homogénea.

SEGUNDA. Desde la aprobación de la primera Directiva, los requerimientos técnicos para el registro de medicamentos inmunológicos han experimentado un considerable grado de detalle. A pesar de ello, aun es necesario precisar las condiciones generales sobre estabilidad y esterilidad. Esta cuestión habrá de afrontarse también en el marco de las Conferencia Internacionales de Armonización.

Asimismo, se encuentran pendientes de regulación comunitaria los alérgenos empleados en tratamientos hiposensibilizantes. Podría servir de modelo la legislación vigente en el Consejo Nórdico.

Por lo que se refiere a las garantías de calidad en la fabricación, es preciso adoptar disposiciones específicas para el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación para sueros y toxinas análogas a las establecidas en los Estados Unidos por la FDA (Food and Drug Administration).

TERCERA. Para asegurar la eficacia de los medicamentos inmunológicos es fundamental su correcta conservación durante su distribución, manteniendo la temperatura en el rango adecuado. Esta cuestión no ha sido aun resuelta por la legislación en Europa, y requiere la introducción de medios de comprobación de que se ha mantenido la cadena del frío. En este sentido es preciso adoptar Prácticas Correctas de Distribución, que incorporen sistemas especiales de control, tales como:

- a) indicadores tiempo—temperatura, en todos los envíos;
- b) ficha de seguimiento de la cadena de distribución.

Como consecuencia de sus atribuciones profesionales, el farmacéutico juega en la garantía de la conservación un papel fundamental. Sin embargo, sin los sistemas de control propuestos, difícilmente podrá asumir plenamente su responsabilidad sanitaria. Además, sin estos medios, es en el farmacéutico sobre el que pesa la presunción de negligencia en la conservación.

CUARTA. La garantía de la conservación supone un aspecto de la responsabilidad sanitaria, que alcanza, no sólo a la producción de reacciones adversas, sino que se extiende también a la falta de eficacia terapéutica. Si bien este aspecto de la responsabilidad afecta a todos los medicamentos —a causa de la garantía de la seguridad y eficacia con la que se ponen en el mercado—, se aprecia especialmente su importancia en el caso de los medicamentos inmunológicos, por su clara orientación preventiva. Por ello, el análisis de la responsabilidad en estos productos proporciona puntos de referencia muy valiosos para la construcción de la responsabilidad civil por daños. En efecto, por daño, en estos casos, no sólo ha de entenderse la producción de efectos adversos, sino también la falta de eficacia terapéutica.

Las normas comunitarias en esta materia respaldan esta orientación. En el mismo sentido parece pronunciarse la Ley, española, General de Defensa de los Consumidores y Usuarios, aunque requieren un desarrollo ulterior.

QUINTA. La realización del mercado interior en la Comunidad Europea, plantea considerables problemas de salud pública, que han de ser resueltos sobre la base de la cooperación y coordinación entre los Estados miembros. Uno de los aspectos fundamentales al respecto es el de la política de prevención y erradicación de enfermedades transmisibles. Actualmente no existen criterios generales para la adopción de medidas de salud pública.

La adopción de un programa de vacunación común para toda la Comunidad se hace necesario, y su implantación sería relativamente fácil debido a las pocas diferencias existentes en los programas de vacunación de los Estados miembros. Partiendo de esta base uno de los primeros retos a los que debería aspirar la Comunidad Europea es erradicar enfermedades como la rubéola, la tosferina y el sarampión.

El marco jurídico adecuado en el que se habrían de fundamentar estas medidas, se encuentra en el artículo 129 del Tratado de Maastrich, que puede dotar de una política común real en este ámbito entre los Estados miembros de la Comunidad Europea.

SEXTA. El régimen de los tratamientos sanitarios obligatorios tampoco está adecuadamente resuelto en España. En cuanto se trata de una restricción a la libertad personal, afecta a un derecho constitucionalmente garantizado, por lo que su limitación requiere la aprobación de una ley en la que se delimiten con el suficiente grado de detalle las condiciones, presupuestos y límites que deben regir los estos tratamientos, que tienen siempre carácter excepcional. En este sentido, la Ley de Medidas Urgentes en Materia de Salud Pública es desde todos los puntos de vista insuficiente y vulnera el principio de reserva de ley al conceder excesivos márgenes de discrecionalidad a los poderes públicos. Las restricciones a la libertad personal por motivos penales

encuentran mucho más garantías que para las intervenciones de salud pública, y no puede ser peor la condición del enfermo que la del delincuente.

Sin perjuicio de las debidas garantías personales y el control de la discrecionalidad de los poderes públicos, es preciso adoptar las medidas adecuadas para la realización de campañas obligatorias de vacunación.

LEGISLACION Y BIBLIOGRAFIA

1. LEGISLACION

1.1. NORMATIVA ESPAÑOLA.

Código Civil.

Instrucción General de la Sanidad Pública de 12 de enero de 1904. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona 1952, Tomo XIV, N° marginal 17060.

R.D. de 10 de octubre de 1919. Reglamento de elaboración y venta de vacunas y sueros para medicina humanas, modificado por O. de 23 de mayo de 1929, Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7975.

Orden de 5 de noviembre de 1920, Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7975.

R.D. de 9 de febrero de 1924. Reglamento para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7976.

Orden de 14 de mayo de 1934. Sueros y vacunas para ganadería. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7979.

Orden de 9 de mayo de 1936. Análisis y preparación de sueros, vacunas y otras especialidades, Diccionario Aranzadi, Dicc. 7980.

Orden de 13 de marzo de 1940. Condiciones de distribución de sueros y vacunas para ganadería. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7984.

Orden de 24 de mayo de 1940. Contrastación de sueros y vacunas para ganadería. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7985.

Orden de 18 de octubre de 1940. Depósitos de sueros y virus contra la peste porcina. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7986.

Orden de 11 de noviembre de 1941. Suspensión de apertura de laboratorios para elaboración de sueros y vacunas para veterinaria. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7990.

Ley de 25 de Noviembre de 1944, de Bases de la Sanidad (BOE 26 de noviembre, rectificado BOE 19 de junio de 1949).

Circular de 30 de diciembre de 1944, del Ministerio de Agricultura, sobre contrastación de bacterinas. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7995.

Orden 11 de enero de 1945, sobre registro de especialidades farmacéuticas. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7996.

Circular de 24 de abril de 1946, del Ministerio de Agricultura, sobre la vacuna aftosa. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 7998.

Circular de 28 de enero de 1946, del Ministerio de Agricultura, sobre la vacuna antiaviar. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 8001.

Circular de 31 de enero de 1946, del Ministerio de Agricultura, sobre la vacuna antirrábica. Diccionario de Legislación Aranzadi, Pamplona, 1951, Tomo VII, N° marginal 8002.

Orden M. del 12 de agosto de 1963 del Ministerio de la Gobernación, por la que se desarrollan determinados puntos del Decreto 2464/63 de 10 de agosto, (BOE 16 de octubre).

Decreto 2464/63 de 10 de agosto, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas, registro, distribución y publicidad de las mismas (BOE 7 de octubre, rectificado por BOE del 11 de noviembre).

Orden M. de 12 de agosto de 1963, sobre laboratorios, registro y distribución de especialidades farmacéuticas (BOE 16 de octubre).

Orden M. de 7 de abril de 1964, sobre regulación de almacenes farmacéuticos (BOE 27 de abril).

Decreto 3098/64, de 24 de septiembre, sobre preparados a base de virus vivos (BOE 13 de octubre).

Resolución de la Dirección General de Sanidad de 31 de Octubre de 1964. Conservación, distribución y aplicación de la vacuna antipoliomiélfica con virus vivos.

Resolución de la Dirección General de Sanidad de 7 de Junio de 1966, que modifica a la Resolución de la Dirección General de Sanidad de 31 de Octubre de 1964.

Ley 17/1967, de 8 de abril, sobre actualización de normas vigentes en materia de estupefacientes (BOE 11 de abril).

Acuerdo, de 1 de septiembre de 1970, sobre transporte internacional de mercancías perecederas y sobre vehículos especiales utilizados en éstos transportes (A.T.P.). Acuerdo al que se adhirió España por Instrumento de 3 de marzo de 1972 (BOE 22 de noviembre).

Decreto 1416/73 de 10 de mayo, sobre regulación del registro farmacéutico (BOE 30 de junio).

Orden M. de 12 de noviembre de 1973, sobre farmacovigilancia (BOE 30 de noviembre).

Decreto 2065/74 de 30 de mayo, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social (BOE 20 y 22 de julio de 1974).

Reglamento Sanitario Internacional, aprobado por la 22 Asamblea Mundial de la Salud, el 25 de julio de 1969, celebrada en Ginebra (BOE 18 de febrero de 1974).

Pacto de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, firmado en Nueva York el 19 de diciembre de 1966, ratificado por España (BOE 30 de abril de 1977).

R.D. 3451/77, de 1 de diciembre, sobre promoción, información, información y publicidad de los medicamentos y especialidades farmacéuticas (BOE 24 de enero de 1978).

R.D. 920/78 de 14 de abril, por el que se regula el registro y procedimiento de control de los fabricantes, importadores y almacenistas de productos farmacéuticos (BOE 5 de mayo).

Constitución española de 1978 (BOE de 29 de diciembre) reformada el 27 de agosto de 1992 (BOE 28 de agosto).

Orden M. de 18 de octubre de 1979, por la que se desarrolla el R.D. 920/78, y se regulan los procedimientos de control de productos farmacéuticos y material de acondicionamiento (BOE 15 de noviembre).

Convenio Europeo para la protección de los Derechos Humanos y Libertades Fundamentales, firmado en Roma el 4 de noviembre de 1950, ratificado por España (BOE 10 de noviembre de 1979).

Orden M. de 17 de enero de 1980, sobre funciones y servicios de las oficinas de farmacia (BOE 1 de febrero).

Ley 22/80, de 24 de abril, que modifica la Ley de Bases de la Sanidad Nacional, sobre las vacunaciones impuestas y recomendadas (BOE 28 de abril).

Orden M. de 15 de mayo de 1980, por la que se desarrolla el R.D. 3451/77 (BOE 24 de enero) sobre promoción, información y publicidad de los medicamentos y las especialidades farmacéuticas (BOE 16 de junio).

Carta Social Europea, firmada en Turín el 18 de octubre de 1961, ratificada por España (BOE 26 de julio de 1980).

Resolución, de 15 de Octubre de 1981, sobre actualización de la relación de medicamentos susceptibles de preparación en envase clínico (BOE 4 de noviembre).

Circular 50/81, de 22 de noviembre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, relativa al establecimiento para la adecuación, control e inspección de las vacunas antigripales.

R.D. 726/82, de 17 de marzo, relativa a la caducidad y devolución de especialidades a los laboratorios farmacéuticos (BOE 17 de abril).

Orden M. de 15 de julio de 1982, por la que se regula el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano no publicitarias (BOE 5 de agosto).

Resolución de 19 de noviembre de 1982, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, complementa la Orden M. de 15 de julio, relativa al material de acondicionamiento de las especialidades de uso humano no publicitarias, (BOE 4 de diciembre).

Ley Orgánica 8/83, de 25 de junio, Código Penal (BOE 27 de junio).

Sentencia del Tribunal Constitucional 83/1984, de 24 de julio, a la cuestión de inconstitucionalidad núm. 80/1983 (BOE de 24 de agosto).

- R.D. 3179/83, de 23 de noviembre, por el que se regula el suministro, distribución, prescripción y control de la antihepatitis B, (BOE 28 de diciembre).
- Orden M. de 14 de mayo de 1984, de puesta en marcha del programa de vacunaciones para Andalucía (BOJA del 25 de mayo).
- R.D. 1317/84, de 20 de junio, sobre inspección de géneros medicinales en operaciones de comercio exterior (BOE 12 de julio).
- Resolución de 12 de junio de 1984, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que desarrolla la Orden M. de 15 de julio sobre el tamaño de letra del material de acondicionamiento de las letras de las especialidades de uso humano no publicitarias. (BOE 25 de junio).
- Orden M. de 11 de julio de 1984, por la que se regula la información epidemiológica sobre la vacunación contra la hepatitis B, (BOE 20 de julio).
- Resolución de la Dirección General de Farmacia y Productos sanitarios de 12 de julio de 1984, por la que se dictan normas sobre el tamaño de las letras del material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano (BOE 5 de agosto).
- Ley 26/84, de 19 de julio, General para la defensa de Consumidores y Usuarios (BOE 24 de julio).
- Orden M. de 19 de abril de 1985, sobre normas de correcta fabricación y control de calidad de los medicamentos (BOE 30 de abril).
- Orden M. de 7 de mayo de 1985 que desarrolla el R.D. 1317/84, de 20 de junio. (BOE de 20 de agosto).
- O.M. de 13 de mayo de 1985, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se actualiza la clasificación anatómica de medicamentos (BOE de 21 de mayo. Corrección de errores BOE 14 de junio).
- Orden M. de 25 de junio de 1985, por el que se regulan los órganos encargados de la farmacovigilancia (BOE 11 de julio, corrección de errores en el BOE 26 de julio del mismo año).
- Tratado Constitutivo de la Comunidad Económica Europea, versión publicada en el BOE de 1 de enero de 1986.
- Ley Orgánica 3/86, de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública, (BOE 29 de abril).
- Ley 14/86, de 25 de abril, General de Sanidad, (BOE 29 de abril).
- Circular 18/86, de 20 de mayo, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, relativa a normas de vacunas antigripales (Campaña 1986/87).
- R.D. 1418/86, de 13 de junio, sobre funciones del Ministerio de sanidad y Consumo en materia de Sanidad Exterior (BOE de 10 de julio)
- Circular 10/87, de 19 de mayo, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, relativa a normas de vacunas antigripales (Campaña 1987/88).

Circular nº 6 de 24 de junio de 1987, de la Dirección General de Salud Alimentaria y Protección de los Consumidores del Ministerio de Sanidad y Consumo, relativa a la inspección de alimentos y mercancías en fronteras.

Acta Unica Europea, firmada en Luxemburgo el 16 de febrero de 1986, ratificada por España el 9 de diciembre de 1986 (BOE, 3.7.1987).

Circular 27/87, de 28 de octubre, de la misma Dirección General, información a incluir en los extractos alergénicos.

Circular 29/87, de 28 de octubre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios relativa a información sobre la administración de productos alergénicos.

Circular 8/88, de 15 de febrero, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre la información a incluir en los preparados alergénicos.

Circular 19/88, de 22 de abril, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, relativa a normas de vacunas antigripales (Campaña 1988/89).

Ley 34/88, de 11 de noviembre, General de Publicidad (BOE 15 de noviembre).

Resolución de 5 de enero de 1989, la Dirección General de Alta Inspección y Relaciones con Administraciones Territoriales se publica un Convenio del Ministerio de Sanidad y Consumo con la Junta de Andalucía en materia de Farmacovigilancia (BOE 23 de enero).

R.D. 93/89, de 20 de enero, por el que se deroga el R.D.3179/83, de 23 de noviembre, por el que se regula el suministro, la distribución, prescripción y control de la administración de la vacuna contra la hepatitis B, (BOE 28 de enero).

Circular 17/89, de 23 de junio, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios relativa a un prospecto normalizado para las vacunas antigripales trivalentes.

Circular 16/89, de 27 de junio, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, relativa a normas de vacunas antigripales (Campaña 1989/90).

Circular 3/90, de 2 de abril, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, sobre rehabilitación transitoria y conjunta de la totalidad de las especialidades farmacéuticas de vacunas antipoliomielíticas registradas.

Resolución de 7 de mayo de 1990, del Servicio Andaluz de Salud, sobre la modificación del calendario oficial andaluz de vacunaciones. (BOJA 15 de mayo).

Circular 8/90, de 25 de mayo de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, relativa a normas de vacunas antigripales (Campaña 1990/91).

Circular 18/90, de 21 de noviembre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se dan las directrices para la realización de estudios de Farmacovigilancia.

Ley 25/90, de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE 22 de diciembre).

R.D. 288/91, de 8 de marzo, por el que se regulan los medicamentos inmunológicos (BOE 12 de marzo).

- Ley Orgánica 10/92, de 28 de diciembre, por la que se autoriza la ratificación por España del Tratado de la Unión Europea, firmado en Maastrich, el 7 de febrero de 1992 (BOE 29 de diciembre).
- R.D. 1564/92, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial (BOE 2 de febrero de 1993; Corrección de errores BOE 11 de marzo).
- R.D. 767/93, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de fabricación industrial (BOE 2 de julio).
- R.D. 898/93, de 11 de junio, por el que se regula la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos (BOE 16 de julio).

1.2. NORMATIVA DE LA COMUNIDAD EUROPEA

- Tratado de París de 18 de abril de 1951 por el que se constituye la Comunidad Europea del Carbón y del Acero (CECA). Publicado en el BOE de 1.1.1986.
- Tratados de Roma de 25 de marzo de 1957 por los que se constituye la Comunidad Europea de Energía Atómica (CECA, EURATOM) y la Comunidad Económica Europea (CEE). Publicado en el BOE de 1.1.1986.
- Convenio de Roma de 25 de mayo de 1957 sobre determinadas Instituciones Comunes a la Comunidades Europeas.
- Tratado de Bruselas de 8 de Abril de 1965 por el que se constituye un Consejo Unico y una Comisión Unica de las Comunidades Europeas.
- Directiva del Consejo 65/65/CEE, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE 22 de 9.2.1965, EE.13 V.1).
- Directiva del Consejo 75/318/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de prueba especialidades farmacéuticas (DOCE L 147 de 9.6.75, EE.13 V.4).
- Directiva del Consejo 75/319/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 147 de 9.6.75, EE.13 V.4).
- Directiva del Consejo 81/851/CEE, de 28 de septiembre, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios (DOCE L 147, de 9.9.1981, EE 13/V. 4).

- Directiva del Consejo 81/852/CEE, de 28 de septiembre, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios (DOCE L 317 de 6.11.81, EE 13/V.4.).
- Directiva del Consejo 83/570/CEE, de 26 de octubre de 1983, de modificación de las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE, relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 332 de 28.11.83, EE.13 V.14).
- Recomendación del Consejo 83/571/CEE, de 26 de octubre de 1983, relativa a las pruebas para la comercialización de especialidades farmacéuticas (DOCE L 332 de 28.11.83, EE.13 V.14).
- Directiva 85/374/CEE, de 25 de julio, relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de responsabilidad por los daños causados por productos defectuosos (DOCE L 210, de 7.8.85).
- Resolución 86/C 184/01 del Consejo y de los representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, sobre el Programa de acción de la Comunidad en el sector de la toxicología a efectos de la protección sanitaria (DOCE C 184 de 23 de julio);
- Resolución 86/C 184/02 del Consejo y de los representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, sobre el abuso del alcohol (DOCE C 184 de 23 de julio);
- Resolución 86/C 184/03 del Consejo y de los representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, sobre la adopción de una cartilla sanitaria de urgencia (DOCE C 184 de 23 de julio);
- Resolución 86/C 184/04 del Consejo y de los representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, sobre la protección de los pacientes sometidos a diálisis, mediante una reducción máxima de la exposición al aluminio (DOCE C 184 de 23 de julio);
- Resolución 86/C 184/05, del Consejo y de los Representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, reunidos en el seno del Consejo, de 7 de julio, sobre el Programa de acción de las Comunidades Europeas contra el cáncer (DOCE C 184 de 23 de julio).
- Resolución 86/C 184/06 de los Representantes de los Gobiernos de los Estados miembros, reunidos en el seno del Consejo, de 25 de mayo de 1986, relativa al SIDA (DOCE C 184, de 23 de julio).
- Directiva del Consejo 87/18/CEE, de 18 de diciembre de 1986, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas (DOCE L 15 de 17.1.1987).
- Directiva del Consejo 87/19/CEE, de 22 de diciembre de 1986, por la que se modifica la Directiva 75/318/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre

- normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas (DOCE L 15 de 17.1.1987).
- Directiva del Consejo 87/20/CEE, de 22 de diciembre, por la que se modifica la Directiva 81/852/CEE, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios (DOCE L 15, de 17.1.1987).
- Directiva del Consejo 87/21/CEE, de 22 de diciembre de 1986, por la que se modifica la Directiva 65/65/CEE, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 15 de 17.1.1987).
- Directiva del Consejo 87/22/CEE, de 22 de diciembre de 1986, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología (DOCE L 15 de 17.1.1987).
- Recomendación 87/176/CEE, de 9 de febrero de 1987, relativa a las pruebas para la comercialización de especialidades farmacéuticas.
- Directiva del Consejo 89/341/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DOCE L 142 de 25.5.89).
- Directiva del Consejo 89/342/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos (DOCE L 142 de 25.5.89).
- Directiva del Consejo 89/343/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos (DOCE L 142 de 25.5.89).
- Directiva del Consejo 89/381/CEE, de 14 de junio de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas y por la que se adoptan disposiciones especiales sobre los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos (DOCE L 181 de 25.6.89).
- Reglamento (CEE), nº 2377/90 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de límites máximos de residuos de medicamentos en los alimentos de origen animal.
- Directiva del Consejo 90/676/CEE, de 13 de diciembre, por la que se modifica la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios (DOCE L 373 de 31.12.1990).
- Directiva del Consejo 90/677/CEE, de 13 de diciembre, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 85/851/CEE, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados

- miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establecen disposiciones adicionales para los medicamentos veterinarios inmunológicos (DOCE L 373 de 31.12.1990).
- Propuesta de Reglamento (CEE) del Consejo por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento 90/330/01 de 31 de diciembre de 1990.
- Directiva de la Comisión 91/356/CEE, de 13 de junio, por la que se establecen los principios y las directrices de las prácticas de correcta fabricación de los medicamentos de uso humano (DOCE nº L 193 de 1.7.1991).
- Directiva de la Comisión 91/412/CEE, de 23 de julio, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos veterinarios (DOCE L 288, de 17.8.1991).
- Directiva de la Comisión 91/507/CEE, de 19 de julio, por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE, del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos (DOCE L 279 de 26.9.1991).
- Directiva 92/1/CEE, de 13 de enero, relativa al control de las temperaturas en los medios de transporte y en los locales de depósito y almacenamiento de los alimentos ultracongelados destinados al consumo humano (DOCE L 34 de 11.2.92).
- Reglamento (CEE) Nº 675/92 de la Comisión, de 18 de marzo, por el que se modifican los Anexos I y II del Reglamento (CEE) Nº 2377/90 del Consejo que establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal (DOCE L 73, de 19.3.92)
- Directiva 92/18/CEE, de 20 de marzo, por la que se modifica el Anexo de la Directiva 81/852/CEE, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos u clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios (DOCE L 97, de 10.4.92).
- Directiva 92/25/CEE, de 31 de marzo, relativa a la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano (DOCE L 113, de 30.4.92).
- Directiva 92/26/CEE, de 31 de marzo, relativa a la clasificación para su dispensación de los medicamentos de uso humano (DOCE L 113, de 30.4.92).
- Directiva 92/27/CEE, de 31 de marzo, relativa al etiquetado y al prospecto de los medicamentos de uso humano (DOCE L 113, de 30.4.92).
- Directiva 92/28/CEE, de 31 de marzo, relativa a la publicidad de los medicamentos para su uso humano (DOCE L 113, de 30.4.92).
- Reglamento (CEE) Nº 1768/92 del Consejo, de 18 de junio; relativo a la creación de un certificado complementario de protección para los medicamentos (DOCE L 182, de 2.7.92).

Tratado de la Unión Europea (DOCE C 224 de 31.8.1992).

Directiva 92/73/CEE, de 22 de septiembre, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos (DOCE L 297, de 13.10.92).

Directiva 92/74/CEE, de 22 de septiembre, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos veterinarios (DOCE L 297, de 13.10.92).

Reglamento (CEE) N° 3093/92 de la Comisión, de 27 de octubre, por el que se modifican el Anexo III del Reglamento (CEE) N° 2377/90 del Consejo que establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal (DOCE L 311, de 28.10.92).

Resolución del Consejo y de los Ministros de Salud de los Estados miembros, reunidos en el seno del Consejo, de 13 de noviembre de 1992, sobre vigilancia de las enfermedades transmisibles (doc. 92/C 326/01, DOCE C 326, de 11 de diciembre).

2. BIBLIOGRAFIA

- ACOSTA ROBLES, AL: Evaluación, autorización y registro de medicamentos en la Comunidad Europea. Memoria de Licenciatura, Facultad de Farmacia. Granada, 1992: 459.
- ACOSTA ROBLES, AL; NAVARRO MUROS, IM; CABEZAS LOPEZ, MD y MARTIN CASTILLA, D: Medicamentos inmunológicos: España y la Comunidad Europea. Industria Farmacéutica, 1991; VI: 121-124.
- ACOSTA ROBLES, AL; VALVERDE, JL; MARTIN CASTILLA, D; CABEZAS LOPEZ, MD y NAVARRO MUROS, IM: Procedimientos comunitarios para la evaluación de medicamentos veterinarios. El Farmacéutico, 1992; 126: 67-75.
- AJJAN, N: Les nouveaux vaccins. Prospective & Santé, 1987; 42: 163-170.
- ALCAIDE MEGIAS, J y ALTET GOMEZ, MN: Vacunación contra la tuberculosis. Jano Med Human, 1987; nov.: 84-86.
- ALCANTARA CHACON, F: Vacunación contra la rabia. Jano Med Human, 1987; nov.: 81-83.
- ALCOVER GARAU, G: La responsabilidad civil del fabricante. Derecho comunitario y adaptación al Derecho español. Madrid, 1990.
- AROZTEGUI TRECHS, M y FAULI TRILLO, C: Sistema inmunitario. Farmacia profesional, 1993; 7 (4): 43-48.

- ARZTEGUI TRECHS, M y FAULI TRILLO, C: Sistema inmunario. Farmacia profesional, 1993; 7 (8): 32-42.
- Arrêté du 6 février 1991 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées par l'article 10 du Code de la santé publique. Rec. int. Lég. sanit., 1992; 43 (1): 36-37.
- ASSOCIATION EUROPEENNE DE LIBRE-ECHANGE: Convention pour la reconnaissance mutuelle des inspections concernant la fabrication des produits pharmaceutiques, publié en Octobre 1970, en Documentación preparada para la tramitación del Proyecto de Ley del Medicamento, nº75 2401-2426. Abril 1989.
- ASSOCIATION EUROPEENE DE LIBRE-EXCHANGE: Contrôle des produits pharmaceutiques: arrangement pour la reconnaissance réciproque des méthodes de contrôle. Rec. int. Lég. sanit., 1980, 31 (3): 725-729.
- ATC. Estratto da l'Informatore Farmaceutico 1989, Milano, 1989.
- AZEMA, J; BENOIT-LEVY, A: Droit communautaire de la pharmacie. Etat de l'harmonisation communautaire. Droit Pharmaceutique LITEC, actualización 5, París 1987, fasc. 90-30.
- BACKMAN, A: Comments to the second edition of the common Nordic Guidelines on registration of allergenic preparations. Regulatory Control and Standardization of allergenic Extracts. Sixth International Paul-Ehrlich-Seminar. September 5-7, 1990: 87-93.
- BADA AINSA, L: Vacunación contra las enfermedades exóticas. Jano Med Human, 1987; nov.: 73-74.
- BAER, H: Regulation and control of allergenic extracts in the U.S. Regulatory Control and Standardization of allergenic Extracts. Sixth International Paul-Ehrlich-Seminar. September 5-7, 1990: 95-100.
- BARCANADAS, M: Vacunación contra la poliomieltitis. Jano Med Human, 1987; nov.: 45-46.
- BARRE SINOUSI, F; CHERMANN, JC y ROZENBAUM, W: Faut-il isoler les personnes infectées. Problèmes politiques et sociaux, 1987; 565: 32-33.
- BASCUAS ALVAREZ, J: Compendio legislativo de la industria farmacéutica. Madrid, 1980: 511
- BENVENISTE, J y THOMAS, Y: Immunologie et allergie. Prospective & Santé, 1987; 42: 131-137.
- "Breakthrough" cholerae vaccine trials. Script, Nº 1651, September 13 th 1991, p. 23.
- BRUNCO P y SAUER, F: Extension of the EEC pharmaceutical Legislation to allergens. Regulatory Control and Standardization of allergenic Extracts. Sixth International Paul-Ehrlich-Seminar. September 5-7, 1990: 41-53.
- CABEZAS LOPEZ, MD: Fabricación y control de calidad de medicamentos en la Comunidad Europea y en España. Memoria de Licenciatura, Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Granada, 1990: 162.
- CABEZAS LOPEZ, MD: Bases para la garantía de la calidad de medicamentos en el comercio internacional. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Granada, 1992: 677.

- CABEZAS LOPEZ, MD; ACOSTA ROBLES, AL; NAVARRO MUROS, IM y MARTIN CASTILLA, D: Garantía de calidad de los medicamentos inmunológicos en el R.D. 288/91, de 8 de marzo. Indufarma, en prensa, aceptado.
- CADORNIGA VALIÑO, L; MARINO y G-SANDOVAL, MA y MARTIN SOBRINO, N: Consumo de extractos hiposensibilizantes y vacunas bacterianas. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 1990; 14 (12): 333-347.
- CARRETERO COLOMER, M: Vacunas. Offarm, 1991; julio-agosto: 39-42.
- CAVANILLAS MUGICA, S: Práctica de la responsabilidad civil en la defensa de consumidores y usuarios. Revista General de Derecho, 1989; agosto: 538-539.
- CAVANILLAS MUGICA, S: La transformación de la responsabilidad civil en la jurisprudencia. Pamplona, 1987.
- CAYLA, JS: Exclusion des activites scolaires, physiques et sportives d'un enfant d'âge scolaires non vacciné. Rev. dr. sanit. et soc., 1993; 29 (2): 242-244.
- Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos y Directrices del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF) sobre controles a efectuar en el producto terminado (III-3324-89, EN, Borrador 7). Circular AEFI, abril 1991.
- CLAVERO GONZALEZ, GA y SIERRA LOPEZ, A: Actualización del concepto de salud pública. Revista de Sanidad e Higiene Pública, 1983; 57: 222.
- COCKBURN, W: The work of the WHO Consultative group on poliomyelitis vaccines. Bull. World Health Organ, 1988; 66 (2): 134-54.
- CODE OF FEDERAL REGULATIONS, 21 parts 600, April 1992. Office of the Federal Register National Archives and Records Administrations. Washington, 1992: 236.
- COLEGIO OFICIAL DE FARMACEUTICOS DE MADRID: Circular 13/92, de noviembre de 1992, del relativa, entre otros, a los laboratorios y entidades fabricantes de vacunas bacterianas y extractos alérgicos.
- COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: Ampliación de Directivas farmacéuticas a productos farmacéuticos no cubiertos (comunicación de la comisión). COM (87) 697 final, Bruselas 4 de Enero de 1988.
- COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: El derecho comunitario. Luxemburgo, 1992: 28.
- COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: Informe de la Comisión al Consejo sobre las actividades del Comité de Especialidades Farmacéuticas. COM (88) 143 final. Bruselas 22.3.88.
- COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: Informe de la Comisión al Consejo sobre las actividades del Comité de Especialidades Farmacéuticas, COM (91) 39 final. Bruselas 15 de febrero de 1991.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: La consecución del Mercado interior. Libro Blanco de la Comisión para el Consejo Europeo, Junio 1985 COM (85) 310 final, Bruselas 9 de septiembre de 1986, nº 77.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea. 5 Volúmenes:

Volumen I: Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo, 1989.

Volumen II: Nota explicativa a los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo, 1989.

Volumen III: Directrices sobre Calidad, Seguridad y Eficacia de los medicamentos de uso humano. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo, 1989.

Volumen IV: Guía de Normas de correcta fabricación de medicamentos. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo, 1989.

Volumen V: Medicamentos Veterinarios. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo, 1989.

Volumen III, adendum julio 1990. Directrices sobre Calidad, Seguridad y Eficacia de los medicamentos de uso humano. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo, 1990.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: Nuevo sistema de libre circulación de medicamentos en la Comunidad Europea. COM (90) 283 final - SYN 309 a 312, Bruselas, 15 de noviembre de 1990.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: Quinto Informe anual al Parlamento Europeo sobre el control de la aplicación del Derecho Comunitario, 1987, COM (88) 425 final, Bruselas 3.10.1988.

COMISION DE FARMACIA DEL HOSPITAL DE MADRID (Consejería de Salud y Bienestar Social de la Comunidad de Madrid): Guía básica de medicamentos. Madrid, 1984.

COMMISSION DES COMMUNATES EUROPEENNES: Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques dans les Etats membres de la Communauté Européenne sur l'utilisation de la nouvelle procédure multi-états instituée par la directive du Conseil 83/570/CEE. Luxembourg, 1986.

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES: Ad hoc working party on Biotechnology/pharmacie: Note for guidance: Allergen products. Doc III/9271/90-EN, FINAL, Brussels, 1.7. 1992.

- COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES: Ad hoc working party on Biotechnology/pharmacie: Validation of virus removal and inactivation procedures. Doc III/8115/89-EN, FINAL, Brussels, 1991.
- COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES: Ad hoc working party on Biotechnology/pharmacie: Yearly choice of influenza virus strains for vaccines; Potency on influenza vaccines; Batch release testing y Clinical trials. Doc III/3188/91-EN, Brussels, 1991.
- COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES: Guidelines on the quality, safety, and efficacy of medicinal product for the human use. The rules governing Medicinal Products in the European Community, Vol III. Addendum n° 2, May 1992.
- CONGRESO DEL GRUPO DE ASESORES TECNICOS DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Ginebra, noviembre de 1987. Bol. WHO, 1988; 66: 435-455.
- CONSEJERIA DE SALUD y BIENESTAR SOCIAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID: Recomendaciones y estrategias frente a la Hepatitis B y la Hepatitis Delta. Madrid, 1989: 53.
- CONSEJERIA DE SALUD y SERVICIOS DE LA JUNTA DE ANDALUCIA: Programa de vacunaciones (PVA). Cuadernos de Salud n° 11. Sevilla, 1990: 96.
- CONSEJERIA DE SALUD y SERVICIOS DE LA JUNTA DE ANDALUCIA: Vacunaciones sistemáticas. Manual n° 9. Sevilla, 1988: 40.
- CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACEUTICOS. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, Madrid, 1992: 1377-1387.
- Contraindicaciones de la vacunación en la infancia. Información Terapéutica de la Seguridad Social, 1989; 13, (3): 62-65 (traducción del Drug. Ther. Bull, 1988; 26 (21)).
- CONVENTION FOR THE MUTUAL RECOGNITIONS OF INSPECTIONS IN RESPECT OF THE MANUFACTURE OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS. Guidelines for the manufacture of sterile products. Geneva, 1981: 19.
- CPMP bussines at March meeting. Scrip, N°1499, March 23 rd 1990, p. 3.
- CREMADES, M; BASS, J; MAYOR, A; LAGUNA P; SANJOSE, L y BRUGUERA, M: Vacuna recombinante de la Hepatitis B en personal sanitario. Inmunogenicidad de una pauta rápida de vacunación. Med. Clin. (Barc), 1989; 93: 684-686.
- CRUZ, M; HIERRO, FR; FERRER, P y ROLDAN, ML: Complicaciones y contraindicaciones de las vacunaciones. Jano Med Human, 1987; nov.:34-36.
- CUBELLS RIERO, J Vacunación contra la varicela. Jano Med Human, 1987; nov.: 89-90.
- Cholera vaccine trials in Brasil. Script, N° 1617 May 17 th 1991, p. 27.
- DEBOYSER, P: Le marché unique des produits pharmaceutiques. Revue du Marché Unique Européen, 1991; 3: 101-176.
- DE CESARE, G; RACCO, M: La Legislazione del Farmaco. 2ª ed. Padova, Liviana editrice 1986
- DEL POZO, A: Farmacia Galénica Especial. 3 tomos. 2ª Ed. Barcelona 1987.

- DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA y SALUD PÚBLICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID: II Jornadas de Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid, 1989: 92.
- DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA y SALUD PÚBLICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID: III Jornadas de Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid, 1990: 64.
- D.M. Sanità del 13 dicembre 1992, disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n°. 297, de 19 de dicembre de 1991)
- DIRECCION GENERAL DE FARMACIA y PRODUCTOS SANITARIOS: El registro de medicamentos en la CEE. Cómo solicitar un registro comunitario. Monografía Técnica, n° 14. Madrid, 1989: 245
- DIRECCION GENERAL DE FARMACIA y PRODUCTOS SANITARIOS del MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO: Farmacopea Europea. 2ª Edición. 5 volúmenes, Madrid, 1988.
- DIRECCION GENERAL DE FARMACIA y PRODUCTOS SANITARIOS del MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO: Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos en la Comunidad Europea. Monografía técnica n° 19. Madrid 1992: 137.
- DORPEMA, JW: The expectations of the regulatory authorities concerning the EC directives for allergenic extracts. Regulatory Control and Standardization of allergenic Extracts. Sixth International Paul-Ehrlich-Seminar. September 5-7, 1990: 1-5.
- EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES ASSOCIATIONS (EFPIA). Annual Report 1992, Brussels 1993: 51.
- EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES ASSOCIATIONS (EFPIA). EC regulation concerning the creation of supplementary protection certificate for medicinal products. Brussels, 1993: 14.
- EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES ASSOCIATIONS (EFPIA). EC Directives on the advertising of medicinal products. Brussels 1993: 8.
- Elección y uso de la vacuna de la Hepatitis B. Información Terapéutica de la Seguridad Social, 1989; 13 (5): 101-103 (traducción del Drug. Ther. Bull, 1985; 23: 45-49).
- ESTEBAN JI et al.: Anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en grupos de alto riesgo en España. The Lancet (Ed. Esp.) 1989; 15 (6): 363-366.
- FARMAINDUSTRIA: Información sobre sistemas comunitarios de autorización de medicamentos. E/1/88, de 21 de septiembre de 1988.
- FARMAINDUSTRIA: La legislación farmacéutica y la CEE. Madrid, 1986: 223.
- FARMAINDUSTRIA: La legislación farmacéutica española y el derecho comunitario. Madrid, 1987: 328.
- FARMAINDUSTRIA: Legislación básica de la industria farmacéutica. Madrid, 1987: 756.
- FARMAINDUSTRIA: Legislación española del Medicamento. Madrid, 1991: 792.

- FARMAINDUSTRIA: Reglamentación del medicamento. 2 tomos. Madrid, 1982.
- FEDERACION DE COLEGIOS FARMACEUTICOS DE ANDALUCIA, CEUTA y MELILLA:
Vacunación Antigripal en Andalucía. Temporada 1989-1990.
- FEDERATION EUROPEENNE DES ASSOCIATIONS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE
(EFPIA): Directives de la CEE sur les médicaments: Guide succinct. Bruxelles, 1988.
- FERNANDEZ HIERRO, JM: Responsabilidad civil médico-sanitaria. Madrid, 1987: 272.
- FERNANDEZ PASTRANA, JM: El servicio público de la Sanidad: el marco constitucional. Madrid, 1984: 158.
- FERRER, E: La política de vacunación en Francia. Jano Med Human, 1897; nov.: 17-18.
- FERRER, S: Vacunación contra la parotiditis. Jano Med Human, 1987; nov.: 45-46.
- FUCHS, E: The expectations of the medical profession concerning the EEC Directives for allergenic extracts. Regulatory Control and Standardization of allergenic Extracts. Sixth International Paul-Ehrlich-Seminar. September 5-7 1990: 19-23.
- GALLART CATALA, A: Vacunación contra la rubeola. Jano Med Human, 1987; nov.: 55-57.
- GASCON, P: Vacunación en los Estados Unidos. Jano Med Human, 1987; novi.: 10-11
- GENERALITAT DE CATALUÑA. DEPARTAMENTO DE SANIDAD y ASISTENCIA SOCIAL.
DIRECCION GENERAL DE PROMOCION DE LA SALUD: Manual de vacunaciones.
Barcelona, 1980.
- GENESCA FERRER, J y ESTEBAN MUR, R: Vacunación contra la hepatitis B. Profilaxis de la hepatitis B postexposición. Jano Med Human, 1987; nov.: 58-63.
- GOITI, JJ: Vacunaciones en Gran Bretaña. Jano Med Human, 1987; nov.: 21-22.
- GOLDSCHIMDT, P: L'immunopharmacologie. Prospective & Santé, 1987; 42: 27-44.
- GONZALEZ PEREZ, J y ESCALANTE, JA: Derecho Farmacéutico y recopilación sistemática, actualizada y anotada de la legislación farmacéutica. Madrid, 1972: 1597.
- GRANDA VEGA, E: Nuevos prospectos para nuevos tiempos. El siglo de las luces. Farmacia profesional. 1993; junio: 5-12.
- GUANTES, Y: Hepatitis, un problema en vías de solución. Acofar 1991; 288: 31-34.
- Guidelines for DDD (defined daily dose). NNL News, N° 1, Year 4, April 1991, p. 1.
- Havrix® fields trials "encouraging". Script, N° 1690, February 7 th 1992 pp. 26-27.
- HARTMAN-PETERSEN, H: Laboratory control on standardized allergen preparatio in Denmarck. Regulatory Control and Standardization of allergenic Extracts. Sixth International Paul-Ehrlich-Seminar. September 5-7, 1990: 83-86.
- HIGHTOWER, AW; ORENSTEIN, WA y MARTIN, SM: Recommendations for the use of Taylor series confidence intervals for estimates of vaccine efficacy. Bull. World Health Organ. 1988; 66 (1): 99-105.
- INFORMACION FARMACEUTICA DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. El esquema de certificación de la OMS: funcionamiento y potencial. 1988; 2 (3).

- INFORMACION FARMACEUTICA DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Los extractos de alérgenos y la anafilaxia. 1987; 1 (2).
- INFORMACION FARMACEUTICA DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Pruebas de esterilidad de medicamentos parenterales. 1987; 1 (2).
- INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATIONS (IFPMA): The biological industry and world health. Geneva, Switzerland. 1985: 27.
- INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATIONS (IFPMA): Proceedings of The first International Conference on Harmonisation. Irland, 1992: 590.
- ITURRALDE PARDO, JP: Textos de inserción obligatoria en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano (I), Industria Farmacéutica, 1990; marzo-abril.
- ITURRALDE PARDO, J.P.: Textos de inserción obligatoria en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano (II), Industria Farmacéutica, 1990; mayo-junio.
- KAY, AB: Alergia y asma. Nuevas tendencias y orientaciones terapéuticas. Barcelona, 1991: 294.
- LAURENCE, J: Vaccines and immunology. Overview. Aids. 1988; 2 Suppl 1: S95-101.
- LATORRE, F: Alemania Federal. Un manual de vacunaciones. Jano Med Human, 1987; nov.: 13-14.
- LOUIS, JV: El Ordenamiento Jurídico Comunitario, 2ª ed. corregida y aumentada. Luxemburgo, Oficina de Publicaciones de las Comunidades Europeas 1987: 222.
- LLORENS TEROL, J: Vacunación contra el sarampión. Jano Med Human, 1987; nov.: 49-52.
- LLOYD, LS: Mejoramiento de los métodos de transporte y almacenamiento en frío de vacunas. Crónica de la Organización Mundial de la Salud 1977; 31: 14-19.
- MARTIN HERNANDEZ, D: Investigación y perspectivas de nuevas vacunas. Discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia. Madrid, 1992: 43.
- MARTIN CASTILLA, D: Organización sanitaria en el estado de las autonomías. Tesis Doctoral. Facultad de Derecho de la Universidad de Granada. Granada, 1986: 780.
- MARTIN CASTILLA, D: Registro de medicamentos en Europa: CE y EFTA. Comunicación presentada en Seminario sobre el medicamento en Europa: CE, EFTA y Europa del Este. Barcelona, 16 y 17 de mayo de 1991. Organizado por el Patronato catalán pro Europa. Segunda jornada, viernes 17 de mayo).
- MARTIN CASTILLA, D; CABEZAS LOPEZ, MD; NAVARRO MUROS, IM y ACOSTA ROBLES, AL: Garantías de identificación de los medicamentos: Información y publicidad. Textos para un debate. El Farmacéutico, 1992; Marzo (I): 65-72.
- MARTIN CASTILLA, D; CABEZAS LOPEZ, MD; NAVARRO MUROS, IM y ACOSTA ROBLES, AL: Garantías para el uso racional del medicamento: Propuestas de Directivas de la Comunidad Europea. El Farmacéutico, 1992; Marzo (I): 55-63..

- MARTIN DEL CASTILLO, JM: El mercado único del medicamento. Realidad o ficción. Madrid, 1992: 163.
- MARTIN-RETORTILLO BAQUER, L: Derechos fundamentales en tensión. Poder Judicial, 1984; 13: 31-39.
- MARTINEZ CALCERRADA L: Derecho médico. 3 Vol. Madrid, 1986.
- MARTINEZ-PEREDA RODRIGUEZ, JM: La responsabilidad penal del médico y del sanitario. Madrid, 1989: 357.
- MATTERA, A: El Mercado Unico Europeo. Sus reglas, su funcionamiento. Madrid, 1991: 181.
- MATTERA, A: L'article 30 du traité CEE, la jurisprudence "Cassis de Dijon" et le principe de reconnaissance mutuelle. Revue du Marché Unique Européen, 1991; 4: 13-71.
- MCMILLAN, J: La "certification", la reconnaissance mutuelle et le marché unique. Revue du Marché Unique Européen, 1991; 2: 181-211.
- Medicamentos inmunológicos de uso humano. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 1991; 15 (3): 76-77.
- Merieux' chickpox vaccine launched. Scrip, N° 1851, August 31 st 1993, p. 18.
- MINISTERIO DE SANIDAD y CONSUMO, en cooperación con la ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD y la ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Información de medicamentos. Recoge el Volumen de la 8ª Edición de la USP DI, 1988. Madrid, 1989.
- MUÑOZ LOPEZ, F: Alergia a Hongos. Barcelona, 1983: 60.
- MUÑOZ MACHADO, S: La sanidad pública en España (evolución histórica y situación actual). Madrid, 1975: 230.
- MURPHY, BR: Current approaches to the development of vaccines effective against parainfluenza viruses. Bull. World Health Organ 1988; 66 (6): 443-55.
- NAVARRO MUROS, IM: Derecho farmacéutico comunitario en materia de medicamentos inmunológicos y su aplicación en España. Memoria de licenciatura, Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Granada, 1992: 355.
- NAVARRO MUROS, IM; ACOSTA ROBLES, AL; CABEZAS LOPEZ, MD y VALVERDE, JL: Política administrativa en materia de inmunización. Jano Med Human, 1993; 45 (1047): 39-41.
- NAVARRO MUROS, IM; ACOSTA ROBLES, AL; CABEZAS LOPEZ, MD y VALVERDE, JL: Apuntes históricos sobre la legislación española en materia de medicamentos inmunológicos. Offarm. En prensa, aceptado.
- NAVARRO MUROS, IM y CABEZAS LOPEZ, MD: El farmacéutico en el uso racional del medicamento. Santiago de Compostela, 1990. : 20.

- NAVARRO MUROS, IM; CABEZAS LOPEZ, MD; ACOSTA ROBLES, AL y MARTIN CASTILLA D: Análisis crítico de la nueva reglamentación española de medicamentos inmunológicos. Sanidad e Higiene Pública. En prensa, aceptado.
- NAVARRO MUROS, IM; CABEZAS LOPEZ, MD; ACOSTA ROBLES AL y MARTIN CASTILLA, D: Contenido y alcance del Real Decreto 288/91 sobre medicamentos inmunológicos. Acofar, 1992; 307: 26-31.
- New HiB vaccine for Babies. Lancet, 340: 592-594.
- NIH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN: Prevention and treatment of disease. Washington, 1990.
- NORDIC COUNCIL ON MEDICINES: Administrative procedures of the Drug Regulatory Authorities in the Nordic countries. NLN publication n° 22. Nordiska Läkemedelsnämnden. Uppsala, Sweden, 1988.
- NORDIC COUNCIL ON MEDICINES: Evaluation Report on proprietary medicinal products. Nordic Guidelines. 1st Edition. NLN publication n° 17. Nordiska Läkemedelsnämnden. Uppsala, Sweden. May 1986.
- NORDIC COUNCIL ON MEDICINES: Registration of allergen preparation. Nordic Guidelines, 2^a Ed, Publication n° 23, Sweden, 1988: 34.
- Nort America DTP-Polio vaccine. Scrip, N° 1850, August 27th 1993, p. 18.
- Ordonance concernant les produits immunobiologiques du 23 août 1898 (Recueil officiel des lois fédérales du Suisse, n° 37, de 19 de septembre de 1989)
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: ATC INDEX (including DDS for plain substances). Oslo, 1990
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. 31° Informe. Serie de Informes Técnicos 790. Ginebra, 1989.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Comité de Expertos de la OMS en Patrones biológicos. 39° Informe. Serie de Informes Técnicos 786. Ginebra, 1989.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Comité de Expertos de la OMS en Patrones biológicos. 40° Informe. Serie de Informes Técnicos 800. Ginebra, 1990.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Comité de Expertos de la OMS en Patrones biológicos. 41° Informe. Serie de Informes Técnicos 814. Ginebra, 1991.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: La inmunización salva vida humanas. Crónica de la Organización Mundial de la Salud, 1979; 33: 144-146.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Les vaccinations légeles dans les pays membres de la Communate Economique Européenne. Gêneve, 1965: 32.

- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Programa Ampliado de inmunización de la Organización Mundial de la Salud. Crónica de la Organización Mundial de la Salud, 1979; 33: 436.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Programa mundial a plazo medio sobre medicamentos y vacunas esenciales. Octavo Programa General de Trabajo para el período 1990-1995. Programa 12.2 (doc. EDV/MTP/88.1 de 1 de febrero de 1988).
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Recientes mejoras de la cadena frigorífica para el almacenamiento de vacunas. Crónica de la Organización Mundial de la Salud, 1979; 33: 433-437.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Uso de antígenos sintéticos para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas. Serie de Informes Técnicos 784. Ginebra, 1989.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Uso racional del medicamento. Informe de la Conferencia de expertos, Nairobi, Noviembre de 1985, Ginebra 1986.
- PALOP, R y ADIN, J: La farmacovigilancia en España y la CEE. Comunicación presentada en Seminario sobre el medicamento en Europa: CE, EFTA y Europa del Este. Barcelona, 16 y 17 de mayo de 1991.
- PARLAMENTO EUROPEO: Fichas técnicas sobre el Parlamento Europeo y las actividades de la Comunidad Europea. (El Consejo ES I/B/2, p. 1). Oficina de publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo, 1988.
- PARLAMENTO EUROPEO: Informe de las cuatro propuestas de Directivas. Ponente: Valverde, JL. PE 123. 139/def. Documentos de la sesión 1988-1989 serie A, Documento A2-175/88, de 22 de septiembre de 1988.
- PARLAMENTO EUROPEO Informe a los miembros de las Comisiones de Energía, Investigación y Tecnología y a la de Medio Ambiente, Salud Pública y protección del Consumidor, para la puesta en marcha del proyecto STOA relativo a la protección de la salud mediante vacunación (doc. ES/EM/202550 PE 156.196/An de 13 de febrero de 1992).
- PARLAMENTO EUROPEO: Proyecto de Informe sobre la propuesta de la Comisión al Consejo de un reglamento relativo al establecimiento de procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (COM (90) 0283 final - C3-0403/90 - SYN 309) de la Comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Protección del Consumidor (PE 148. 067, de 21 de febrero de 1991, Or. ES); Ponente Sr. Valverde, JL.
- PARLAMENTO EUROPEO: Nuevo sistema para la libre circulación de medicamentos en la Comunidad Europea. Enmiendas presentadas por el Parlamento Europeo a la propuesta de Reglamento (CEE) del Consejo por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (DOCE C 138 de 15.7.91).

- PAUL-EHRLICH-INSTITUTE: Allergen products for review in 1992. A technical Guide. Draft (30.10.91): 9.
- PAUL-EHRLICH-INSTITUTE: Tätigkeitsbericht 1990-991. Stuttgart, 1993: 312.
- PAUL-EHRLICH-INSTITUTE: Regulatory Control and Standardization of allergenic Extracts. Sixth International Paul-Ehrlich-Seminar. September 5-7, 1990: 244.
- PEMAN GAVIN, J: Derecho a la salud y administración sanitaria. Bolonia, 1989.
- PICAZO DE LA GARZA, JJ y ROMERO VIVAS, J: Hepatitis y Sida. Madrid, 1991: 271.
- PIZZIGALLO, E y MENCARINI, P: Nuove prospettive in campo di vaccinazione. Nuovi. Ann. Ig. Microbiol 1988; 39 (4-5): 455-63.
- PLAZA MONTERO, J: Vacunación contra el tétanos. Profilaxis del tétanos en las heridas. Jano Med Human, 1987; nov.: 41-42.
- PLENDER, R; PEREZ SANTOS, J: Introducción al Derecho Comunitario. Madrid 1984.
- PONS MORITO. MJ: Normas Comunitarias sobre Pruebas Previas a la Comercialización de Medicamentos. Memoria de Licenciatura, Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Granada, 1990: 378.
- POGGIOLIN, D: A practical guide for applications for marketing authorizations on medicinal specialities in the EEC. New York, 1989: 648.
- PRATS, G: Vacunación contra la fiebre tifoidea. Jano Med Human, 1987; nov.: 65-67.
- PUMAROLA, T y VIDAL TORTS, J: Perspectivas de la vacunación contra el HIV. Jano Med Human, 1987; nov.: 94.
- Respuesta a la pregunta escrita nº 1248/90, de 22 de mayo, formulada por el Prof. VALVERDE a la Comisión de las Comunidades Europeas.
- Respuesta de la Comisión Europea, el 6 de julio de 1990, a la pregunta formulada por el prof. VALVERDE sobre las exigencias del control de la cadena de frío en la distribución de los medicamentos (90/ C 303/95), DOCE Nº C 3303/47 de 3 de diciembre de 1990.
- RICO PEREZ, F: La responsabilidad civil del farmacéutico. Madrid, 1984: 369.
- ROITT, I; BROSTOFF, J y MALE D: Inmunología. Barcelona, 1988.
- RUIZ VADILLO, E: La responsabilidad de la administración y de los profesionales sanitarios. Conferencia pronunciada en el Congreso sobre Derecho y Salud. Barcelona, noviembre 1992.
- SALLERAS I SANMARTIN, LL y DE LA PUENTE I MARTORELL, LL: Fundamentos e importancia de las vacunaciones. Jano Med Human, 1987; nov.: 30-32.
- SALLERAS I SANMARTIN, LL y GARRIDO MORALES, P: Vacunación contra la infección del meningocócica. Jano Med Human, 1987; nov.: 69-70
- SANTOS BRIZ, J: La responsabilidad civil. 2 Vol. Madrid, 1989.
- SANTOS BRIZ, J.: La responsabilidad civil. Derecho sustantivo y derecho procesal. Madrid, 1981: 965.

- SAUER, F: La política farmacéutica de la Comunidad Europea. Dirección General de Mercado Interior y Asuntos Industriales (III/C/2), Bruselas, enero, 1991.
- SB's Havrix° introduced in Switserland. Script, N° 1689, February 5 th 1992, p. 22.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA: Inmunoglobulinas endovenosas. Indicaciones y características técnicas. Barcelona, 1992: 46.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PUERICULTURA: Actualizaciones en Puericultura. Madrid, 1989: 485.
- STEVENS, EAM: The European Clearing House, its function and scope in regulation and control of allergenic extracts. Regulatory Control and Standardization of allergenic Extracts. Sixth International Paul-Ehrlich-Seminar. September 5-7, 1990: 55-58.
- SUÑE, JM: Legislación Farmacéutica Española, 9ª Ed. Barcelona 1991.
- Tétanos. Panorama Actual del Medicamento, 1993; 17: 5-9.
- The partnership for children: WHO and industry. Report on vaccine initiative. Health horizons, 1993; 18: 24-25.
- TISSEYRE-BERRY, M; VIALA, G: Legislation et déontologie de l'industrie pharmaceutique. 2ª Ed. Paris, 1983: 372.
- Two-virus vaccine for malaria. Scrip, N° 1849, August 24th 1993, p. 19.
- US vaccine plan: government purchase price controls. Scrip, N° 1848, August 20th 1993, p. 16.
- Vaccine compensation in Japan. Script, N° 1706, April 3rd 1992, p. 19.
- Vaccine protects against rectal SIV. Script, N° 1691, February 12 th 1992, p. 25.
- Vacunación sistemática de Hepatitis B a los recién nacidos. Acofar, 309, 1993: 31.
- VALTUEÑA, JA: Suiza. Programa Ampliado de Inmunización. Jano Med Human, 1987; nov.: 25-26.
- VALVERDE, JL; CABEZAS LOPEZ, MD; NAVARRO MUROS, IM y ACOSTA ROBLES, AL: Importancia del personal en el control de calidad de medicamentos. Tecnifarma, 1993; 4: 13-16.
- VALVERDE, JL y MARTIN CASTILLA, D: Algunas cuestiones sobre la responsabilidad administrativa y la Industria Farmacéutica en Ciencia e Industria Farmacéutica, 1984; 3 (2) número 1.
- VALVERDE, JL y MARTIN CASTILLA, D: Fabricación y control de calidad de los medicamentos, en El Farmacéutico 1985; 18: 134-145.
- VALVERDE, JL y MARTIN CASTILLA, D: La responsabilidad civil en la industria farmacéutica. El farmacéutico 1985; 10: 63-67.
- VALVERDE, JL; MARTIN CASTILLA, D; NAVARRO MUROS, IM; CABEZAS LOPEZ, MD y ACOSTA ROBLES, AL: Especificidad de la calidad farmacéutica: el nuevo Decreto de laboratorios. Ciencia Pharmaceutica, 1993; 3 (3): 169-174.
- VALVERDE, JL; NAVARRO MUROS, IM; CABEZAS LOPEZ, MD; ACOSTA ROBLES, AL y MARTIN CASTILLA, D: Instrumentalidad del concepto jurídico de Laboratorio Farmacéutico en el control de medicamentos. Ciencia Pharmaceutica, 1992; 2 (4): 302-307.

- VALVERDE, JL; NAVARRO MUROS, IM; CABEZAS LOPEZ, MD; ACOSTA ROBLES, AL y MARTIN CASTILLA, D: Principios y directrices de la calidad farmacéutica: Decreto 1564/92 sobre laboratorios farmacéuticos. Acofar. 1993, 311: 32-38.
- VIDAL TORT, J y DE LA PUENTE I MARTORELL, LL: Calendario de vacunas usuales. Jano Med Human, 1987; nov.: 39-40.
- VIDAL TORT, J y PUMAROLA, T: Vacunación contra la gripe. Jano Med Human, 1987; nov.: 79-80.
- VIDAL TORT, J y SALLERAS I SANMARTIN, LL: Perspectivas de las vacunaciones frente a las infecciones bacterianas, víricas y parasitarias. Jano Med Human, 1987; nov.: 95-97.
- VILLANUEVA, JM: El impacto de la ingeniería genética, en Simposium sobre avances en terapéutica farmacológica. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales (AEFH). Madrid, 1988.
- WILLIAMS, GD: The expectations of the European Allergen Manufacturers Group concerning the EEC Directives for allergen Extracts. Regulatory Control and Standardization of allergenic Extracts. Sixth International Paul-Ehrlich-Seminar. September 5-7, 1990: 7-17.
- WORCEL, M: Les médicaments de l'immunité. Prospective & Santé, 1987; 42: 21-25.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Allergen nomenclature. Bull. World Health Organ, 1986; 64 (5): 767-770.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Progress in the control of viral hepatitis: memorandum from a WHO meeting. Bull. World Health Organ. 1988; 66 (4): 433-55.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Role of human primates in malaria vaccine development: memorandum from a WHO meeting. Bull. World Health Organ, 1988; 66 (6): 719-728.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second Report. WHO Technical Report Series 822. Geneva 1992.
- YLLA-CATALA GENIS, M: Influencia de las condiciones en el transporte de medicamentos termolábiles de características especiales. Boletín AEFI, 1990; 20, 3ª época.
- YLLA-CATALA GENIS, M: Influencia de las condiciones ambientales en el transporte de medicamentos termolábiles. El farmacéutico. 1991; 97: 45-50.