



Evolució de la qualitat de los medicamentos fabricados industrialmente en España en base a las exigencias de la normativa del registro farmacéutico. Desde 1850 hasta la situación actual.

Maria Rosa Buhigas i Cardó

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

Evolución de la calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España en base a las exigencias de la normativa del registro farmacéutico. Desde 1850 hasta la situación actual.

MARIA ROSA BUHIGAS i CARDÓ - 2012

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

Programa de Doctorat Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica
Bienni 2006-2008

Evolución de la calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España en base a las exigencias de la normativa del registro farmacéutico. Desde 1850 hasta la situación actual.

**Memòria presentada per Maria Rosa Buhigas i Cardó
per optar al títol de Doctor per la Universitat de Barcelona**

Directors

Prof. Dra. Elvira Bel Prieto

Prof. Dr. Josep M^a Suñé Negre

M^a ROSA BUHIGAS i CARDÓ

Barcelona. 2012

És molt important mirar endavant,
però moltes vegades la història et dóna
una visió sobre el que vindrà.

GABOR SOMORJAI

*Es muy importante mirar hacia delante,
pero muchas veces la historia te da
una visión sobre lo que vendrá.*

A:

Jordi, al meu espòs,
Núria i Jordi, els meus fills,
Rosa, la meva mare.

A la memòria del meu pare, Pere.

Agraïments

En primer lloc, als Directors de la meva tesi la Prof. Dra. Elvira Bel i el Prof. Dr. Josep M^a Suñé per haver cregut en el projecte i donar-me la seva inestimable ajuda i direcció en un treball que comparteix les seves dues àrees: l'història i la qualitat del medicament.

Al Grup Ferrer on es desenvolupa la meva activitat professional des de fa molts anys i especialment a la Direcció, per haver-me permès consultar i utilitzar l'arxiu documental per realitzar aquest treball i autoritzar-me a reproduir documents d'aquest mateix arxiu.

En segon lloc a tots els que al llarg de la meva vida he tingut al meu costat i dels que he après tantes i tantes coses i molt especialment:

Als meus mestres i professors de l'escola per els coneixements i els valors que em van saber transmetre i als professors de la Facultat ja que gràcies a tots ells vaig poder assolir la preparació necessària per assumir la vida professional.

A totes les meves companyes i companys dels Laboratoris Robert, S.A. i Ferrer Internacional, S.A. per els molts anys de fructífera convivència, que han donat lloc a moltes i molt bones amistats a més de col·laborar a fer-me més fàcil i agradable la feina que calia fer.

Als meus companys d'AEFI per les hores de discussions i treballs on he après molt i especialment al grup dels històrics per la seva inapreciable amistat.

A totes les amigues i amics que he trobat al llarg de la meva vida i que he pogut i puc contar sempre amb ells. Alguns des de els anys llunyans d'infantesa, d'escola i d'universitat, els he tingut sempre prop meu, tot i que per alguns o algunes la

vida els ha portat quilòmetres enllà. A la meva amiga Cesca Niubó agraeixo especialment la seva ajuda en la correcció gramatical e informàtica d'aquest text.

A la meva família, al meu germà Pere, cunyats/es i nebots per estar al meu costat en tot moment i a la meva tia Leonor per el interès i dedicació que ha mostrat sempre per els estudis i l'educació del seus nebots. Tots ells han conformat per mi un entorn inapreciable per poder assumir tots els reptes que s'han anat presentant.

Als meus pares per el seu infinit amor i dedicació i per que en temps difícils van prioritzar l'educació dels seus fills a qualsevol altre qüestió o desig i em van ajudar i animar en tot moment. Avui especialment tinc la immensa alegria de poder tenir aquí a la meva mare.

Al meu espòs Jordi per tots els anys d'estimació, companyia i comprensió i als meus fills, Núria i Jordi perquè ells representen la meva aposta per un futur millor. Ells son el més important de la meva vida i sense ells res no hauria estat possible.

A totes i tots moltes gràcies.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN	11
PRIMERA PARTE	17
Evolución del Registro Farmacéutico desde 1850 hasta la Ley de Bases de 1944.....	17
1.1 Introducción	17
1.2 Resultados	18
1.2.1 Ley de 28 de noviembre de 1855 Servicio General de Sanidad	18
1.2.2 Real Decreto de 18 de abril de 1860. Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de farmacia, comercio de drogas y venta de plantas medicinales.....	20
1.2.3 Real Decreto de 28 de junio de 1894 por el que se autoriza al Gobierno para formar una ley de Sanidad.....	22
1.2.4 Real Decreto de 27 de octubre de 1899 por el que se crea el Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología con la denominación de Alfonso XIII	22
1.2.5 Real Decreto de 12 de enero de 1904 por el que se aprueba la Instrucción General de Sanidad Pública.....	23
1.2.6 Real Decreto de 6 de marzo de 1919 por el que se aprueba el Reglamento para elaboración y venta de especialidades farmacéuticas.	24
1.2.7 Real Decreto de 9 de febrero de 1924 por el que se aprueba el Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas.....	32
1.2.8 Real Decreto de 22 de diciembre de 1925 por el que se crea el Instituto Técnico de Comprobación, destinado al análisis, valoración y contraste de los sueros, vacunas, preparados biológicos y especialidades farmacéuticas.	36
1.2.9 Real Decreto Ley de 11 de mayo de 1926 sobre especialidades farmacéuticas.	37
1.2.10 Real Orden de 9 de Julio de 1927 por la que se aprueban las bases sobre el funcionamiento y servicios encomendados al Instituto Técnico de Comprobación.....	38
1.2.11 Real Decreto nº 1207 de 10 de julio de 1928 por el que el registro de especialidades farmacéuticas, sueros, vacunas, productos biológicos, desinfectantes, substitutivos de la lactancia materna y otros pasa a ser jurisdicción exclusiva del Instituto Técnico de Comprobación y de Restricción de Tóxicos.....	41
1.2.12 Real Decreto nº 1214 de 27 de abril de 1930 por el que el Instituto Técnico de Comprobación y de Restricción de Tóxicos pasa a depender de la Dirección General de Sanidad.....	41
1.2.13 Real Decreto nº 450 de 20 de Enero de 1931 por el que se constituye el Instituto Técnico de Farmacobiología bajo la dependencia de la Dirección General de Sanidad.....	42
1.2.14 Reglamento del Instituto Técnico de Farmacobiología de 3 de junio de 1931.	43

1.2.15 Orden de 3 de diciembre de 1931. del Ministerio de la Gobernación	45
1.2.16 Circular del Director General de Sanidad 31 de marzo de 1932	46
1.2.17 Orden del Ministerio de Trabajo, Sanidad y Previsión de 29 de marzo de 1935.....	46
1.2.18 Decreto de 2 de mayo de 1936 por el que se sustituye la denominación actual de Instituto Técnico de Farmacobiología por el de Instituto Nacional de Terapéutica Experimental.	47
1.2.19 Orden del Gobierno General de 9 de julio de 1937.....	48
1.2.20 Decreto de 5 de junio de 1940 sobre elaboración e importación de especialidades farmacéuticas.....	48
1.2.21 Decreto de 15 de junio de 1942 por el que se crea el Centro Técnico de Farmacobiología.	50
1.2.22 Orden de 21 de abril de 1943 por la que se aprueba el Reglamento del Centro Técnico de Farmacobiología.....	51
1.2.23 Ley de 25 de noviembre de 1944. Ley de Bases de la Sanidad	54
1.3 Discusión de los acontecimientos de este período.....	56
SEGUNDA PARTE	61
Evolución del Registro Farmacéutico desde la Ley de Bases de la Sanidad de 1944 hasta el año 1992 con la Normativa Europea	61
2.1 Introducción.....	61
2.2 Resultados	61
2.2.1 Orden de 24 de julio de 1947 por la que se regula la importación de materias primas e intermediarias para la industria químico-farmacéutica.	62
2.2.2 Decreto de 1 de Septiembre de 1948 por el que se declara de “interés nacional” la fabricación de penicilina y se abre un concurso para llevarla a cabo entre entidades españolas.	63
2.2.3 Orden de 31 de mayo de 1954 por la que se dan normas sobre el registro de especialidades farmacéuticas.....	64
2.2.4 Orden de 15 de noviembre de 1954 por la que se dan normas sobre revisión y convalidación de especialidades farmacéuticas.	66
2.2.5 Orden de 25 de abril de 1955 por la que se concede un nuevo plazo para la convalidación de especialidades farmacéuticas.	67
2.2.6 Orden de 31 de octubre de 1955 por la que se dan normas para que los Laboratorios de especialidades lleven un Libro Oficial.....	67
2.2.7 La tragedia de la Talidomida y sus consecuencias sobre la calidad de los medicamentos. ...	71
2.2.8 Orden de 6 de febrero de 1962 sobre suspensión de apertura de almacenes, de laboratorios y de registro de especialidades farmacéuticas.	75
2.2.9 Orden de 9 de agosto de 1962 por la que se dan normas sobre prórroga para la convalidación de especialidades farmacéuticas.	76
2.2.10 Decreto 2464/1963 de 10 de agosto por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas.	77

2.2.11 Orden de 12 de agosto de 1963 por la que se regula la apertura de los registros farmacéuticos.	88
2.2.12. Orden de 12 de agosto de 1963 por la que se desarrollan determinados aspectos del Decreto 2464/1963 de 10 de agosto por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas.	88
2.2.13 Orden de 7 de enero de 1964 por la que se regula el control de lotes de especialidades farmacéuticas de actividad especial.....	92
2.2.14 Orden de 25 de febrero de 1964 por la que se modifica la de 12 de agosto de 1963 que regulaba la apertura de los registros farmacéuticos en sus puntos dos y tres.....	93
2.2.15 Decreto 3098/1964 de 24 de septiembre por el que se otorgan facultades especiales a la Dirección General de Sanidad respecto a los preparados en cuya composición formen parte virus vivos.	93
2.2.16 Decreto 1295/1965 de 6 de mayo, que modifica el artículo 47 del Decreto 2464/1963 de 10 de agosto de especialidades farmacéuticas.	94
2.2.17 Orden de 5 de mayo de 1965 por la que se establecen las existencias mínimas de las farmacias y almacenes farmacéuticos.	95
2.2.18 Decreto 2828/1965 de 14 de agosto, por el que se regula el control de especialidades farmacéuticas de actividad especial.....	97
2.2.19 Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre especialidades farmacéuticas.....	99
2.2.20 Circular de 27 de febrero de 1968 por la que se dictan las normas para la elaboración de un catálogo de biosimilares. Dirección General de Sanidad.	101
2.2.21 Decreto 849/1970 de 21 de marzo, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas.	102
2.2.22 Escrito de 11 de abril de 1972 del Centro Nacional de Farmacobiología con los criterios básicos exigibles para el registro de las asociaciones medicamentosas.....	105
2.2.23 Escrito de 10 de agosto de 1972 por el que se indican los criterios básicos en relación a los plazos de caducidad de las especialidades farmacéuticas.....	106
2.2.24 Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos.-	107
2.2.25 Decreto 1416/1973 de 10 de mayo sobre regulación del Registro Farmacéutico.....	113
2.2.26 Orden de 3 de octubre de 1973 por la que se establece el registro para preparados a base de especies vegetales medicamentosas.....	122
2.2.27 Resolución de 15 de diciembre de 1973 de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica por la que se establecen normas sobre registro de especialidades farmacéuticas a base de asociaciones medicamentosas.....	123
2.2.28 Jornadas Técnicas Zaragoza marzo 1975. Aportación de Alfonso García Andújar	124
2.2.29 Circular 37/75 de 1 de agosto sobre registro y comercialización de las especialidades farmacéuticas.....	131

2.2.30 Escrito de la Dirección General de Sanidad de 19 de mayo 1976, remitido a los Laboratorios Farmacéuticos a través del Sindicato Nacional de Industrias Químicas.	132
2.2.31 Oficio-Circular de la Subdirección General de farmacia de 25 de octubre de 1976.....	133
2.2.32 Orden de 31 de diciembre de 1976, sobre admisión de nuevas solicitudes de registro.	133
2.2.33 Resolución de la Dirección General de Sanidad relativa a la clasificación de especialidades farmacéuticas, según su índice terapéutico.	134
2.2.34 Escrito de la Dirección General de Sanidad: documentación exigible en los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas.	136
2.2.35 Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre por el que se da nueva regulación al Registro de Especialidades Farmacéuticas.	137
2.2.36 Real Decreto 920/1978 de 14 de Abril por el que se regula el registro y procedimiento de control de los fabricantes, importadores y almacenistas de productos farmacéuticos.	138
2.2.37 Resolución de 20 de mayo de 1978 de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica sobre los principios básicos generales que deben cumplir las asociaciones de medicamentos para ser registrados como especialidades farmacéuticas.	139
2.2.38 Escrito de 25 de junio de 1978 de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica sobre ampliación o prórroga para la elaboración y presentación del primer lote para análisis y en su caso el segundo lote.....	140
2.2.39 Orden de 5 marzo de 1979, por la que se regulan las transferencias y la comercialización de especialidades farmacéuticas.	141
2.2.40 Real Decreto 2730/1981 de 19 de octubre, sobre registro de las especialidades farmacéuticas publicitarias.	143
2.2.41 Circular nº 15/82 de 12 de febrero de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos sobre inspecciones por registro y transferencia de especialidades farmacéuticas.....	146
2.2.42 Orden de 1 de diciembre de 1983 por la que se desarrolla el Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre, sobre registro de especialidades farmacéuticas.	148
2.2.43 Circular 9/1984 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre condiciones de remisión de materias primas al Centro Nacional de Farmacobiología.	149
2.2.44 Circular 10/1984 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre solicitud de cambio de excipientes.	150
2.2.45 Circular 35/1984 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, en relación con “cumplimentación del anexo V.....	150
2.2.46 Orden de 19 de abril de 1985 por la que se fija para el año 1985 el número máximo de autorizaciones de solicitudes del tercer grupo del Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre. ...	151
2.2.47 Orden de 19 de abril de 1985 por la que se establecen las normas de correcta fabricación y control de calidad de los medicamentos.	152
2.2.48 Ley 14/1986 de 25 de abril, General de Sanidad.....	153

2.2.49 Circular 31/87 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, base de datos TRAMIT	155
2.2.50 Real Decreto 424/1988 de 29 de abril, de reforma del procedimiento de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos.	155
2.2.51 Ley 25/90 de 20 de diciembre, del Medicamento.	157
2.2.52 Circular 28/91 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.....	160
2.3 Discusión de los acontecimientos de este período.....	161
TERCERA PARTE.....	167
Evolución del Registro Farmacéutico desde la primera transposición de la normativa Europea hasta la creación de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.....	167
3.1 Introducción	167
3.2 Resultados	171
3.2.1. Real Decreto 1564/1992 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 de su fabricación industrial.	174
3.2.2 Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo por el que se regula la evaluación, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.	177
3.2.3 Real Decreto 898/1993 de 11 de junio por el que se regula la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos.....	228
3.2.4 Circular nº 3/ 94 de 24 de enero de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Certificación de conformidad de la Farmacopea Europea.....	229
3.2.5 Circular nº 10/ 94 de 24 de marzo de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios . Revalidación Quinquenal de Especialidades Farmacéuticas.	230
3.2.6 Creación de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.....	235
3.3 Discusión de los acontecimientos de este período.....	236
CUARTA PARTE.....	243
Evolución del Registro Farmacéutico desde la creación de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos hasta la actualidad.	243
4.1 Introducción	243
4.2 Resultados	244
4.2.1 Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993 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 de Medicamentos.	244
4.2.2 Real Decreto 2000/1995 de 7 de diciembre que se modifica el Real Decreto 767/1993.....	249
4.2.3 Ley 13/1996 de 30 de diciembre, Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social.	250
4.2.4 Circular nº 3/97 de 6 de febrero de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Procedimiento de tramitación de especialidades farmacéuticas genéricas.	251

4.2.5 Circular nº 7/97 de 27 de febrero de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Seguridad viral de medicamentos.	255
Ministerio de Sanidad y Consumo.	255
4.2.6 Creación de la Agencia Española del Medicamento.	258
4.2.7 Orden de 3 de marzo de 2000 por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo.	259
4.2.8 Circular 15/00 de la Agencia Española del Medicamento. Minimización del riesgo de transmisión de agentes de encefalopatías espongiiformes animales a través de medicamentos.	261
4.2.9 Circular 12/2002 Agencia Española del Medicamento. Instrucciones para la solicitud de asesoramiento científico.	263
4.2.10. Circular 21/2002 Agencia Española del Medicamento. Formato de solicitud de autorización de especialidades farmacéuticas de uso humano.	264
4.2.11 LA ARMONIZACIÓN: ICH Y EL DOCUMENTO TÉCNICO COMÚN.	272
4.2.12 Orden SCO/3461/2003 de 26 de noviembre por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo.	275
4.2.13 Circular 5/2004 Agencia Española del Medicamento. Modificación de las condiciones de autorización de las especialidades farmacéuticas de uso humano.	286
4.2.14 Ley 29/2006 de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios.	290
4.2.15 Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.	294
4.2.16. Real Decreto 109/2010, de 5 de febrero, por el que se modifican diversos reales decretos en materia sanitaria para su adaptación a la Ley 17/2009, de 23 de noviembre, sobre el libre acceso a las actividades de servicios y su ejercicio y a la Ley 25/2009, de 22 de diciembre, de modificación de diversas leyes para su adaptación a la Ley sobre el libre acceso a las actividades de servicios y su ejercicio.	306
4.2.17 Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo, por la que se modifica el Anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por la que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada.	307
4.2.18 Real Decreto 1091/2010, de 3 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.	309
4.3 Discusión de los acontecimientos de este período.	312
EPÍLOGO.	317
Consideraciones sobre la evolución de las exigencias de calidad en un futuro próximo.	317

5.1 Introducción	317
5.2 Resultados	317
5.2.1Evolución y cambios previsibles	317
5.2.2 Muchos otros factores imprevisibles	331
DISCUSIÓN FINAL.....	333
CONCLUSIONES	343
BIBLIOGRAFÍA.....	345
RELACIÓN DE ANEXOS	357

ABREVIATURAS

AEFI	Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ANEPF	Asociación Nacional de especialidades farmacéuticas publicitarias
API	Active Pharmaceutical Ingredients
APIC	Active Pharmaceutical Ingredients Committee
BOE	Boletín Oficial del Estado
BPL	Buenas prácticas de laboratorio
BSC	Biopharmaceutical System Classification.
CEFIC	The European Chemical Industry Council
CEP	Certificado de Conformidad de la Farmacopea Europea
CHPM	The Committee for Medicinal Products for Human Use
CNF	Centro Nacional de Farmacobiología
CONEM	Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos
CPE	Convenio para la Patente Europea
CTD	Documento Técnico Común
DGFPS	Dirección General de farmacia y Productos Sanitarios
DGS	Dirección General de Sanidad
DL50	Dosis letal 50
DMF	Drug Master File
e-CTD	Electronic Common Technical Document
EDQM	European directorate for Quality Medicines
EEB	Encefalopatía Espongiforme Bovina
EET	Encefalopatías Espongiformes Transmisibles
EFG	Especialidades Farmacéuticas Genéricas
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
ERA	Evaluación del riesgo ambiental

FDA	Food and Drug Administration
GMO	Genetically Modified Organism
GMP	Good manufacturing practices
ICDRA	Intenational Conference Drug Regulation Authorities
ICH	International Conference of Harmonisation
EFGC	European Fine Chemical Group
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association
LADME	Liberación, absorción, difusión, metabolismo y excreción
NCF	Normas de Correcta Fabricación
NTA	Notice to applicants
OMS	Organización Mundial de la Salud
OMG	Organismo modificado genéticamente
PMF	Archivo Principal sobre Plasma
PrP	Proteína del prión
PrPc	Proteína del prión normal PrP
PrPSc	Proteína del prión isoforma anormal de la PrP
QOS	Quality Overall Summary
QP	Persona Cualificada
R.D.	Real Decreto
TUE	Tratado de la Unión Europea
UCIF	Unión Cooperativa de Industrias Farmacéuticas
UE	Unión Europea
UFN	Unión Farmacéutica Nacional
USA	United States of America
WHO	World Health Organisation

INTRODUCCIÓN

Justificación de la elección del tema

El medicamento forma parte sin duda de nuestras necesidades vitales. Es difícil imaginar un mundo sin medicamentos, de hecho los medicamentos han existido siempre, los hombres y también los animales han buscado dentro de lo que les ofrecía la naturaleza, mayoritariamente entre las plantas, aquello que les podía curar y han aprendido a elaborarlo y dosificarlo en una forma adecuada.

Cuando necesitamos utilizar un medicamento, siempre nos hacemos las mismas preguntas: ¿me irá bien?, ¿curará mi enfermedad o aliviará mis síntomas? Nadie, sin embargo, se pregunta si estará bien hecho o si tendrá una buena calidad. Se da por sentado, y así debe ser, la calidad del medicamento ha de constituir una propiedad inherente al propio medicamento. No pueden existir medicamentos de buena, media o baja calidad. Todos los medicamentos deben tener la calidad óptima según los conocimientos y estado de la ciencia en cada momento.

Desde muy antiguo, el patrimonio del medicamento ha significado una fuente de poder y de prestigio. Aquel que poseía el secreto para curar las enfermedades tenía el máximo reconocimiento de la sociedad que le rodeaba. Un hecho de tanta importancia podía dar lugar a acciones poco ortodoxas sobre todo por parte de personas con pocos escrúpulos. Por eso, las Autoridades han intentado y normalmente lo han conseguido, dictar normas para que los remedios para las enfermedades estén por un lado el alcance de quien los pueda necesitar y por otro tengan la calidad necesaria.

Las exigencias de calidad para obtener la autorización de comercialización de un medicamento han ido cambiando a lo largo del tiempo, siempre siguiendo los avances científicos. Por tanto, el hecho de seguir la evolución del Registro Farmacéutico debe permitir ver la evolución de los conocimientos técnicos en el mundo del medicamento y entender el camino recorrido para llegar a la situación actual. También pondrá en evidencia las influencias, positivas o negativas, de diferentes factores ajenos al propio estado de la ciencia sobre dichos cambios. Nos referimos, entre otros muchos, a las situaciones políticas y económicas, o a hechos imprevisibles como fue, por ejemplo, en su momento la aparición de la encefalopatía espongiiforme bovina.

La fabricación industrial de medicamentos a gran escala no tiene muchos años, no más de 200, y en estos años se ha pasado de medicamentos de origen natural y normalmente muy simples a medicamentos de alta tecnología y terapia avanzada, que hasta hace poco podían parecer totalmente cosa de ciencia ficción.

¿Por qué digo todo esto?, pues porque la evolución que nos ha llevado a la situación actual plantea una cuestión: ¿el medicamento evoluciona en su calidad de forma casi espontánea porque el propio fabricante, teniendo una tendencia a hacer las cosas cada vez mejor, va creando una calidad y después la ley ordena esta tendencia espontánea a la mejora de la calidad, o bien es al contrario, la ley obliga a producir la calidad, es decir, se mejora por obligación y a veces a costa de fracasos y accidentes? Esta duda nos lleva a buscar la relación entre la ley y la calidad de manera que, mediante el estudio de la legislación referente al registro y autorización del medicamento, de forma cronológica y situada en el contexto de la sociedad en general, se haga evidente cómo ha evolucionado la calidad del medicamento.

La memoria que presenté para la obtención del diploma de estudios avanzados trata de la evolución del Registro Farmacéutico en España y durante su redacción ya vislumbré el interés del estudio de la relación de la evolución del Registro Farmacéutico y la de la calidad del medicamento. Por tanto esta memoria pretende evidenciar y profundizar en el conocimiento de esta relación.

Hipótesis

La hipótesis que se plantea, en líneas generales, es la de hacer evidente que estudiando la evolución de las exigencias de calidad requeridas por la solicitud de autorización de un medicamento, en base a la documentación oficial publicada al respecto y a la consulta de publicaciones o documentos coetáneos, se puede llegar a dibujar claramente cómo ha evolucionado la calidad de los medicamentos a lo largo del tiempo y describir la calidad que tenían los medicamentos en cada momento determinado.

Objetivo del trabajo

El objetivo principal de esta memoria es estudiar la evolución a lo largo del tiempo de los requerimientos de calidad para los expedientes de solicitud de autorización de los medicamentos y su relación con la calidad de los propios medicamentos cuando se liberan al mercado o se comercializan.

Con objetivo secundario se plantea evidenciar cómo han influido en las exigencias de calidad de los expedientes de registro, algunas circunstancias excepcionales que se han dado en la propia sociedad, o bien comportamientos inesperados de algún medicamento, como por ejemplo la aparición de la

encefalopatía espongiiforme bovina o los efectos secundarios no previstos de la Talidomida.

Metodología

El planteamiento del trabajo está basado en las siguientes etapas:

1. Localización y selección de toda la legislación publicada en España que afecta al Registro Farmacéutico desde 1850 hasta hoy.
2. Lectura y análisis de la misma a fin encontrar dentro del texto las referencias a cuestiones de calidad.
3. Extracción de las referencias a la calidad de cada uno de los documentos y comparación con las vigentes en la legislación inmediatamente anterior, a fin de destacar todo lo que representa un avance.
4. Relación con la situación general del país a fin de evidenciar la influencia del contexto político-social en la evolución que se quiere estudiar.
5. Consulta de revistas especializadas y de algunos documentos no publicados de organismos relacionados con la industria farmacéutica (Farmaindustria, Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria) o archivos de las propias compañías farmacéuticas.
6. Discusión para cada período de los avances más importantes.

Para la realización práctica, el trabajo se ha estructurado en cuatro partes diferenciadas, que no corresponden a períodos de tiempo de igual duración sino que están marcados por hechos importantes, que de alguna manera han comportado cambios en los procedimientos de registro, añadiendo como epílogo una aproximación al futuro inmediato.

La primera parte recoge la evolución del Registro Farmacéutico durante un período largo, desde 1850 hasta la publicación de la Ley de Bases de Sanidad en 1944. Durante los primeros años de este período el Registro era muy incipiente y además se debían resolver problemas sanitarios muy graves como por ejemplo el control de las epidemias. Los años finales corresponden al período de la guerra civil y la posguerra.

La segunda parte comprende el período que va desde la publicación de Ley de Bases de Sanidad hasta el año 1992 cuando se empieza a traspasar la normativa comunitaria europea a la legislación española, aunque España ya era miembro de pleno derecho de la Comunidad Europea desde el 1 de enero de 1986. Corresponden a este período los expedientes de registro elaborados con el "formato de modelos" como se verá en el trabajo.

La tercera parte comprende el período iniciado con las primeras transposiciones de la normativa europea mediante el R.D. 1564/1992 y R.D. 767/1993, hasta la entrada en funciones de la Agencia Europea para la evaluación de medicamentos el 1 de enero de 1995. A este período corresponden los expedientes de "registros por partes" según NTA (Notice to Applicants).

La cuarta parte llega hasta nuestros días y contempla la introducción de la armonización del formato para los expedientes de registro con el Common Technical Document (CTD) y su posterior versión electrónica e-CTD.

Como epílogo se intentará dibujar una perspectiva de futuro, basada en las nuevas regulaciones a nivel mundial tanto las aprobadas como las que se encuentran en estado de borrador y en las cuestiones que aún quedan por resolver.

La elaboración dentro de cada parte, se estructura presentando por orden cronológico la legislación oficial (Leyes, Decretos, Órdenes y Circulares de distintos Organismos Oficiales) referente o estrechamente relacionada con el Registro Farmacéutico. Cada documento se analiza desde el punto de vista de su aportación a la calidad del medicamento. Estas aportaciones se destacan enmarcadas en un recuadro justo al inicio y destacando dentro de él y en negrita los puntos trascendentales. A continuación se aportan los comentarios así como citas de revistas especializadas o documentos que puedan facilitar la interpretación así como las referencias a los anexos cuando proceda.

Al final de cada una de las partes o períodos estudiados se aporta una discusión del mismo.

Finalmente se establece una discusión final y las correspondientes conclusiones.

PRIMERA PARTE

Evolución del Registro Farmacéutico desde 1850 hasta la Ley de Bases de 1944

1.1 Introducción

Aunque es posible que exista alguna normativa anterior sobre la regulación estatal del medicamento, la primera referencia a lo que podría asemejarse a una normativa de registro la encontramos el año 1855. Así pues, tomaremos esta información como punto de partida para el estudio que nos proponemos sobre la evolución de las exigencias para obtener la autorización de un medicamento.

De hecho, hubo con anterioridad algunas normas generales para invenciones de medicamentos como sucedió con la Real Cédula del Consejo Real de 20 de mayo de 1788¹, que aseguraba el “secreto” de los compuestos durante la vida del autor y para sus herederos durante 10 años, obligando a depositar personalmente en la administración la descripción de la medicina. Sin embargo, no se pueden tomar como un punto de partida de la obligación de registrar los medicamentos ya que no comportaban una evaluación del mismo.

¹ Real Cédula de 20 de mayo 1788. Archivo Histórico Oficina Española de Patentes y Marcas. Disponible en:<http://historico.oepm.es/archivohistoricow3c/index.asp>

1.2 Resultados

1.2.1 Ley de 28 de noviembre de 1855 del Servicio General de Sanidad.

Ministerio de la Gobernación. (*Gaceta de Madrid, 7-diciembre-1855*)

- Los medicamentos no pueden ser secretos y deben presentarse a la Autoridad.
- El inventor tiene una recompensa por la fórmula pero no la puede explotar.

La extensión que esta Ley dedica a los medicamentos es muy reducida, 6 artículos sobre un total de 102, lo cual indica claramente que en aquel momento las prioridades de las Autoridades Sanitarias se dirigían en otras direcciones.



Figura 1.1. Gaceta de Madrid

El capítulo XIV trata sobre la expedición de medicamentos en los siguientes términos:

Art.84.- Se prohíbe la venta de todo remedio secreto. Desde la publicación de esta ley caducan y quedan derogados todos los privilegios o patentes² que se hubieran concedido para su elaboración o venta.

*Art.85.- Todo el que poseyere el secreto de un medicamento útil y no quisiere publicarlo sin reportar algún beneficio, **deberá presentar la receta al Gobierno, con una memoria circunstanciada de los experimentos** que haya hecho para asegurarse de su utilidad en las enfermedades a que se aplique.*

*Art.86.- El Gobierno pasará estos **documentos a la Academia de Medicina, para que por medio de una comisión de su seno, se examine el medicamento** en cuestión oyendo al autor siempre que lo tenga por conveniente.*

*Art.87.-Hechos todos los experimentos necesarios resultase que el medicamento secreto fuese útil a la humanidad; la Academia al elevar su informe al Gobierno propondrá la **recompensa con que cree debe premiarse a su inventor.***

*Art. 88.- Si el autor se conforma con la recompensa que le otorgue el **Gobierno se publicará la receta** y un extracto de los ensayos o informe redactado por los comisionados a fin de que el descubrimiento tenga la publicidad necesaria y pase a formar parte de las fórmulas de la Farmacopea oficial.*

Art.89.- En caso de no conformarse con la recompensa propuesta por la Academia pasará el expediente al Consejo de Sanidad para que dé su dictamen antes de la resolución final del Gobierno.

En cualquier caso se trataba siempre de que el que poseía una fórmula curativa no la podía explotar directamente, sino que debía cederla a la Autoridad a cambio de un beneficio económico. Su composición y propiedades pasaban a ser públicas y el descubridor perdía su dominio a cambio de una compensación. Este sistema está muy lejos del actual, pero es importante tomar en consideración este Decreto porque deja claro un punto fundamental cómo es que el medicamento no **puede ser secreto, tiene que ser declarado y avalado por la Autoridad Sanitaria.**

El artículo 86 establecía que el medicamento debe **examinarse y determinar su utilidad.** Este hecho lo podemos interpretar como el **inicio del Registro**

² El nombre de "privilegio" es defendido por Fernando VII, en 1826, como reacción a vocablos afrancesados y liberales, tales como patente o certificado. La diferencia entre privilegio y patente es simplemente nominal.

Oficina española de patentes y marcas. <http://historico.oepm.es/museovirtual/default.asp>

Farmacéutico en el sentido de que quien tiene la decisión sobre si un producto tiene utilidad terapéutica y puede convertirse en un medicamento es la Autoridad Sanitaria.

La clase farmacéutica de la época opinaba que esta Ley, aunque tenía muchas lagunas, podía acabar con el abuso e intrusismo de los medicamentos³. En realidad no fue tan sencillo a juzgar por los comentarios en revistas especializadas denunciando casos flagrantes de violación de la Ley de Sanidad, por distribución de remedios secretos.^{4,5}

1.2.2 Real Decreto de 18 de abril de 1860. Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de farmacia, comercio de drogas y venta de plantas medicinales.

Ministerio de la Gobernación. (*Gaceta de Madrid, 24-abril-1860*)

- Diferenciación entre medicamento y droga.
- La elaboración de los medicamentos corresponde a los farmacéuticos.
- Petitorio y Farmacopea.

► En primer lugar Este Real Decreto definió los medicamentos como “sustancias simples y compuestas preparadas y dispuestas para su uso medicinal inmediato”

³ El Restaurador Farmacéutico. Editorial. 1856; XII (2): 5.

⁴ El Restaurador Farmacéutico. Editorial. 1856; XII (27): 105.

⁵ El Restaurador Farmacéutico. Editorial. 1856; XII (29): 113

diferenciándolos de las drogas las cuales definió como “primeras materias para la elaboración de medicamentos”.

Art.1º.1-Medicamentos, que son sustancias simples o compuestas preparadas y dispuestas para su uso medicinal inmediato.

2-Drogas, objetos naturales o productos químicos empleados como primeras materias en la elaboración de medicamentos.

► Aunque este Decreto regulaba la venta en farmacias y el papel del farmacéutico no aporta datos relevantes a la evolución del Registro Farmacéutico.

Art.2º- La elaboración y venta de los medicamentos corresponde exclusivamente a los farmacéuticos aprobados y con título legal para el ejercicio de su profesión.

► Es interesante la referencia a la redacción y publicación de una Farmacopea Española y un Petitorio. A pesar del anuncio de la publicación que aparece en el artículo 31, la Farmacopea Española tardó todavía 5 años en publicarse, hasta 1865 y se publicó con el título de **Farmacopea Española quinta edición**. Aunque se trata de la primera con este nombre y también la primera publicada en lengua castellana, el número de edición sigue la numeración iniciada en 1794 con la primera edición de la Farmacopea Hispana a la que siguieron la segunda en 1797, la tercera en 1803 y la cuarta el 1817.

Art.30- Dispondrá el gobierno la publicación, con el nombre de petitorio, de un catálogo de las sustancias simples y medicamentos oficinales de utilidad más conocida y mejor experimentada en la practica médica, así como de los instrumentos, vasos y aparatos más indispensables para su elaboración.

Art.31- Con el título de Farmacopea Española, se publicará también un libro oficial, con el que no solamente se consignaran las reglas y preceptos que deben observarse en la preparación de los medicamentos oficinales sino los demás principios e indicaciones propias de tales códigos, para que sirva de norma y pauta obligatoria en la elaboración de preparados galénicos o de composición no definida y de guía en la de los químicos o de composición definida.

► Como anexo a este Decreto se encuentran unos listados en los que se clasifican los productos en: exclusivamente medicinales, sustancias venenosas y plantas medicinales no venenosas de venta libre. En función de que una sustancia se encuentre en una u otra lista variarán sus condiciones de venta por parte de los drogueros, de manera que determinados productos solo podrán venderlos al por mayor. *Anexo I.1. -Relación de drogas R.D. 18- Abril-1860*

1.2.3 Real Decreto de 28 de junio de 1894 por el que se autoriza al Gobierno para formar una ley de Sanidad.

Ministerio de la Gobernación. (*Gaceta de Madrid, 29-junio-1894*)

Mediante este Real Decreto se autorizaba al Gobierno para crear una Ley de Sanidad, pero en contra de lo que podría parecer, ninguna de sus 20 bases trataba de los medicamentos y de su calidad. Únicamente la base 6ª mencionaba la creación del **Instituto Químico Bacteriológico** como organismo oficial de análisis relacionados con la salud, y las bases 8ª y 9ª trataban de la profesión farmacéutica y la expedición de medicamentos.

Base 6ª. Se crearán Institutos químico-bacteriológicos: uno central en la capital del Reino y otro en cada capital de provincia, que tendrán a su cargo los análisis completos de alimentos, bebidas, secreciones normales, productos patológicos y de cuantos objetos relacionados con la salud pública les sean sometidos por la autoridad o por particulares. La ley determinará cuando estos análisis sean gratuitos. En la parte técnica los provinciales dependerán del central.

1.2.4 Real Decreto de 27 de octubre de 1899 por el que se crea el Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología con la denominación de Alfonso XIII.

Ministerio de la Gobernación. (*Gaceta de Madrid, 28-octubre-1899*)

Los organismos oficiales destinados a los análisis e investigaciones se iban organizando y definiendo pero aún seguían estando mayoritariamente dedicados a sueroterapia, vacunación y microbiología dado que estos eran los puntos más relevantes en aquel momento.

*Artículo 1º. Se declaran disueltos los actuales Institutos Central de Bacteriología e Higiene y el de Vacunación del Estado y en su lugar se crea un **instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología con la denominación de Alfonso XIII** destinado:*

- 1. A los análisis e investigaciones microbianas y bacteriológicas que se le encomienden por la Dirección General de Sanidad ó que le propongan a la misma el Real Consejo de Sanidad, la Real Academia de Medicina ó que soliciten de dicho centro los particulares.*
- 2. A la enseñanza práctica de la técnica bacteriológica en su relación con la higiene pública y la epidemiología.*
- 3. A la obtención de, las linfas, sueros y, cultivos destinados a la prevención y al tratamiento curativo de las enfermedades infecciosas.*
- 4.- A la generalización y práctica de estos procedimientos preventivos y curativos.*

No se ha encontrado ninguna otra referencia de interés para este trabajo hasta que el 22 y 23 de enero de 1904 se publica en la Gaceta de Madrid la siguiente Instrucción:

1.2.5 Real Decreto de 12 de enero de 1904 por el que se aprueba la Instrucción General de Sanidad Pública.

Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 22 y 23-enero-1904)

- El medicamento se vende en la farmacia pero puede haber medicamentos de venta en droguerías.

A pesar de que en la exposición de motivos esta Instrucción explica extensamente que se trata de una reorganización General de la Sanidad, lo cierto es que de los medicamentos sólo se ocupa en el artículo 66. La mayor parte de esta instrucción

está dedicada a otros temas sanitarios muy urgentes e importantes como la salubridad, el control de epidemias, desinfección etc.

*Art.66.-La Real Academia de Medicina redactará una lista de las sustancias medicamentosas cuya venta ha de estar en absoluto prohibida fuera de las farmacias, otra lista de los específicos con definición del concepto de estos últimos y una tercera de las sustancias y materiales preparados que por su doble empleo industrial y medicamentoso y por su acción inofensiva, **pueden expendirse fuera de las farmacias.** También redactará el Real Consejo de Sanidad, las reglas para la vigilancia de estos productos, reservando a los farmacéuticos con farmacia autorizada, la expedición de las sustancias comprendidas en las dos primeras listas.
Queda prohibida en las farmacias y fuera de ellas la venta de todo remedio específico cuya composición y dosificación de sus elementos principales no se mencione en los anuncios y envases o no conste en la Farmacopea oficial. Puede reservarse el procedimiento de preparación.*

Encontramos una referencia a que el medicamento se vende en la farmacia, pero contempla también la elaboración de una lista de sustancias que, por su acción inofensiva (hoy día deberíamos interpretar como de toxicidad muy baja) se podían vender fuera de la farmacia. Al parecer la Real Academia de Medicina que era la encargada de confeccionar estas listas no llegó nunca a elaborarlas.⁶

1.2.6 Real Decreto de 6 de marzo de 1919 por el que se aprueba el Reglamento para elaboración y venta de especialidades farmacéuticas.

Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 13-marzo-1919)

- Definición por vez primera de especialidad farmacéutica.
- **Exigencia formal del registro** para poder vender un medicamento.
- Organización del registro: **nº de registro y documento de inscripción.**

⁶ Francés MC. Estudio histórico de la Especialidad Farmacéutica en España. (Tesis Doctoral). Madrid 1975. Pág.27-31.

- Primera referencia a la documentación necesaria para el trámite de registro.
- **Declaración de la fórmula cualitativa completa y cuantitativa en cuanto a los elementos de acción terapéutica.**
- Una referencia primitiva al desarrollo galénico.
- **Primera regulación de etiquetas y prospectos.**
- Tasas para el Registro Farmacéutico.

► En primer lugar el Decreto define el concepto de **especialidad farmacéutica**:

“todo medicamento de composición conocida distinguido con el nombre del autor o denominación convencional, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta en la farmacia de aquel y fuera de ella” Los preparados de composición total o parcialmente desconocida así como aquellos en que solamente se indique a base de... ..se consideraran remedios secretos y su venta quedará prohibida”.

Es la **primera vez** que en la legislación aparece **definida la especialidad farmacéutica**, ya que con anterioridad existían los específicos que no eran otra cosa que productos cuya composición era desconocida parcial o totalmente y que se expendían en cajas, frascos, botellas o paquetes con etiqueta con su nombre.

Los específicos no fueron nunca definidos oficialmente aunque se citan como tales en la Ley del Timbre del Estado de 30 de Junio de 1892.⁷

► Seguidamente deja definitivamente establecido que para poder poner a la venta una especialidad farmacéutica debe **registrarse** ante la Autoridad Sanitaria, quedando excluidas del Registro las fórmulas oficinales, las que constan de un

⁷ Ley del Timbre del Estado. de 15 de Septiembre de 1892. (*Gaceta de Madrid* núm. 268, de 24-09-1892)

solo elemento "no tóxico", y las elaboradas por los farmacéuticos para la venta en sus oficinas.

*“Ninguna especialidad farmacéutica podrá ponerse a la venta **sin hallarse previamente registrada en la Inspección General de Sanidad**, siendo decomisadas las que carezcan de este requisito por considerarse clandestinas”.*

En el Decreto de 1855 se establecía, como ya se ha visto, que el que poseyera un medicamento recibiría una recompensa pero no lo podría explotar. En este Real Decreto se produjo un cambio y quedó establecido que lo puede explotar directamente siempre y cuando lo haya registrado ante la Autoridad Sanitaria. No hemos encontrado ninguna otra referencia en la legislación oficial sobre esta cuestión.

► Los artículos 9 y 10 establecen de forma explícita los **requisitos necesarios para el registro en la Inspección General de Sanidad**.

Como explicación previa al artículo 9, distingue lo que son sustancias muy activas y las define como:

*“las que cuya dosis máxima inicial de administración va **desde fracción de miligramo hasta 5 cg** y todas las de acción **drástica, antitérmica, emética o emenagoga cualquiera que sea la dosis a que se administren**. En el uso externo se consideran como muy activos los preparados de acción cáustica o vesicante comprendiendo los que contengan sustancias absorbibles de las definidas en el párrafo anterior”.*

Este párrafo es muy interesante ya que define lo que se debe considerar una sustancia muy activa. Ya en la legislación anterior se habían encontrado referencias a listas de drogas activas, pero no se había mencionado hasta este momento un criterio para clasificar una sustancia como muy activa. Para entender el alcance de dicho criterio, es necesario situar el contexto de este artículo en su época, mucho antes de que fueran de uso en terapéutica los antibióticos, citostáticos y otras muchas drogas que hoy día son consideradas activas. En

cambio otras, como los antitérmicos que en aquel tiempo se catalogaban como muy activas, son actualmente medicamentos de venta sin receta.

► El artículo 10 detalla la **documentación que se debe aportar para el Registro.**

Art.10.-El registro podrá ser único o múltiple reservándose el primero para los preparados de fórmula original y el segundo para cada uno de los grupos constituidos por una sola forma farmacéutica de sustancias definidas en este reglamento como muy activas no pudiendo designarse ninguna de las fórmulas correspondientes con denominaciones convencionales en cuyo caso pasarían al registro único.

Ambas clases de registros, tanto para productos nacionales como extranjeros se solicitarán en impresos especiales que facilitará la Inspección General de Sanidad.

A dicha instancia se acompañará una nota detallando:

Fórmula cualitativa completa y la cuantitativa de los elementos a los que deba su acción terapéutica el preparado, con algunas consideraciones fundamentando las razones técnicas tenidas en cuenta para disponerle en forma especializada y un ejemplar del mismo y separadamente modelos o pruebas de envolturas, etiquetas y prospectos que se hayan de utilizar.

Al analizar con detalle el contenido de este último párrafo aparece de una forma muy embrionaria un concepto que después en la legislación inmediatamente posterior no queda desarrollado y será necesario que pasen muchos años, casi hasta llegar al registro actual, para que tenga la importancia y el tratamiento que merece, nos referimos a la frase "**consideraciones fundamentando las razones técnicas tenidas en cuenta para disponerle en forma especializada**", que a mi entender es un atisbo del camino que conduce al concepto actual del desarrollo galénico y la justificación de la forma farmacéutica.

En contrapartida queda muy **relegado el papel de los excipientes** ya que ni siquiera se exige que se declaren sus cantidades, probablemente con el estado de la ciencia en aquel momento no hubiera sido tampoco posible detectar ninguna relación de interferencia entre el principio activo y los excipientes.

- ▶ Las Autoridades Sanitarias, en caso de duda, pueden pedir asesoramiento o solicitar en cualquier momento los análisis que crean convenientes.

“La Inspección General de Sanidad en los casos dudosos solicitará informe de la Real Academia Nacional de Medicina acerca del concepto terapéutico y farmacológico del preparado. Podrá disponer también el análisis de las especialidades en el Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII.

Art. 17.-las autoridades sanitarias ejercerán estrecha vigilancia sobre las especialidades tanto nacionales como extranjeras pudiendo en todo momento y por los trámites reglamentarios solicitar el análisis de las que estime conveniente.....”.

- ▶ Otro punto importante a considerar en este Decreto es el avance que representa desde el punto de vista administrativo y de organización. Pone orden en el Registro Farmacéutico, asigna un **Número de Registro** a cada especialidad y prevé la entrega de un **justificante de la inscripción** de la misma en el Registro.

Este hecho debe considerarse trascendental porque a partir de este momento se establece un sistema de catalogación de las especialidades farmacéuticas unificado a nivel estatal que con las adaptaciones necesarias se ha mantenido hasta la actualidad.

Art. 13.- La Inspección General de Sanidad entregará al solicitante un resguardo en el que figura el nº de la especialidad en el registro, fecha de inscripción, nombre y forma farmacéutica del producto o grupo de ellos y la autorización para la elaboración y venta expedida a nombre del interesado y constando además si la especialidad ha sido estimada o no como de venta exclusiva en farmacias.

- ▶ Finalmente establece unas tasas para el procedimiento de registro.

Art. 12.- () Para derechos de registro e informes, entregará el solicitante la cantidad que le corresponda según la tarifa que se publicará por la Inspección General.

En síntesis, el solicitante debe presentar ante la Inspección General de Sanidad una Instancia junto con la fórmula cualitativa completa y cuantitativa de los ingredientes activos, así como las razones justificativas de la forma farmacéutica elegida. Aportará, asimismo, un ejemplar con etiquetado y prospecto. La

Inspección General de Sanidad puede solicitar un informe a la Real Academia Nacional de Medicina, o bien un análisis al Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII. Si la especialidad se considera aceptada se le asigna un Número de Registro y se emite un **documento justificativo de la autorización en el que consta el nombre, la forma farmacéutica, la fecha de autorización y si es o no es de venta exclusiva en farmacias**. En la Fig. 1.2 se indica de forma esquemática el procedimiento para la tramitación de la inscripción en el registro según este Real Decreto.

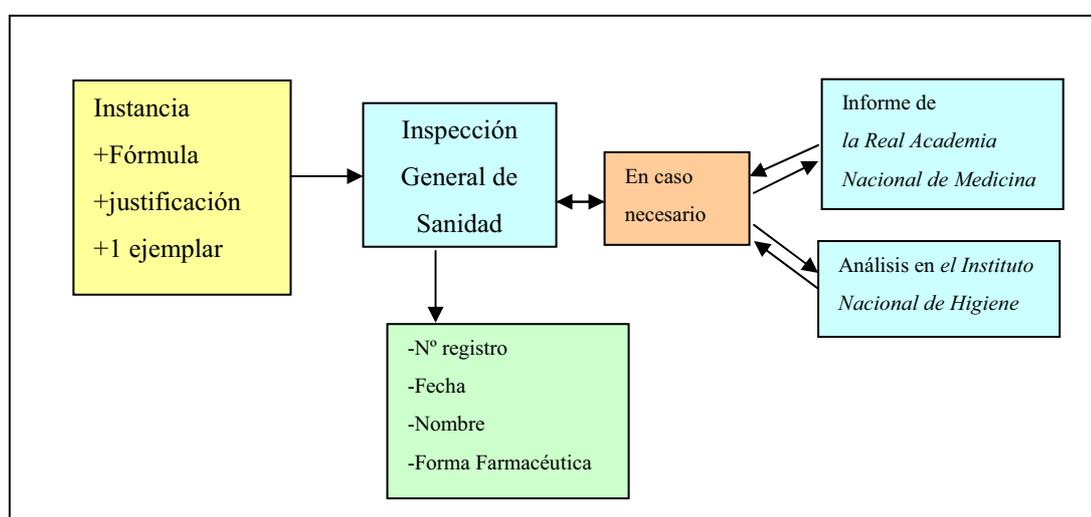


Figura 1.2. Tramitación de la inscripción en el registro según R.D. de 6 de marzo de 1919. (Elaboración propia)

Según fuentes consultadas⁸ el Registro se abrió el 11 de junio de 1919 para las especialidades españolas y el 17 de septiembre de 1919 para las extranjeras. La

⁸ Francés, MC. Estudio histórico de la Especialidad Farmacéutica en España. (Tesis Doctoral). Madrid 1975

primera especialidad nacional registrada con el n° 1 fue Antiúrico Weis y la primera extranjera registrada con el n° 1 Arsicalcina (1° Grado).

► Aunque no pertenece estrictamente al ámbito de este trabajo, debe mencionarse que este Decreto sigue contemplando la posibilidad de venta en droguerías de algunas especialidades farmacéuticas a base de sustancias poco activas (art.21), pero en los años siguientes quedará totalmente olvidado ya que cambiará y se impondrá el criterio de que las especialidades farmacéuticas se deben vender exclusivamente en la farmacia. La venta de algunas especialidades farmacéuticas fuera de la farmacia, es un concepto recurrente, y aún hoy día, es un tema de discusión permanente ya que diferentes países aplican criterios muy distintos.

La discusión debería centrarse, una vez establecida la seguridad del medicamento, en si la venta fuera de la farmacia garantiza el buen uso del medicamento.

► También es interesante considerar que este Decreto establece la regulación **del etiquetado y los prospectos**, sobre todo con respecto a la información sobre el medicamento (fórmula, preparador, etc.).

*Art.18.-En las etiquetas y prospectos que **deberán estar redactados en español**, figurará el nombre, el del autor o preparador, su condición profesional, laboratorio donde se prepara la especialidad, número y fecha de registro, y composición (la cual debe figurar en todos los impresos que se refieran a la especialidad).*

En la envoltura figurará al menos el nombre de la especialidad, el del autor o preparador, el n° de registro y fecha de registro.

***En las de venta en farmacia se adicionará un distintivo** cuyo modelo proporciona la Inspección General de Sanidad en el resguardo del registro.*

El artículo 8° especifica que las especialidades farmacéuticas extranjeras deben estar sometidas a las mismas disposiciones que las nacionales excepto en lo que se refiere al idioma en envolturas etiquetas y prospectos que pueden conservar el original. Este punto puede parecer un poco discordante y bastante incomprensible

especialmente teniendo en cuenta que el conocimiento de idiomas, aún entre las personas cualificadas, era muy limitado.

Art.8-la venta de especialidades extranjeras en España, deberá someterse por sus autores o importadores a las mismas disposiciones que las nacionales, excepto lo que se refiere al idioma en envoltura, etiquetas y prospectos, pudiendo conservar el de la nación de origen.

► Finalmente se debe prestar atención al hecho de que en ningún punto de este Decreto se menciona la posibilidad de que una especialidad pueda tener fecha de caducidad, este concepto llegará más tarde.

Resumiendo, este Decreto representó en su momento un gran cambio en muchos aspectos y muy especialmente en el hecho de establecer que **todas las especialidades debían adaptarse** a las disposiciones del mismo, tanto las nuevas como las ya existentes, para lo cual durante dos años los fabricantes deberían ir presentando de forma escalonada las correspondientes adecuaciones.

El objetivo del legislador era ambicioso ya que después del período de adaptación de dos años todas las especialidades del mercado tendrían su Número de Registro y estarían adaptadas a la legislación vigente.

Artículo transitorio:1º Los autores o preparadores de las especialidades que actualmente están a la venta, cumplirán con las prescripciones de este Reglamento en el término de dos años a contar de la fecha de su publicación, durante los cuales se presentarán en el registro en la forma que establezca la Inspección General de la Sanidad para evitar la aglomeración de preparados, a cuyo fin establecerá plazos parciales para la presentación de instancias, clasificando las especialidades por grupos convencionales, ya sea por origen, formas farmacéuticas, orden alfabético o como se estime más conveniente.

Los plazos señalados a cada uno de estos grupos se entenderán limitados por la índole de la especialidad a que correspondan, quedando para el último plazo con que finalice el total de ellos, las que no se hubieran presentado a su debido tiempo, las cuales abonarán dobles derechos de registro.

La Inspección General de Sanidad organizará este servicio de modo que al terminar el plazo concedido se hallen registradas todas las especialidades que actualmente están en circulación.

La realidad fue bastante distinta puesto que tan sólo 5 años más tarde, en 1924, un nuevo Real Decreto publicaba otro Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas en cuya introducción se reconocía que seguía existiendo una situación desorganizada fruto sobre todo, según decía, de la invasión de especialidades extranjeras.

1.2.7 Real Decreto de 9 de febrero de 1924 por el que se aprueba el Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas.

Presidencia del Directorio Militar (*Gaceta de Madrid, 13-febrero-1924*)

- Delimitación entre especialidad farmacéutica, alimento y producto de higiene.
- Regulación para las especialidades extranjeras.
- Inicio de las consideraciones sobre alterabilidad y conservación del medicamento.

► Este Decreto modifica ligeramente la definición de especialidad farmacéutica para añadir que en las etiquetas, envoltorios o impresos se trate de sus **virtudes curativas**, por tanto aparece por primera vez lo que podríamos llamar en lenguaje actual **indicación**.

Artículo 1. Para los efectos este Reglamento, se entiende por especialidad farmacéutica todo medicamento de composición conocida, distinguido con el nombre del autor y denominación convencional, dispuesto en envase original, uniforme y precintado para la venta al público, y en cuyas etiquetas, envoltorios o impresos se trate de sus virtudes curativas.

► Asimismo intenta delimitar el ámbito de **lo que es y lo que no es especialidad farmacéutica**, no solamente para diferenciarla de los remedios secretos sino de los productos utilizados en terapéutica cuya función es estrictamente alimenticia y

de los productos de aplicación sobre la piel con finalidad higiénica. En este punto sorprende el acierto del legislador para diferenciar con claridad los productos usados en terapéutica de los que realmente poseen una acción terapéutica. Asimismo, cuando se refiere a los productos de higiene introduce para clasificar un producto como tal, además del criterio del lugar de aplicación y su finalidad estrictamente higiénica, el criterio de la inocuidad de sus componentes ya que en caso de evidenciarse algún tipo de toxicidad pasarán inmediatamente a la categoría de especialidades farmacéuticas. En conjunto, una diferenciación muy avanzada para la época y que sentó las bases que han permanecido con pocos cambios fundamentales durante mucho tiempo.

Ante la imposibilidad de fijar un límite preciso entre el alimento y el medicamento, no se considerarán como especialidades, aunque adopten su forma y su elaboración pueda y deba estar confiada a un químico-farmacéutico, aquellos productos, muchas veces empleados en terapéutica, cuya acción sea esencialmente alimenticia (leche o sus productos, harinas, extractos y jugos de carne, aguas de mesa, jarabes refrescantes, licores y vinos, elaborados a base de sustancias amargas o aromáticas, y utilizados como aperitivos, etc.) cuya venta se declara libre.

También lo serán la de los productos destinados a la higiene de la piel, cabello, dientes, etc., y no se estimarán como especialidades si no entra en su composición alguna sustancia cuya toxicidad inmediata se demuestre.

Los preparados de composición total o parcialmente desconocida, así como aquellos en que solamente se deduzca de las frases “a base de...”, “tratamiento para tal o cual enfermedad...”. “vigor de...”, etc., se consideran como remedios secretos y su venta quedará terminantemente prohibida.

1) Los sueros y vacunas se inscribirán en un registro, independientemente del de las especialidades. y los productos opoterápicos en otro tercer registro distinto de los anteriores.

► Tal como ya hemos comentado, el Decreto de 1919 dejaba un punto oscuro con referencia a las especialidades farmacéuticas extranjeras. En este nuevo reglamento se trata esta situación, pero no queda claro si el motivo de establecer esta nueva normativa es evitar que en el mercado se encuentren especialidades farmacéuticas extranjeras, que no lleven el aval de un farmacéutico español o bien, que estas especialidades no estén debidamente sometidas a los aranceles aduaneros correspondientes. Sea como sea, este Reglamento regula de forma muy clara la comercialización de especialidades farmacéuticas extranjeras y hace que

los requerimientos y las exigencias para ellas, sean los mismos que para las nacionales, obligando también a que el etiquetado esté en español, o bien, con la traducción española al lado de la lengua original. Únicamente las tasas a pagar a la administración son diferentes según la especialidad sea de autor nacional o extranjero y se fabrique o no en España.

“Art.30. Todas las especialidades elaboradas en España, cualquiera que sea su procedencia, aún cuando sea el autor extranjero y haya pedido o autorizado su elaboración en España, deberán tener sus etiquetas, envolturas o prospectos redactados en español y solo se admitirá la traducción complementaria del prospecto a otros idiomas, conservando como original y en forma preferente el texto en español...”

“para admitir la importación en España de una especialidad extranjera, necesitará ser garantizada su legitimidad por un farmacéutico español cuyo nombre figurará en las etiquetas.....”

► En otro aspecto completamente distinto, este Reglamento introduce un nuevo punto de interés: el reconocimiento y la aceptación por primera vez de que el medicamento **no puede tener una conservación ilimitada** y que puede sufrir alteraciones.

En este Reglamento únicamente se apunta el problema, probablemente la falta de conservación debía referirse a un cambio o deterioro de las propiedades organolépticas ya que no se pensaba, ni habría sido técnicamente factible, determinar la falta de potencia o la presencia de productos de degradación. Únicamente se exigía indicar la fecha de preparación y el tiempo de duración en los productos de administración por vía hipodérmica.

*Art.2.-e) Los medicamentos que hayan de utilizarse por la vía hipodérmica, llamados inyectables, y en cuyas etiquetas se fijará necesariamente la fecha de preparación y **el tiempo de duración inalterable**, pasado el cual podrán devolverse al laboratorio productor. Esta disposición se refiere únicamente a los productos fácilmente alterables.*

En el Art. 8 que trata de la garantía de les especialidades por un farmacéutico español, continúa:

“ como a pesar de esta garantía, que se exige en nombre de la salud pública es imposible precisar que un medicamento envasado o precintado **pueda conservar indefinidamente la integridad de sus virtudes medicinales**, toda especialidad que en el acto de ser administrada muestre signos de alteración (cambio de color, de gusto, de transparencia etc.) podrá ser devuelta al lugar de su adquisición y reintegrado su valor, de la farmacia al cliente y del almacén, fábrica o laboratorio productor a la farmacia”.

La posibilidad de **devolución de las unidades alteradas** del cliente al farmacéutico, y de éste al almacén o laboratorio, fue interpretada por los farmacéuticos de la época como una fuente de graves conflictos, tal como muestra un escrito firmado por la Junta Directiva de UFN (Unión Farmacéutica Nacional) de 20 de Febrero de 1924⁹. Aún quedaba muy lejos el día en que la estabilidad sería un hecho primordial en la calidad del medicamento.

De nuevo se concedía un plazo para que las especialidades se adaptaran al Reglamento a fin de que al cabo de 3 meses quedaran todas adaptadas.

Aunque hay que considerar el Real Decreto de 1919 como el que recoge y actualiza la legislación para las especialidades farmacéuticas, y que el de 1924 es una ampliación y revisión de algunos puntos, siendo todo el resto una transcripción del Decreto anterior, el hecho de quedar este último como un Reglamento único consolidado, hace que se encuentren muchas más referencias bibliográficas al Reglamento de 1924 que al de 1919, hasta tal punto que en alguno de los recopilatorios de legislación farmacéutica consultados ni siquiera lo citan¹⁰.

⁹ Junta Directiva De UFN (Unión Farmacéutica Nacional). (1924) en: *El Restaurador Farmacéutico*.1924; LXXIX (5) :13.

¹⁰ Galdón, C; Calduch, M. *Suma Legislativa Farmacéutica*. Madrid: ANEFP (Asociación nacional de especialidades farmacéuticas publicitarias). (1991)

Reales Decretos relativos al análisis oficial de medicamentos.

Desde 1924 hasta 1944 hubo muy pocas regulaciones de importancia, a excepción de algunos **Decretos referidos y relacionados con el análisis oficial de especialidades farmacéuticas** y los centros encargados de realizarlas. A través de estos decretos, como veremos, cambiará en algunos aspectos el Registro de medicamentos.

Los análisis y comprobaciones oficiales que se solicitaban por la Autoridad, referentes a los medicamentos, los ejercía el Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII, creado como ya hemos visto mediante el Real Decreto de 27 de octubre de 1899 destinado preferentemente a la Vacunación y Sueroterapia. En los Decretos publicados entre los años 1925 y 1942 estos análisis y los centros relacionados por un lado pasan a ser competencia de organismos estrictamente sanitarios, y por otro van fijando sus atribuciones y sistema operativo.

1.2.8 Real Decreto de 22 de diciembre de 1925 por el que se crea el Instituto Técnico de Comprobación, destinado al análisis, valoración y contraste de los sueros, vacunas, preparados biológicos y especialidades farmacéuticas.

Ministerio de la Gobernación. (*Gaceta de Madrid, 25- diciembre-1925*)

- Creación del Instituto Técnico de Comprobación.

La publicación de este breve Decreto crea un organismo oficial denominado **Instituto Técnico de Comprobación** que dependerá del Ministerio de la Gobernación y que asumirá los análisis, valoración y contraste de los sueros,

vacunas, preparados biológicos, especialidades farmacéuticas, especialidades de uso desinfectante y preparados sustitutivos de la lactancia. Estará dividido en tres secciones.

*Artículo.2º Este instituto constará de tres secciones: la primera de **Serología**, encargada de la valoración de sueros y vacunas, la segunda de **Fisiología Farmacológica** que realizará el estudio y medición de los reactivos diagnósticos y los productos opoterápicos de acción medible y la tercera de **Análisis Químico**, dedicada al examen y comprobación de las especialidades farmacéuticas y preparados alimenticios sustitutivos de la lactancia.*

El **sistema de financiación** de este organismo es curioso, ya que se establece que los costes se sufragarán con los fondos recaudados por la inscripción de medicamentos en el Registro Farmacéutico.

*Artículo 3ª los gastos que ocasionen la instalación y organización del instituto serán sufragados con cargo a los **fondos procedentes de la inscripción y registro de especialidades farmacéuticas** en el negociado de farmacia del ministerio de la Gobernación.....*

Artículo 4º. Los gastos personal y material necesarios para el funcionamiento del instituto se atenderán por el ingreso que proporcionen las multas por infracciones y falsas denuncias de los productores y por la venta de un distintivo especial que deberán llevar todos los ejemplares de los productos a que se refiere el presente real Decreto. La escala de tributación del distintivo será la siguiente: para los productos cuyo precio de venta al público sea: de una a cinco pesetas 0,05 .de más de cinco hasta diez 0,10, de más de diez 0,15. En los productos extranjeros será doble el coste del distintivo y diferentes el color del fondo y la numeración serial.

1.2.9 Real Decreto Ley de 11 de mayo de 1926 sobre especialidades farmacéuticas.

Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 12-mayo-1926)

Se reafirma la obligación del pago de la inscripción en el Registro para todas las especialidades, a las cuales se les dará un distintivo (sello) para incluir en el estuche.

1.2.10 Real Orden de 9 de Julio de 1927 por la que se aprueban las bases sobre el funcionamiento y servicios encomendados al Instituto Técnico de Comprobación.

Ministerio de la Gobernación. (*Gaceta de Madrid, 13-julio-de 1927*)

- **Análisis de las especialidades farmacéuticas.**
- Estudio de la **farmacodinamia** para investigar las propiedades terapéuticas.
- **Comprobación de la fórmula declarada.**
- El N° de Registro y la Autorización condicionados a la comprobación de la fórmula.
- Análisis contradictorio y dirimente.

Antes de comentar el contenido, es necesario hacer constar que dentro de esta misma Orden se nombra a este Instituto de Comprobación de tres formas distintas: Instituto de Comprobación, Instituto Técnico de Comprobación e Instituto Nacional de Comprobación, lo cual puede inducir a una cierta confusión. De hecho el organismo fue creado con el nombre de Instituto Técnico de Comprobación.

Esta Orden es de carácter eminentemente práctico pero aporta algunas novedades de gran interés:

► Describe las **funciones** encomendadas a este Centro y queda claramente establecido que es el responsable del Análisis de las Especialidades Farmacéuticas, citándose además por primera vez los **estudios de Farmacodinamia** como un medio necesario para investigar las propiedades de los medicamentos.

*1-Funciones. Base 1ª El Instituto nacional de Comprobación tendrá por objeto, con arreglo al Real Decreto de su creación (22 de diciembre de 1925) el examen, valoración y contraste de los sueros, vacunas, especialidades farmacéuticas, sustitutivos de la lactancia materna, el de los desinfectantes y el estudio experimental de la **Farmacodinamia**, con el fin de investigar las propiedades terapéuticas de los medicamentos y asociaciones medicamentosas nuevas, y de procurar en lo posible el descubrimiento de nuevos fármacos.*

► **Comprobación de la fórmula declarada** de las especialidades farmacéuticas, aunque únicamente era obligatorio declarar cuantitativamente los principios activos, por tanto, la comprobación debía consistir en la comprobación de los mismos. Se reconoce la imposibilidad de aplicar esta comprobación a todas las especialidades en el mercado, por tanto el Instituto procederá preferentemente al análisis y valoración de los productos nuevos, para los cuales además se establece que la Autorización y el correspondiente Número de Registro queda supeditada a que el Instituto confirme la composición o actividad declarada.

Base 5- La sección de Análisis Químico comprobará la fórmula declarada de las especialidades farmacéuticas, productos desinfectantes y sustitutivos de la lactancia, esclareciendo en lo posible la calidad y cantidad de sustancias que sin haberse declarado pudieran existir.

Base 10-.reservándose sin embargo la Jefatura de servicios farmacéuticos darles el número de registro y la correspondiente autorización, hasta tanto que el Instituto confirme la composición o actividad declarada.

En la base 13 se hace un listado de los motivos por los cuales se va considerar que hay discordancia entre la fórmula o la actividad declarada y la comprobada:

A) Cuando la cantidad de los principios activos declarados y comprobados difiera de los límites de dosificación terapéutica

B) Cuando contengan los preparados alguna cantidad no especificada de las sustancias que figuran en el reglamento de tóxicos

C) Cuando falte alguna de las sustancias declaradas.

► En la base 15 se establece las **normas para realizar nuevos análisis** en caso de que el propietario no esté conforme con los resultados, estableciendo el mecanismo del análisis contradictorio y dirimente.

Base 15. En previsión de las discordancias consignadas, el instituto de Comprobación archivará durante dos meses, dos ejemplares de todas las muestras que se analicen. Uno de estos ejemplares se destinará para que, en el caso antes dicho, el propietario, si es técnico o uno que el designe efectuó el análisis en presencia del Jefe de la Sección correspondiente, reservándose la otra muestra para si subsiste la disconformidad poder realizar un nuevo análisis por el perito que la Dirección General de Sanidad nombre y cuyos trabajos se efectuaran en presencia de todos los técnicos que hayan intervenido con anterioridad.

► Se establecen los lugares de la toma de muestra para las comprobaciones estableciendo que dicha toma debe efectuarse en los centros de producción, depósitos y sitios de venta.

Esta Orden es pues una consecuencia de la necesidad evidente de que las especialidades farmacéuticas y otros productos de uso humano, como desinfectantes y sustitutivos de la lactancia, **deben ser controlados antes de que se les conceda la correspondiente inscripción en el Registro Farmacéutico** y puedan pasar al mercado.

El 5 de mayo de 1928 se publica en la Gaceta de Madrid el Real Decreto Ley de 30 de abril de 1928 por la que se dan las bases para la restricción del Estado en la distribución y venta de estupefacientes. Este Decreto Ley está dedicado, como su nombre indica, a la regulación de los estupefacientes, lo cual no es objeto de este trabajo, únicamente interesa destacar que el Instituto Técnico de Comprobación pasa a denominarse **Instituto Técnico de Comprobación y Restricción de Tóxicos.**

1.2.11 Real Decreto nº 1207 de 10 de julio de 1928 por el que el registro de especialidades farmacéuticas, sueros, vacunas, productos biológicos, desinfectantes, substitutivos de la lactancia materna y otros pasa a ser jurisdicción exclusiva del Instituto Técnico de Comprobación y de Restricción de Tóxicos.

Ministerio de la Gobernación. (*Gaceta de Madrid, 15-julio-1928*)

Este breve Decreto es de índole práctica ya que traslada toda la tramitación de lo dispuesto en el Real Decreto de 1924 al Instituto Técnico de Comprobación, con lo cual se pretende agilizar la tramitación de los expedientes, de manera que la inspección, toma de muestra y evaluación queda unificada en un solo organismo, ya que hasta entonces intervenían la Dirección General de Sanidad, la Real Academia Nacional de Medicina y el Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII.

1.2.12 Real Decreto nº 1214 de 27 de abril de 1930 por el que el Instituto Técnico de Comprobación y de Restricción de Tóxicos pasa a depender de la Dirección General de Sanidad.

Ministerio de la Gobernación. (*Gaceta de Madrid, 30-abril-1930*)

El Registro de especialidades farmacéuticas volverá a depender directamente de la Dirección General de Sanidad.

1.2.13 Real Decreto nº 450 de 20 de Enero de 1931 por el que se constituye el Instituto Técnico de Farmacobiología bajo la dependencia de la Dirección General de Sanidad.

Ministerio de la Gobernación. (*Gaceta de Madrid, 21- enero-1931*)

- Creación del Instituto Técnico de Farmacobiología.
- Primera referencia a estándares y organismos de carácter supranacional.
- El Registro depende directamente de la Dirección General de Sanidad.

La lectura detallada de este Real Decreto, especialmente la exposición previa al mismo, pone de manifiesto una situación sino única al menos muy difícil de encontrar en un organismo de estas características.

El funcionamiento del Instituto Técnico de Comprobación sufragaba sus gastos a través de los ingresos por el Registro de Especialidades (R.D. de 22 de diciembre de 1925) y de la venta del distintivo sanitario o sello que debían incorporar las especialidades (R.D. Ley de 11 de mayo de 1926). Después de 5 años de funcionamiento de este sistema, los ingresos por la venta del mencionado sello superaron todas las previsiones imaginables (10 millones de pesetas) de los cuales una vez pagados los gastos de funcionamiento sobraron 6 millones de pesetas, que se destinaron a otros fines. Al parecer, fruto de las inspecciones y auditorias se detectaron algunas irregularidades en el funcionamiento. Ante esta situación el Ministerio de la Gobernación tomó medidas:

- La primera **extinguir el Instituto Técnico de Comprobación y en su lugar crear el Instituto Técnico de Farmacobiología** al cual quedan adscritas las funciones que tenía el Instituto Técnico de Comprobación, con la diferencia que el Instituto Técnico de

Farmacobiología sufragará sus gastos a través de una asignación presupuestaria y, mientras las Cortes no determinen la cuantía, se destinará al funcionamiento de este centro la asignación anual de 500.000 pesetas con cargo a los ingresos de la venta del sello sanitario que gestiona la Dirección General del Timbre. Toda esta explicación nos conduce al hecho que el nuevo Instituto debe funcionar con un presupuesto muy inferior a los gastos (no los ingresos) del antiguo Instituto Técnico de Comprobación, hecho que no parece que pueda permitir un desarrollo óptimo ni tan solo mediano de sus funciones. A pesar de que este hecho no tiene un carácter técnico sino económico creemos que es importante comentarlo ya que es difícil en una situación normal conseguir un trabajo de mayor calidad con menos ingresos.

- La segunda medida prevé la publicación de un nuevo Reglamento para este Centro, pero en la exposición anuncia que se deberán tomar en consideración las sugerencias del Comité de Higiene de la Sociedad de las Naciones, especialmente en lo que se refiere a la determinación de tipos estándar internacionales de materiales primarios, tendiendo a la unificación de la producción nacional a lo establecido por acuerdos internacionales. Es la primera vez que encontramos en la legislación una referencia a **estándares y organismos de carácter supranacional**.

1.2.14 Reglamento del Instituto Técnico de Farmacobiología de 3 de junio de 1931.

Ministerio de la Gobernación. (*Gaceta de Madrid,-10-Junio-1931*)

- Establecimiento del régimen de los análisis.
- Realización de los análisis condicionada a la existencia de método.

De toda la reglamentación referente al funcionamiento, cabe destacar que estaba dividido en tres secciones, exactamente igual que el antiguo Instituto Técnico de Comprobación. Es interesante notar que tanto la sección de Serología como la de Fisiología Farmacológica tenían entre sus misiones la gestión de los estándares suministrados por organismos internacionales y la distribución a los centros que los necesitasen. Establece también que se **utilizarán métodos y técnicas de valoración adoptados por acuerdos internacionales.**

El capítulo más interesante para el propósito de este trabajo es el VI que trata del régimen de los análisis. Establece que cada sección proporcionará la lista de los productos que deben someterse a control oficial, siendo un **factor decisivo** para la inclusión en esta lista la **existencia de un método** adecuado de análisis, es decir, si no se disponía de método no se analizaba. La lista se iría ampliando con el avance de los conocimientos científicos.

Art 34.- Cada sección dará una relación de los productos que deban someterse a control oficial, habida cuenta que de que para éste existan métodos que permitan formar juicio definitivo sobre el valor y las condiciones de los productos.

*Art.37.- por el registro de especialidades se enviarán al Instituto 3 **muestras de los productos registrados**, a fin de que se proceda a su comprobación, si están incluidos en la relación a que se refiere el artículo 34, o si la junta técnica lo considera pertinente. Por otra parte el Instituto para cumplir adecuadamente la misión fiscalizadora que le está encomendada, podrá obtener las muestras que considere necesarias en los mismos sitios de producción o en los establecimientos expendedores.*

Parece que se avanzaba mucho en la normativa para establecer los controles que deberían realizarse y luego el propio estado de la ciencia no acompañaba.

Las disposiciones de este Reglamento y especialmente la relación de productos que deben comprobarse enunciada en el mismo, se materializan en la:

1.2.15 Orden de 3 de diciembre de 1931. del Ministerio de la Gobernación.

(Gaceta de Madrid, 4-diciembre-1931)

Corregida por la Orden de 5 de diciembre de 1931, Ministerio de la Gobernación. *(Gaceta de Madrid, 9-diciembre-1931)*

1- Serán objeto de examen en el Instituto Técnico de Farmacobiología todos los lotes nuevos importados o fabricados en España de los productos siguientes:

- *Sueros terapéuticos*
- *Anatoxinas*
- *Vacunas microbianas*
- *Vacunas antivariolísticas*
- *Filtrados bacterianos*
- *Bacteriófagos*
- *Tuberculinas*
- *Maleínas*
- *Fermentos lácticos*
- *Antígenos y demás elementos serodiagnósticos*
- *Virus inmunizantes(peste porcina etc.)*
- *Preparados de arseno-benzol*
- *Preparados de glándula tiroides*
- *Preparados de glándula paratiroides*
- *Adrenalina(suprarenina, epinefrina)*
- *Preparados hipofisarios (lóbulo anterior y posterior)*
- *Insulina*
- *Preparados inductores del estro (foliculinas, estrina etc)*
- *Cuerpos digitálicos (preparados de digital, estrofantó , escila etc)*
- *Preparados de cornezuelo de centeno*
- *Preparados de hebrecho macho y de aceite de quenopodio*
- *Vitaminas*

2- Los Institutos o laboratorios productores remitirán al Instituto Técnico de Farmacobiología, para su comprobación **tres muestras de todo lote nuevo** de los preparados anteriormente relacionados acompañados de una hoja en la que conste:

Clase del producto

Número de elaboración del lote

Fecha de obtención

Medio de obtención y proporción de este

Valor dado al producto (expresión en unidades, cantidad de principio activo, actividad con respecto al estándar etc. según los casos)

Prueba biológica y química empleada para la determinación del dato anterior.

La relación anterior es un exponente del tipo de preparados que constituían el arsenal terapéutico disponible en aquellos momentos entre los que están prácticamente ausentes los productos de síntesis.

Al parecer, muy pocos laboratorios estaban dispuestos a cumplir esta Orden y no remitían las 3 unidades prescritas de cada lote nuevo, por lo que se publica la:

1.2.16 Circular del Director General de Sanidad 31 de marzo de 1932.

(Gaceta de Madrid, 2 de abril de 1932)

Esta Circular determina que el incumplimiento de la disposición de remitir las tres muestras comportaría la anulación del registro del preparado.

Aun así, no se debió cumplir dicha Orden ya que casi tres años después, **el 31 de enero de 1935 mediante una nueva Circular** de la Dirección General de Sanidad *(Gaceta de Madrid, 1-febrero-1935)* se recuerda de nuevo dicha Orden y las sanciones derivadas de su incumplimiento.

1.2.17 Orden del Ministerio de Trabajo, Sanidad y Previsión de 29 de marzo de 1935.

(Gaceta de Madrid, 2-abril-1935)

Esta Orden disponía que no se podían registrar dos especialidades con la misma fórmula y forma farmacéutica (a excepción de las integradas por especies

químicas o fórmulas de Farmacopea) para evitar, según decía, la invasión del mercado por copias.

1.2.18 Decreto de 2 de mayo de 1936 por el que se sustituye la denominación actual de Instituto Técnico de Farmacobiología por el de Instituto Nacional de Terapéutica Experimental.

(Gaceta de Madrid, 5-mayo-1936).

Mediante este Decreto se cambiaba el nombre del organismo encargado de los análisis y se establecía también que el Registro de Especialidades dependería del mismo centro.

En el preámbulo de este Decreto se explica claramente la conveniencia de que el registro de los productos terapéuticos pase a ser de la jurisdicción del Instituto, a fin de no quebrantar la coordinación que debe existir entre la comprobación y el registro. El Registro de medicamentos dependía hasta este momento, según el R.D. de 20 de enero de 1931, de la Dirección General de Sanidad después de varios cambios que ya se han comentado con anterioridad.

Por otro lado este mismo Decreto cambia el nombre del Instituto Técnico de Farmacobiología por el de Instituto Nacional de Terapéutica Experimental.

Artículo 1- La denominación actual de Instituto Técnico de Farmacobiología será sustituida por la de Instituto Nacional de Terapéutica Experimental, teniendo función autónoma independiente del Instituto Nacional de Sanidad desde la promulgación de este decreto.

Artículo 2- El órgano de la Dirección General de Sanidad que ha de vigilar e informar sobre la aplicación de los Reglamentos aprobados por Reales decretos de 10 de Octubre de 1919 y 9 de febrero de 1924 será en lo sucesivo el Instituto Nacional de Terapéutica Experimental, debiendo, por consiguiente verificarse en él el registro de productos biológicos, sueros, vacunas, medicamentos, especialidades farmacéuticas, desinfectantes, sustitutivos de la lactancia

materna y de cuantos preparados puedan ser objeto de iguales o análogas medidas.

Artículo 3 El instituto Nacional de Terapéutica experimental ejercerá la función inspectora necesaria para llevar a cabo su cometido con la mayor eficacia en beneficio de la salud pública.

Este Decreto, en el Artículo 2 especifica claramente que para el Registro de especialidades farmacéuticas sigue vigente el Real Decreto de 9 de febrero de 1924.

1.2.19 Orden del Gobierno General de 9 de julio de 1937.

(B.O.E, 12-julio-1937)

La publicación de esta Orden en plena guerra civil obedecía más a circunstancias políticas que sanitarias ya que obligaba, por razones obvias, a revalidar las especialidades farmacéuticas dentro de la "zona liberada" delante del mencionado Gobierno General, que **en adelante sería el único organismo autorizado.**

En esta orden queda también explícitamente especificado que sigue vigente el Decreto de 9 de febrero de 1924. Las especialidades revalidadas según esta Orden incorporan las siglas EN delante del N° de Registro.

1.2.20 Decreto de 5 de junio de 1940 sobre elaboración e importación de especialidades farmacéuticas.

Presidencia del Gobierno. *(B.O.E., 26-junio-1940)*

Este Decreto, contrariamente a lo que según su título se podría suponer, no dicta ninguna norma técnica ni de funcionamiento del Registro Farmacéutico, sino que

pretende solucionar unos problemas mayoritariamente de abastecimiento de especialidades farmacéuticas, creados como consecuencia del bloqueo posterior a la guerra civil.

► En líneas generales, se prohíbe la importación de especialidades farmacéuticas, extranjeras a excepción de casos de gran importancia terapéutica y de imposibilidad de fabricarlas en España. Tampoco se podrán inscribir en el Registro especialidades farmacéuticas extranjeras, salvo casos excepcionales, para los cuales se prevé un plazo de 3 años para adaptarse a lo previsto en este Decreto.

Para solventar el problema de desabastecimiento se establece que las especialidades farmacéuticas extranjeras, que no se hayan elaborado nunca en España, se podrán fabricar si han sido compradas por farmacéuticos españoles o cuando se hayan cedido a farmacéuticos españoles las licencias o patentes. Las especialidades extranjeras que ya se habían elaborado en España se deben adaptar a estas disposiciones en 1 año.

► Este Decreto establece también que para instalar una nueva industria de producto químico-farmacéutico se debe contar con la autorización de la Dirección General de Sanidad.

Con todas estas medidas se pretendía una protección a la industria nacional a la vez que se evitaba el desabastecimiento.

Una consecuencia negativa de estas medidas fue, en algunos casos, un descenso de la calidad de las especialidades, bien porque se inició la fabricación en España de las materias primas sin tener el conocimiento suficiente sobre las mismas, o bien porque se empezaron a fabricar especialidades en algún caso sin la debida experiencia y condiciones.

1.2.21 Decreto de 15 de junio de 1942 por el que se crea el Centro Técnico de Farmacobiología.

Presidencia del Gobierno. (B.O.E..3-julio-1942)

► Este Decreto justifica la creación del Centro Técnico de Farmacobiología para asegurar que las especialidades fabricadas en territorio español puedan competir en calidad con las elaboradas en el extranjero. Tendrá carácter autónomo con dependencia directa de la Dirección General de Sanidad.

Art. Primero: la actual sección de farmacobiología del Instituto Nacional de Sanidad quedará separada técnicamente y administrativamente de éste y constituirá en lo sucesivo el Centro Técnico de Farmacobiología, con carácter autónomo y con dependencia directa de la Dirección General de Sanidad.

Este centro comprenderá cuatro servicios:

Artículo segundo: El Centro Técnico de Farmacobiología comprenderá los servicios siguientes:

*A)-**Farmacodinamia.**-Tendrá a su cargo la investigación, mediante bioensayos de la acción de los medicamentos en cuanto a su acción e indicaciones así como aprobar o rechazar las fórmulas y la composición de las especialidades farmacéuticas que se inscriban en el Registro Oficial correspondiente.*

*B)-**Farmacología.**-Su misión será el análisis y comprobación oficial de las especialidades farmacéuticas que figuren inscritas en el registro de la Dirección General de Sanidad para asegurar en su elaboración comercial la continuidad uniforme de las fórmulas declaradas y aprobadas.*

*C)-**Bioterapia.**- Encargado de contrastar los sueros, vacunas, antígenos y preparados opoterápicos comerciales, regulando los métodos de contrastación y dictando normas oficiales de elaboración. Este servicio podrá garantizar determinados productos biológicos y para ello dispondrá del personal competente que fiscalice su elaboración en los mismos institutos o laboratorios elaboradores.*

*D)- **Dietética.**- Su función especial abarcará cuanto se refiere a la fisiología de la nutrición y las características alimenticias de los racionamientos. Por otra parte llevará a efecto la información sanitaria de la composición y el valor nutritivo de los preparados alimenticios que pretendan ser inscritos en la Dirección General de Sanidad, comprobando periódicamente las concentraciones en microfactores y las fórmulas de principios inmediatos que figuren en las etiquetas y propagandas.*

De la lectura de las misiones encomendadas a cada Servicio se deducen fácilmente los puntos primordiales de interés de las Autoridades Sanitarias en aquel momento.

► La Autoridad es la encargada de juzgar la calidad de una especialidad farmacéutica. Prácticamente no se exige que el solicitante de la Autorización demuestre, mediante la documentación incluida en el expediente, la calidad de la misma sino que va a ser la propia Autoridad Sanitaria la encargada de comprobarla.

► Cabe destacar también el papel primordial que se otorga a este Centro en cuanto a la **vigilancia de los alimentos**.

1.2.22 Orden de 21 de abril de 1943 por la que se aprueba el Reglamento del Centro Técnico de Farmacobiología

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E.,26-abril-1943)

Mediante esta Orden se materializa la estructura y funciones del centro Técnico de Farmacobiología.

Art 2º-Sus fines esenciales, sin perjuicio de los que se especifican en el artículo siguiente, son el estímulo y la orientación de la Industria Farmacéutica y la comprobación oficial que garantice las buenas cualidades de los productos base de la preparación de las especialidades farmacéuticas y las de estas mismas tanto en el mercado interior como si son destinadas a la exportación.

Art 3º- Además de los fines consignados anteriormente, tendrá concretamente los siguientes

A) Análisis y comprobación de todas las especialidades farmacéuticas, desinfectantes y sustitutivas de la lactancia materna que para su registro sean presentadas en la Inspección General de Farmacia.

B) Análisis y comprobación de los productos alimenticios que por conducto del Servicio de Higiene de la Alimentación, sean asimismo presentados a registro.

C) Análisis y comprobación de todos los productos que sean materia prima para la elaboración de medicamentos a instancia de los laboratorios preparadores o por propia iniciativa de la Inspección General de Farmacia.

D) Análisis y comprobación de toda clase de medicamentos, apósitos y otros elementos de cura que considere necesarios en su régimen de fiscalización dicho centro.

*E) Conservación de **los patrones standard** internacionales que han de servir de fiel contraste a los que el centro prepara para atender las solicitudes de los laboratorios industriales.*

F) Asesorar a la Dirección General de Sanidad en los problemas relacionados con las funciones del centro.

G) Estudiar e investigar, aprovechando el utillaje de las secciones y el material de productos sometidos a comprobación, los hechos y fenómenos que la atenta observación acusa y sean dignos de nota.

De todas estas funciones se debe destacar:

► la introducción del análisis y **comprobación de las materias primas** que intervienen en una especialidad farmacéutica, aunque no parece que se establezca como un análisis de rutina sino más bien a demanda tanto de la industria como de la Inspección General de Farmacia.

► La conservación de los **patrones standard** internacionales y la elaboración de sub-standards por parte del centro, era una de las funciones que ya se atribuían doce años antes al Instituto Técnico de Farmacobiología en el reglamento de 3 de junio de 1931.

Es la primera vez después de la guerra civil que aparecen unas medidas concretas de carácter técnico-científico y que al menos sobre el papel pretenden recuperar el tiempo perdido en cuanto al seguimiento de la calidad del medicamento.

Los resultados no fueron tan inmediatos y tuvieron que pasar bastantes años para salir del estado de deterioro en que se encontraba el registro farmacéutico.

El problema de la calidad de las especialidades farmacéuticas nacionales fue ampliamente debatido y el sector farmacéutico manifestó su preocupación en

repetidas ocasiones. En la revista Farmacia Nueva¹¹ se exigía una extrema rigidez por parte de la Autoridad Nacional en las comprobaciones de las especialidades nuevas y de las que estaban en el mercado. En esta misma revista Ramón Labiaga¹² evidenciaba la pugna existente en España entre las especialidades farmacéuticas nacionales y extranjeras, y abogaba por el mantenimiento de la protección del Estado sobre la producción nacional, pero insistiendo en la calidad *“...la medicación nacional que sustituya a una extranjera, ha de ser, pues, perfecta”*.

En 1945 algunos medios de comunicación de carácter farmacéutico ponían de manifiesto el precio excesivamente elevado “precio de guerra” de algunas fabricaciones españolas de sustancias medicamentosas, que hacía difícil competir con las importaciones. Debía mantenerse cerrada la importación para favorecer la producción nacional pero no era justo para la salud pública que se tuviera que pagar un precio mucho más elevado¹³.

Desde la publicación del Real Decreto de 1924 la regulación del Registro Farmacéutico prácticamente no tuvo cambios sustanciales, aunque fueron unos años llenos de descubrimientos de nuevas entidades químicas y muy activas. Probablemente las circunstancias políticas y los estados de guerra y post guerra no favorecieron la aparición de nuevas leyes. El hecho es que hasta 1944 no se ha encontrado ninguna legislación trascendental para el medicamento.

¹¹ Producción nacional de especialidades farmacéuticas (Editorial). Farmacia Nueva. 1943; (8): 91-92.

¹² Labiaga R. Una fecha importante. Farmacia Nueva. 1943; (8): 347-349..

¹³ El Monitor de la farmacia y de la terapéutica. 1945; LI (1364):119-120

1.2.23 Ley de 25 de noviembre de 1944. Ley de Bases de la Sanidad

(B.O.E.25-noviembre-1944)

- Definición de medicamento.
- Carácter temporal y revisable del Registro.
- Funciones del Centro Técnico de Farmacobiología en el análisis y comprobación de los medicamentos.

En 1944 se publica la Ley de Bases de la Sanidad que como su nombre ya indica es de carácter muy amplio y necesitará un desarrollo posterior. En la base XIV "servicios farmacéuticos" se encuentran unos cuantos puntos a considerar:

► Definiciones de medicamento y especialidad farmacéutica.

*Se entenderá por **medicamento** las sustancias simples o compuestas preparadas y dispuestas para su uso medicinal inmediato, tanto si proceden del reino mineral, vegetal o animal, como si se trata de agentes biológicos o productos sintéticos, tengan o no el carácter de especialidad farmacéutica, bien sean destinados a la medicina humana o a la veterinaria."*

*Se entenderá por **especialidad farmacéutica** todo medicamento, alimento medicamento, producto higiénico o desinfectante, de composición conocida y denominación especial, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta al público y que haya sido inscrito en los registros farmacéuticos y autorizado su propietario para la preparación y venta.*

► Consideración de la obligatoriedad para las prescripciones de la Farmacopea Española.

"con el título de farmacopea española se publicará un libro oficial, en el que no solamente se consignen las reglas y preceptos que deben observarse en los medicamentos oficiales sino, además los principios e indicaciones propias de tal misión, para que sirvan de normas y pautas obligatorias en la elaboración de los preparados galénicos o de composición no definida."

► Carácter **temporal de la autorización** de comercialización.

*“Los registros de las especialidades farmacéuticas se considerarán **temporales y revisables**.”*

- ▶ Desaparición de la venta de especialidades fuera de las oficinas de farmacia.

*“La venta al público se **hará exclusivamente en las oficinas de farmacia**.”*

- ▶ Finalmente se define el papel del **Centro Técnico de Farmacobiología** que será el organismo encargado de los análisis oficiales de los medicamentos que se presenten al Registro.

“El Centro Técnico de Farmacobiología será el encargado del análisis y comprobación de todos los productos que se presenten al registro y los que ya estén registrados y en el mercado, de sus materias primas y en general de todas las sustancias que puedan ser objeto de estudio por la industria química, farmacéutica o por los servicios sanitarios.”

Todos estos puntos y definiciones ya iban abriendo paso a la idea de que el Registro de medicamentos tiene necesidad de un control y vigilancia que garantice la calidad. En esta Ley se empiezan a encontrar términos relacionados con el ámbito de la calidad como análisis, comprobación, registro revisable etc.

1.3 Discusión de los acontecimientos de este período

El análisis de los acontecimientos relativos a este período debemos realizarlo tomando en consideración el punto de partida. Hasta el año 1850 ni siquiera se podía hablar de medicamentos sino de remedios elaborados por determinadas personas, normalmente farmacéuticos, sin ningún tipo de control administrativo.

- El primer avance se produjo con la Ley de 28 de noviembre de 1855 que estableció que los remedios se debían declarar a la Autoridad Sanitaria y a partir de este punto tuvo lugar una evolución paulatina hasta el **establecimiento en el año 1919 del Registro Farmacéutico y el Número de Registro**. Desde el punto de vista administrativo es un avance trascendental, ya que a partir de este momento todas las decisiones que se irán tomando se podrán aplicar de forma global para todas las especialidades con la categoría de registradas.
- Es interesante la **transparencia que se quiere aportar a los resultados analíticos** con el del mecanismo de la toma de muestra y los análisis contradictorio y dirimente. Representa el establecimiento de forma oficial de un procedimiento para gestionar las discrepancias en los resultados analíticos, mediante el cual se puede poner un punto final a las discusiones e interpretaciones de los resultados analíticos de forma imparcial y transparente.
- En este mismo sentido otro paso adelante, son los sucesivos intentos y decisiones para establecer un **Organismo Oficial que pueda realizar los análisis** de las especialidades que solicitan autorización y la forma en que estos resultados puedan convertirse en firmes e indiscutibles.

En pocos años se pasó del Instituto Técnico de Comprobación (1925) hasta el Centro Técnico de Farmacobiología (1942).

El organismo encargado de los análisis pasó en tan solo 17 años por cuatro denominaciones distintas: Instituto Técnico de Comprobación (1925), Instituto Técnico de Farmacobiología (1931), Instituto Nacional de Terapéutica Experimental (1936), Centro Técnico de Farmacobiología (1942), gozando por otro lado de diferentes niveles de autonomía. Incluso en el período 1928-1930 y un breve período en 1936 fue totalmente autónomo, ya que tanto el registro como la comprobación dependían de este organismo.

Este hecho se debe interpretar como una serie de intentos sucesivos de encontrar una situación que por un lado garantice la integridad de la gestión y de las decisiones y por otro la calidad del trabajo.

En la tabla 1.1 se relacionan el organismo encargado del Registro Farmacéutico y el encargado de realizar los análisis a lo largo de este período.

Base legal	Organismo encargado del registro	Organismo encargado de los análisis
RD 24 -7-1871	-----	<i>Instituto Nacional de vacuna Centro provisional de vacunación</i>
R.O.24-1-1876	-----	<i>Centro General de Vacunación</i>
1-7-1877	-----	<i>Instituto de vacunación del estado</i>
R.D.20- 11-1885	-----	<i>Se reorganiza</i>
R.D.23-10-1884	-----	<i>Instituto nacional de bacteriología e higiene (no disuelve el instituto nacional de vacuna) no llega a ponerse en marcha</i>
R.D.28-6-1894	-----	<i>Se autoriza la creación de un Instituto Químico bacteriológico como organismo oficial de los análisis relacionados con la salud</i>
R.D- 27.10-1899	-----	<i>Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología con la denominación de Alfonso XIII,</i>
R.D. 6-3-1919	Exigencia formal de registro Inspección General de Sanidad	<i>Instituto nacional de Higiene de Alfonso XIII.</i>
R.D.22-12-1925	Inspección General de Sanidad	<i>Instituto Técnico de Comprobación</i>
R.D-Ley 30-4-1928	Inspección General de Sanidad	<i>Instituto Técnico de Comprobación y Restricción de tóxicos</i>
R.D.1207 10-7-1928	Instituto Técnico de Comprobación y restricción de tóxicos	<i>Instituto Técnico de Comprobación y Restricción de Tóxicos</i>
R.D.1214 27-4-1930	Dirección General de Sanidad	<i>Instituto Técnico de Comprobación y Restricción de Tóxicos</i>
R.D.450 20 -1-1931	Dirección General de Sanidad	Dirección general de Sanidad <i>Instituto Técnico de Farmacobiología</i>
Decreto 22-3-1936	Instituto Nacional de Terapéutica Experimental	<i>Instituto Nacional de Terapéutica Experimental (cambia el nombre)</i>
Orden 9-7-1937	Gobierno General	
Decreto5-6-1940	Dirección General de Sanidad	
Decreto 2-11-1940	Dirección General de Sanidad Inspección General de Farmacia (sección de registros)	
Decreto15-6-1942	Dirección General de Sanidad	<i>Centro Técnico de Farmacobiología</i>
Ley de bases 1944	Dirección General de Sanidad (Inspección General de Farmacia)	<i>Centro Técnico de Farmacobiología</i>

Tabla 1.1 Organismos encargados del registro y de los análisis.

(Elaboración propia)

- No es habitual, afortunadamente, que un período que como éste parecía llevar una línea evolutiva ascendente, tenga que sufrir no solamente un **paréntesis forzoso ocasionado por los tres años de la guerra civil, sino las consecuencias de la post-guerra** en que todo el panorama del registro y la utilización de las especialidades farmacéuticas quedó afectado. Al comparar los Reglamentos del Instituto Técnico de Farmacobiología de 1931 y el del Centro Técnico de Farmacobiología de 1943 parece que los 12 años transcurridos hayan sido un período sin prácticamente ninguna evolución.

Es, como mínimo, comprensible la norma de revalidar las especialidades farmacéuticas en la “zona nacional” pero una vez terminada la situación de guerra vivió un período agitado con diferentes regulaciones sobre las especialidades extranjeras ya que la industria nacional se encontraba muy mermada.

- En cuanto al **control que ejercen las Autoridades Sanitarias** se hizo un intento de control en el Reglamento del Instituto Técnico de Farmacobiología de 3 de junio de 1931 al establecer que todas las especialidades nuevas debían remitir tres unidades a la administración para su análisis, pero al parecer, no fue fácil que los laboratorios cumplieran esta normativa y las Autoridades tuvieron que recurrir a normas punitivas que podían incluso acarrear la anulación del registro.

Todo lo comentado hasta ahora no afecta de forma inmediata y directa a la calidad, de hecho en este período los **avances en la calidad** del medicamento no fueron muchos, no obstante merecen destacarse los siguientes:

- Como hecho más relevante se debe considerar el **ligar el análisis del medicamento a su autorización**, aunque nada se establece en cuanto a los requerimientos propiamente dichos. Como exigencia previa, estos requerimientos no estaban establecidos. Se habla del análisis de las especialidades, pero nada se

dice de los parámetros a cumplir, debido principalmente al propio estado de la ciencia y agravado por otro lado, por el hecho de que muchas especialidades, en aquellos momentos tenían varios principios activos, lo cual hubiera complicado mucho el análisis cuantitativo en el supuesto que se hubiera podido exigir.

- También desde el punto de vista de la calidad se intuye la importancia de la **información contenida en el etiquetado de los medicamentos** y se comienza a esbozar la regulación del mismo en el Real Decreto de 6 de marzo de 1919. En su artículo 18 se establece que en los estuches y prospectos figure el nombre del autor, condición profesional, laboratorio donde se prepara, especialidad, número y fecha de registro y composición. (la cual debe figurar en todos los impresos que se refieran a la especialidad). Asimismo, en la envoltura figurará al menos el nombre de la especialidad, el del autor o preparador, el N° de Registro y fecha de registro. La información que acabamos de mencionar no es muy diferente de la que se ha venido exigiendo al menos hasta la entrada de España en la Comunidad Europea. En las especialidades de venta en farmacia se adicionará un distintivo cuyo modelo proporciona la Inspección General de Sanidad en el resguardo del registro.

En resumen, período largo y cambiante con muchos avances en organización y pocos que ocasionen un salto en las exigencias de calidad del medicamento.

Al final del período se pretende abrir el camino para una regulación amplia de todo el ámbito sanitario con la Ley de Bases de la Sanidad y se empiezan a vislumbrar nuevos conceptos ligados a la calidad. Aunque durante los años siguientes se fueron publicando algunas disposiciones, menos de la que cabía esperar para el desarrollo de esta Ley, tuvieron que transcurrir bastantes años, hasta 1963, para volver a encontrar una regulación completa de la normativa del Registro Farmacéutico tal como veremos detalladamente en la siguiente parte.

SEGUNDA PARTE

Evolución del Registro Farmacéutico desde la Ley de Bases de la Sanidad de 1944 hasta el año 1992 con la Normativa Europea

2.1 Introducción

La segunda parte abarca el período comprendido entre la Ley de Bases de la Sanidad y el año 1992 en que se empieza a traspasar a la legislación española la normativa comunitaria europea. Aunque la adhesión de España a la CEE se produjo el 1 de enero del 1986 la transposición de la normativa comunitaria referente al registro y autorización de medicamentos no comenzó hasta el año 1992. Por este motivo esta segunda parte llega hasta esta fecha.

Se trata de un período de gran desarrollo en la normativa del Registro de medicamentos con muchos cambios que comportan también muchas dificultades de interpretación y aplicación.

2.2 Resultados

Los Registros Farmacéuticos se encontraban cerrados desde la **Orden del 20 de**

julio de 1944 (B.O.E, 30-julio-1944) a fin de proceder a la revisión legislativa, y una vez publicada la ley de Bases de la Sanidad, se estableció la reapertura de la inscripción en los Registros Farmacéuticos mediante la **Orden Ministerial de 11 de enero de 1945** (B.O.E, 15-Enero-1945).

A pesar de que por el texto de esta Orden podía parecer inminente una revisión en profundidad de la normativa de registro de las especialidades farmacéuticas, en realidad pasaron aún 10 años sin que apenas se publicara ninguna normativa que representara un cambio sustancial.

A fin de entender la situación de precariedad en que se encontraba el país en aquellos momentos es muy interesante analizar alguna legislación de este período referida al abastecimiento de materias primas por parte de la industria farmacéutica.

2.2.1 Orden de 24 de julio de 1947 por la que se regula la importación de materias primas e intermediarias para la industria químico-farmacéutica.

Ministerio de Industria y Comercio. (B.O.E., 3-Agosto-1947)

En esta Orden se fijó el contingente de divisas que podían destinarse a la importación de materias primas e intermediarias para la industria químico-farmacéutica y los criterios para su distribución.

Tercera. La distribución del contingente entre los productos a importar se sujetará a normas orgánicas atendiendo al mejor rendimiento de las divisas disponibles en cuanto a las necesidades públicas y a la utilización de los recursos nacionales en materias primas e instalaciones de fabricación. Se tendrán por lo tanto en cuenta los siguientes grupos de materias, asignándoles ponderada preferencia:

a) Primeras materias de absoluta necesidad terapéutica y de las cuales no existe

- fabricación nacional.*
- b) *Primeras materias para las fábricas nacionales de síntesis de productos básicos con destino a abastecer los laboratorios de especialidades farmacéuticas o a suministrar productos intermedios a otras industrias del ramo o para su propio consumo.*
 - c) *Primeras materias para la elaboración de especialidades farmacéuticas o para suministrar a las farmacias las que no se fabriquen en España.*

2.2.2 Decreto de 1 de septiembre de 1948 por el que se declara de “interés nacional” la fabricación de penicilina y se abre un concurso para llevarla a cabo entre entidades españolas.

Ministerio de Industria y Comercio. (B.O.E., 6-October-1948)

Este Decreto, referido únicamente a la fabricación de penicilina, está dedicado básicamente a proveer las condiciones de la fabricación de la penicilina en España por la vía de concurso, debido por un lado al coste de la importación y por otro a la creciente demanda de la misma. La mayoría de los apartados están dedicados a las condiciones que deben cumplir las compañías e instalaciones que opten al concurso. Únicamente se menciona en la introducción una referencia a la calidad de productos y métodos.

“...la necesidad de garantizar que los productos obtenidos respondan por su calidad y pureza a las normas más exigentes, y la conveniencia de asegurar no solo la solvencia técnica de los métodos y procesos que han de utilizarse, sino también los desenvolvimientos y perfeccionamientos futuros para seguir la evolución de la técnica...”

No corresponde al ámbito de este estudio la valoración crítica de las implicaciones económicas y sanitarias de estas dos normativas, únicamente deben servirnos para dibujar la **situación en que se encontraba la industria farmacéutica** española con gran dependencia del exterior y con la necesidad de desarrollar urgentemente una industria nacional para aminorar esta dependencia por un lado y por otro con grandes dificultades para alcanzar los mínimos de calidad necesarios.

En 1954 se publicó una Orden Ministerial que aporta alguna novedad pero no en el sentido que cabría esperar de la revisión de los requerimientos para registrar una especialidad.

2.2.3 Orden de 31 de mayo de 1954 por la que se dan normas sobre el registro de especialidades farmacéuticas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 11-Junio-1954)

- Necesidad de nuevos controles y estudios.
- **Inspección al laboratorio previa a la aprobación del medicamento.**

► En la explicación de esta Orden se asume la existencia de nuevas drogas, lo cual afecta no tan solo a la terapéutica, sino también a los procedimientos de fabricación y elaboración. En consecuencia, reconoce a continuación, es necesario modificar los trámites de registro para **introducir estudios más intensos** sobre las mismas, potenciando por un lado la labor del Centro Técnico de Farmacobiología y por otro los controles sobre los elementos técnicos de elaboración.

► A pesar de toda la exposición previa, esta Orden disponía, como única medida novedosa, que los laboratorios recibieran una **visita de inspección** a sus instalaciones por parte de la Inspección General de Farmacia y **para cada nuevo medicamento** para el que hubieran presentado una solicitud y que ya tuviera la conformidad del Centro Técnico de Farmacobiología.

“Art.1-...la Dirección General de Sanidad no autorizará ninguno de estos medicamentos hasta que una vez informados favorablemente por el Centro Técnico de Farmacobiología, por el personal de la Inspección General de Farmacia, no se compruebe que el laboratorio cuenta con los elementos técnicos necesarios para la adecuada preparación de la especialidad farmacéutica solicitada”.

El alcance que atribuía a esta Inspección era bastante amplio puesto que autorizaba también a los inspectores a recoger muestras, ensayar los productos que se elaboraban e incluso comprobar toda la instalación.

La Autoridad Sanitaria no solamente deseaba aplicar esta inspección en los casos de solicitud de una nueva especialidad, sino que la estableció también para los laboratorios que ya estaban elaborando determinados productos como biológicos, hormonas, vitaminas, antibióticos u otros que requerían condiciones técnicas especiales de elaboración, y concedía un plazo de 6 meses para que los laboratorios afectados solicitasen la revisión de sus instalaciones y se convalidase su funcionamiento.

De todo lo expuesto, lo más destacable y de mayor trascendencia para la evolución futura es el hecho de que mediante el establecimiento de la visita de Inspección se **reconoce de forma oficial una relación entre la calidad del medicamento y la calidad de las instalaciones en que se fabrica este medicamento.** Como veremos, esta relación adquirirá en el futuro mucha más importancia dentro de los trámites de registro.

► Esta Orden también recoge lo establecido en la Ley de Bases sobre el carácter temporal de la autorización de un medicamento y establece que durante 6 meses se podrán revalidar las especialidades que haya vencido su período de vigencia y a partir de este punto a medida que vayan venciendo se procederá a su renovación.

Este punto de la convalidación al parecer presentó grandes dificultades de aplicación y cumplimiento a juzgar por las sucesivas normativas que posteriormente se fueron publicando al respecto.

En esta Orden se podría esperar encontrar cambios en el procedimiento de

registro, pero no es así, las exigencias y el contenido del expediente no presenta todavía ninguna variación.

2.2.4 Orden de 15 de noviembre de 1954 por la que se dan normas sobre revisión y convalidación de especialidades farmacéuticas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 20-Noviembre-1954)

- Documentación y requisitos necesarios para la convalidación.

Aparte de la ampliación de plazos para el cumplimiento de la normativa de revalidación esta Orden establece los modelos y el procedimiento para la realización de los trámites de convalidación.

Art.3º las referidas peticiones de convalidación se harán en instancias impresas cuyo modelo facilitará la Inspección General de Farmacia, y serán presentadas en dicho centro en la ventanilla especialmente habilitada para este fin. Deberán presentar un duplicado de la instancia que será devuelto debidamente diligenciado por el servicio para constancia y resguardo de los interesados.

Art. 4º. La Dirección General de Sanidad una vez terminada la revisión por los servicios de la Inspección General de Farmacia notificará a los peticionarios la resolución....

*Art.5º La Inspección General de Farmacia podrá solicitar de los propietarios de las especialidades toda clase de datos, impresos, muestras, informes así como también podrá ordenar las **inspecciones que estime convenientes**, todo ello con el fin de disponer de la mayor cantidad posible de elementos para la resolución que proceda.*

De la lectura de esta Orden se podría interpretar que la convalidación comportaría una revisión de la especialidad de forma más o menos extensa, nada más alejado de la realidad, la convalidación se limitó a un mero trámite sin ningún dato técnico y al pago de unas tasas.

2.2.5 Orden de 25 de abril de 1955 por la que se concede un nuevo plazo para la convalidación de especialidades farmacéuticas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 10-Mayo-1955)

Al parecer no todos los laboratorios habían cumplido las disposiciones de las Órdenes de 31 de mayo y de 15 de noviembre de 1954 por lo que se tuvo que conceder un nuevo plazo hasta el 30 de junio de 1955.

No aparece en esta Orden ninguna cláusula sancionadora a excepción de exigir dobles derechos, lo que después de las dos Órdenes anteriores se debe interpretar como una falta de autoridad por parte de la Administración Sanitaria para exigir el cumplimiento de sus disposiciones.

*Ilmo.Sr.- Terminado el día 31 del pasado mes de marzo el último plazo para la convalidación de especialidades farmacéuticas y revisión de ciertos laboratorios, según lo dispuesto en las ordenes de 31 de mayo y 15 de noviembre de 1954 y habiéndose observado en muy pocos casos errores de interpretación que han dado lugar a la desestimación de algunas peticiones, con objeto de dar una nueva posibilidad a los interesados y aún a otros **que por diversas causas no han ejercido su derecho**, he tenido a bien disponer lo siguiente :*

*Artículo único- Se concede un **nuevo plazo para la convalidación** de especialidades y laboratorios en la forma prevista en las órdenes de 31 de mayo y 15 de noviembre del pasado año, que terminará el día 30 del próximo mes de junio, a las 12 horas. Las convalidaciones que se soliciten durante este nuevo plazo **devengarán dobles derechos** que los acordados en el Consejo Nacional de Sanidad en virtud de lo dispuesto en el último párrafo del artículo 4º de la primera de las órdenes citadas.*

2.2.6 Orden de 31 de octubre de 1955 por la que se dan normas para que los Laboratorios de especialidades lleven un Libro Oficial.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 6 –Noviembre-1955)

- Obligación por parte de los laboratorios de llevar un Libro Oficial.

“ se ha considerado pertinente el establecer un Libro que deberán llevar los Directores Técnicos de los laboratorios de especialidades farmacéuticas, en el que se hagan constar todas las incidencia técnicas y administrativas relacionadas con los registros, cambios de nombre y de propietario, cambios de fórmula , transferencias ,traslados, etc.....”

Artículo 1º. A partir del 1 de enero de 1956, todos los Laboratorios de especialidades farmacéuticas debidamente registrados en la Dirección General de Sanidad, Inspección General de Farmacia quedan obligados a llevar un Libro Oficial que será diligenciado en las Jefaturas Provinciales de Sanidad por los Inspectores Provinciales de Farmacia.

Este Libro se ajustará al modelo aprobado por la Dirección General de Sanidad , viniendo obligados a cumplimentarle en todas sus partes los Directores Técnicos de dichos laboratorios, que serán responsables ante las autoridades correspondientes del cumplimiento de la presente y subsidiariamente las Empresas, cuando se demuestre que el hecho de la infracción es a ellas imputable.

En dicho Libro Oficial, debía constar la inscripción de la Especialidad con su composición cuantitativa completa firmada y las diligencias de las visitas de inspección sucesivas firmadas por el correspondiente Inspector Farmacéutico.

Dado que los documentos de autorización en aquel momento no contenían la fórmula completa, el **único documento con una diligencia oficial que contenía dicha fórmula** era precisamente la inscripción en este Libro Oficial firmada por el Inspector Farmacéutico.

En la figura 2.1 se incluye una copia de la primera página de un Libro Oficial y el contenido de una página interior con la inscripción de una especialidad.



Fig.2.1.a. Libro Oficial: primera página

(Archivo Grupo Ferrer)

Folio 13

Especialidad *Suero Ferruginoso*

Núm. de registro *567* fecha de autorización *31 Suero 1950*

Forma farmacéutica *Inyectables (coja 10 amp. 1cc.)*

Propiedad de *Don Santiago Sagó Marany*

Transferida por _____ fecha de la autorización _____

Precio y fecha de fijación *125 18 25 en 17/4/1950*

Envase clínico y fecha de autorización _____ contenido _____ precio _____

COMPOSICION CUANTITATIVA INTEGRAL	
<i>Nucleinato sosa</i>	<i>0.02 mgr.</i>
<i>Melarsinato bicloro</i>	<i>0.01 gr.</i>
<i>Sacodilato sosa</i>	<i>0.05 .</i>
<i>Glicofosfato sosa</i>	<i>0.10 .</i>
<i>Sulfato estamina</i>	<i>0.001 .</i>
<i>Agua destilada c.c.</i>	<i>1cc.</i>

El Inspector provincial de Farmacia hace constar que los datos arriba reseñados son ciertos y que el Laboratorio preparador cuenta con las instalaciones adecuadas para la elaboración de dicha especialidad, así como medios suficientes para el análisis de materias primas y productos terminados. En su caso a la financia de los gastos que se acuerde ser los autorizados.
En *Barcelona* a *21* de *Septiembre* de *1955*

Fig.2.1.b Libro Oficial Inscripción de un medicamento.

(Archivo Grupo Ferrer)

La obligación de llevar este libro no fue eliminada oficialmente hasta el 17 de marzo de 1998, mediante escrito del Ministerio de Sanidad a Farmaindustria.

Una muestra más extensa de diversas hojas de un libro Oficial así como el escrito de Marzo de 1998 se encuentran en el Anexo II.1. Libro Oficial.

Desde la Ley de Bases hasta este momento únicamente se ha encontrado, dentro de la normativa examinada, intentos de organización del Registro Farmacéutico sin encontrar ninguna normativa con respecto a la calidad del medicamento, ni tan siquiera la obligación de proceder a la convalidación, que hubiera podido representar una revisión del medicamento y que no pasó de ser un mero trámite administrativo.

Las exigencias para el Registro de medicamentos en aquel momento eran muy bajas, la normativa no había cambiado en muchos años y los requerimientos de un expediente no estaban al nivel de los avances científicos.

Como ejemplo ilustrativo incorporamos como anexo un expediente completo de registro presentado el año 1957 y aprobado el día 20 de marzo del 1958, hace poco más de 50 años. **Anexo II.2. Registro año 1957.**

Para tener una referencia del nivel técnico basta con fijar la atención en el apartado final de este documento (figura.2.2) en que la comprobación de la calidad del medicamento se reduce simplemente a comprobar el color de un precipitado.

COMPROBACION: Triturase dos comprimidos y tratense con alcohol en caliente:
Filtrese en frio tratase la solucion alcaholica con sol.10/N. de yodo.
Primeramente da una precipitación color naranja que se disuelve rapidamente, luego un precipitado color naranja obscuro que continuando con la adición de yodo pasa al marron.

Fig. 2.2 parte química de un registro del año 1957 (Archivo Grupo Ferrer)

La memoria tiene una extensión de una página y media y se limita a ensalzar la bondad del producto sin ninguna referencia a casos clínicos. Tal como se puede

apreciar en la figura 2.3 únicamente cita unos autores de unos estudios que llevaron a la siguiente conclusión sin mencionar ni siquiera el nº de casos.

ACTIVIDAD TERAPEUTICA. Ya en los primeros ensayos, efectuados por Lawson y colaboradores, se demostró que el l-metil-2-carbetoxi-mercaptoimidazol es un excelente fármaco para el tratamiento de los estados hiperfunción tiroidea. Los ensayos posteriores de Lawson y Barry, Poate, McGregor y Miller, Doniach, Bartels y MacGavack y colaboradores, comprenden la experiencia de un total de varios centenares de casos tratados con este producto con resultados uniformemente favorables y sin ninguna reacción tóxica. Todos los investigadores citados concuerdan en afirmar que el l-metil-2-carbetoximercaptoimidazol () es superior, en cuanto a actividad terapéutica y tolerancia, al l-metil-2-mercaptoimidazol ().

Fig.2.3. Actividad terapéutica en un registro del año 1957

(Archivo Grupo Ferrer)

En cambio, se adjunta un folleto informativo, extremadamente completo para la época, pero que a pesar de estar en el estuche de venta no parece dedicado al paciente sino al médico y en el cual quedan absolutamente minimizados los posibles efectos secundarios que dado el tipo de producto debían ser importantes.

2.2.7 La tragedia de la Talidomida y sus consecuencias sobre la calidad de los medicamentos.¹⁴

En este período precisamente, se registró y autorizó en muchos países, entre ellos España, la Talidomida que estuvo en el mercado entre 1958 y 1962, constituyendo uno de los episodios más tristes y lamentables de la Industria Farmacéutica y de

¹⁴ Randall, Teri. "Thalidomide has 37-year History." JAMA 263 (1990): 1474

las Autoridades Sanitarias de un gran número de países. Es de sobra conocida la gravedad y las consecuencias de la tragedia en la que confluyeron de forma adversa diversas causas. Lo cierto es que, a pesar de que la normativa para el registro de medicamentos en algunos países pudiera ser algo más avanzada que la española, se minimizaron o desoyeron los indicios de efectos adversos que se atisbaron en el desarrollo del medicamento por parte de la compañía descubridora.

La Talidomida es un fármaco que fue comercializado como sedante y como calmante de las náuseas durante los tres primeros meses de embarazo (hiperemesis gravídica).

Este medicamento, fue descrito primeramente en 1953 por Ciba, una firma farmacéutica que interrumpió su investigación por falta de efecto farmacológico. La empresa alemana Grünenthal, la sintetizó y desarrolló en 1954, como anticonvulsivante, pero no resultó efectivo para esta indicación, en cambio mostró actividad como inductor del sueño. Como sedante tuvo una gran popularidad, ya que no causaba casi ningún efecto secundario y en caso de ingestión masiva no era letal. Hacia finales de los años 1950, estaba siendo comercializado por 14 empresas farmacéuticas en 46 países diferentes. Provocó miles de nacimientos de bebés afectados de focomelia, anomalía congénita caracterizada por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades.

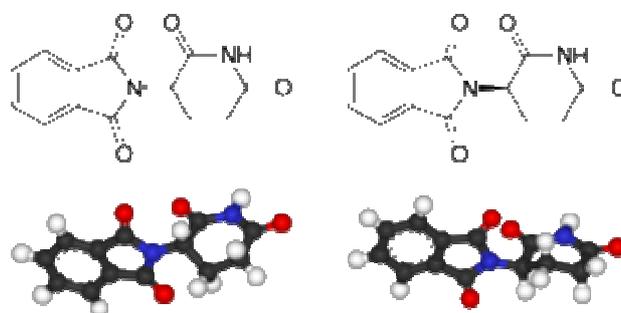
España fue el país en el que más tardíamente se retiró la Talidomida del mercado farmacéutico: dos años después que en el resto de los países; concretamente el 21 y 22 de enero de 1963.

En estos desgraciados incidentes confluyeron varios factores y sucesos:

- La Talidomida afectaba a los fetos a través de la **administración a la**

madre o al padre bien porque la madre tomara el medicamento directamente como sedante o calmante de náuseas o bien porque fuera el padre quien lo tomara, ya que la Talidomida afecta al esperma y transmite los efectos nocivos ya en el momento de la concepción.

- En aquel momento no se tenía en cuenta que la Talidomida presenta **dos enantiómeros** distintos:



Izq.:(S)-talidomida

Der.:(R)-talidomida

Existían pues (según la nomenclatura actual) la forma R (de efecto sedante que se buscaba) y la S (de efectos teratogénicos). El medicamento que se comercializó fue el racémico.

Este hecho contribuyó que a partir de ese momento se tuviese cuenta la estereoisomería en el estudio de los principios activos.

- La Talidomida produce efectos distintos en los animales de experimentación y en los humanos. No se hallaron efectos adversos en los experimentos en animales pero en estos mismos animales tampoco se encontró actividad en la inducción del sueño. Esta diferencia de comportamiento no fue tomada en cuenta ni estudiada.

- En Estados Unidos no se llegó a comercializar la Talidomida por otro hecho fortuito, en este caso afortunado. Cuando la FDA recibió una solicitud de comercialización, el expediente fue dado a Frances Kelsey MD, farmacóloga, evaluadora de la FDA. Kelsey retuvo la aprobación y solicitó más evidencias de su seguridad. A pesar de la presión por parte del productor de la Talidomida, ella estaba preocupada porque aunque la droga estaba siendo utilizada en toda Europa, había muy poca información acerca de sus efectos secundarios. Exigió argumentos que documentaran los resultados de una investigación inglesa referente a cierto efecto adverso en el sistema nervioso e insistió en que la droga debía ser completamente revisada y probada. No llegó a comercializarse en Estados Unidos porque antes de la decisión final de la FDA apareció en 1961 la primera señal de alerta sobre las malformaciones dada por un pediatra, el Dr. Lenz en una carta al director de la revista Lancet.
- Unos meses después el congreso de los Estados Unidos aprobó **reformas que incluyeron el establecimiento de límites estrictos para la verificación y distribución de los fármacos y se hicieron enmiendas en las que por primera vez se reconoció que la efectividad debe ser requerida y establecida antes de la comercialización.**

No queda definitivamente establecido si se hubiera podido o no evitar pero hay bastantes opiniones al respecto. **Ann Dally, por ejemplo escribe en The Lancet¹⁵ que se ignoraron las primeras pruebas de neuritis periférica y el**

¹⁵ . Dally, Ann. "Thalidomide: was the tragedy preventable?" Lancet 351 (1998): 1197-9.

potencial teratogénico de Talidomida.

Este hecho es un claro ejemplo de cómo la ciencia y las leyes que afectan a la calidad del medicamento han ido avanzando a costa muchas veces de grandes y dolorosos incidentes.

2.2.8 Orden de 6 de febrero de 1962 sobre suspensión de apertura de almacenes, de laboratorios y de registro de especialidades farmacéuticas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 10-febrero-1962)

Después del período de estancamiento en la legislación referida al medicamento, y probablemente influidos por los sucesos que acabamos de citar, los legisladores admiten de nuevo que es necesario y urgente acometer una reforma en profundidad.

Mientras una Comisión nombrada al efecto realiza los trabajos de adecuación normativa, se decide, a través de la presente Orden del Ministerio de la Gobernación, tomar unas medidas cautelares consistentes en no autorizar la apertura de nuevos laboratorios ni la inscripción de nuevas especialidades. Es decir el Registro Farmacéutico queda cerrado de nuevo, únicamente se exceptuará de esta medida las especialidades que sean de gran trascendencia para la salud.

Segundo. Igualmente y hasta el momento señalado en el número anterior (entrada en vigor de la nueva reglamentación) no se autorizará la apertura de laboratorios de especialidades farmacéuticas ni la inscripción de las mismas. Se exceptuarán de esta suspensión de inscripción de especialidades farmacéuticas aquellas que por su trascendencia excepcional para la salud así lo disponga V.I. previo informe favorable del Consejo Nacional de Sanidad, dando cuenta en cada caso a este ministerio (Ministerio de la Gobernación)

Una consecuencia de la suspensión de la inscripción de especialidades es que la posesión de una especialidad registrada se convierte de inmediato en un valor importante para el laboratorio, por tanto, en los períodos que ocurre este hecho aumenta el número de transmisiones y ventas de especialidades entre laboratorios.

2.2.9 Orden de 9 de agosto de 1962 por la que se dan normas sobre prórroga para la convalidación de especialidades farmacéuticas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 15-septiembre de 1962)

Al parecer, a pesar de los años transcurridos desde 1942, año en que se estableció la obligación de la convalidación, no se había conseguido que todos los laboratorios hubieran revalidado sus especialidades. En 1962 se publica una nueva Orden sobre esta cuestión:

Primero. Las inscripciones del Registro de Especialidades Farmacéuticas continuarán teniendo el mismo carácter temporal que se fijó en el Decreto de 15 de Junio de 1942, de un plazo de dos años para las especialidades farmacéuticas extranjeras y de cinco para las nacionales. Transcurridos dichos plazos se producirá automáticamente la caducidad de cada inscripción.

Tercero. Las inscripciones caducadas, incluso durante el período de vigencia de la orden de 6 de febrero de 1962 sobre suspensión de registro para las especialidades farmacéuticas, podrán ser excepcionalmente convalidadas si por su trascendencia excepcional para la salud, así lo dispone V.I. previo informe favorable del Consejo Nacional de Sanidad, dando cuenta en cada caso a este ministerio.

Para los propósitos de este trabajo, es de especial interés remarcar que en esta Orden se mantiene la diferencia de período de convalidación entre las especialidades farmacéuticas nacionales y extranjeras que ya se estableció en 1942, lo cual indica que a efectos de la convalidación se atendía más a criterios económico-legales que a criterios de revisión de calidad, ya que si así fuera no

tendría razón de ser clasificar las especialidades según su procedencia.

2.2.10 Decreto 2464/1963 de 10 de agosto por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 7-octubre-1963)

- Libertad de registro.
- **Obligación de declarar la fórmula cuantitativa completa.**
- Normas para incluir la fecha de caducidad en caso que se considere necesario.
- **Procedimiento a seguir para la autorización.**
- **Memorias analítica y farmacológica.**
- **Exigencia de análisis previo a la autorización.**
- Análisis contradictorio y dirimente.
- **Cambios y modificaciones.**
- Posibilidad de la retirada del mercado de una especialidad farmacéutica.
- Inspecciones rutinarias a los laboratorios
- Conservación de muestras de las especialidades por un tiempo establecido.
- Requisitos para las especialidades extranjeras.
- Separación entre los medicamentos y los cosméticos, insecticidas etc.

Finalmente, después de muchos años, desde 1924, aparece la primera regulación importante y general del registro. Es evidente que la normativa de registro hacía tiempo que estaba obsoleta y era urgente su revisión en profundidad.

► El legislador plantea el problema de la existencia de múltiples especialidades

muy semejantes entre sí. A pesar de considerar que no es una situación beneficiosa, finalmente, atendiendo las nuevas tendencias económicas del país, opta por seguir manteniendo la **libertad de registro** aunque concede a la Dirección General de Sanidad algunas atribuciones para establecer limitaciones.

En el capítulo primero simplifica la definición de medicamento y mantiene sin cambios la definición de especialidad farmacéutica que se encontraba en la Ley de Bases de 1944.

***Medicamentos:** sustancias simples o compuestas preparadas para su uso inmediato, tanto si proceden de los reinos animal, vegetal, o mineral como si se trata de agentes biológicos o productos sintéticos, tengan o no el carácter de especialidad farmacéutica, bien sean destinados a la medicina humana o a la veterinaria.*

***Especialidad farmacéutica:** Todo medicamento, alimento-medicamento, productos higiénicos, desinfectantes, de composición conocida y denominación especial, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta al público que haya sido inscrito en el correspondiente Registro Farmacéutico y autorizado su propietario para la preparación y venta.*

El capítulo II está dedicado a los laboratorios farmacéuticos, su contenido es de gran interés, ya que es la primera vez que se describen los requisitos que debe cumplir una instalación para la fabricación de medicamentos para poder ser inscrita en el Registro de Laboratorios Farmacéuticos y en consecuencia, elaborar especialidades farmacéuticas.

No se comenta el contenido de este capítulo porque no corresponde al ámbito de este trabajo, no obstante es interesante mencionar que la sección tercera de este capítulo está dedicada a describir por primera vez la figura del Director Técnico como responsable de la vigilancia y control del proceso de elaboración con dedicación plena.

El capítulo III entra de lleno en el Registro reafirmando, una vez más, que un

producto no es una especialidad farmacéutica si no está inscrito en el Registro correspondiente de la Dirección General de Sanidad. Este capítulo comienza detallando el procedimiento y la documentación necesaria para solicitar el Registro de una especialidad.

El procedimiento se inicia mediante una Instancia dirigida al Director General de Sanidad y como novedades importantes debemos considerar las siguientes:

- ▶ Instaura la obligación de declarar cuantitativamente la **fórmula completa** tanto en principios activos como en excipientes.

- ▶ Da normas para incluir la **fecha de caducidad y la forma de conservación si procede**. Este dato lo debe proponer el solicitante y aceptarlo la Dirección General de Sanidad. En este Decreto, la inclusión de la fecha de caducidad no es todavía una norma general porque prevé la existencia de especialidades farmacéuticas sin fecha de caducidad. En el caso de que se incluya se hará en el formato: Caducidad: Mes y año.

- ▶ Se requiere la **memoria analítica y la memoria farmacológica** pero, paradójicamente, no se solicita ninguna documentación clínica. Esto nos podría inducir a pensar que en este Decreto quizá hubo un cierto descuido por parte de los legisladores, puesto que en aquel momento, el estado de la ciencia ya justificaba la exigencia de datos clínicos para el registro de una especialidad. Sin embargo no es así, ya que en una Orden Ministerial publicada tan sólo dos días después presenta las aclaraciones necesarias.

- ▶ Se exige el **análisis de la especialidad antes de la autorización**. La realización de análisis previo a la autorización ya estaba recogida en la Real Orden de 9 de Julio de 1927 por la que se aprueban las bases sobre el

funcionamiento y servicios encomendados al Instituto Técnico de Comprobación, como una de las funciones de este Instituto. En el Decreto. 2464/1963 esta obligación queda incorporada a los requerimientos para el Registro de una especialidad farmacéutica.

Para la realización del análisis deben aportarse **tres muestras**, pero no queda definida la forma en que se han fabricado estas muestras por tanto podían, y de hecho era así, corresponder a pruebas galénicas.

Art.32.- El procedimiento de Registro de una especialidad:

Instancia dirigida al Director General de Sanidad en la que se expresará

Nombre y domicilio del peticionario

Nombre del farmacéutico garante de la especialidad

Denominación de la especialidad farmacéutica

Composición cuali y cuantitativa completa

Forma farmacéutica de elaboración

Contenido del envase y dosis por unidad

Indicaciones terapéuticas y posología

Plazo previsto de caducidad de la especialidad en su caso y condiciones de su conservación y almacenamiento

Precio de venta al público teniendo en cuenta lo previsto en el artículo 37(precios)

Cuando en los envases de la especialidad haya de figurar su fecha de validez esta será propuesta libremente por el Laboratorio a la Dirección General de Sanidad que resolverá sobre el particular previo dictamen del Centro Técnico de Farmacobiología.

Se acompaña

Memoria analítica por duplicado

Memoria farmacológica por duplicado

3 ejemplares de la especialidad

Estudio del coste de producción de la misma

► Describe el **procedimiento** a seguir para la autorización. La evaluación de la especialidad recae en la sección de Registro Farmacéutico de la Dirección General de Sanidad, la cual se apoya en el Centro Técnico de Farmacobiología para las determinaciones analíticas.

La Sección de Registros revisa la memoria farmacológica y los textos y prospectos

de los ejemplares aportados. Remite luego las muestras al Centro Técnico de Farmacobiología, el cual, una vez realizados los análisis, remitirá los resultados a la Sección de Registros. Ésta, en función de estos resultados, propondrá a la Dirección General de Sanidad la aprobación o denegación de la solicitud.

Se contempla también la posibilidad de que la aprobación esté condicionada a la introducción de algunas modificaciones.

Art. 34.-Dentro del mes siguiente a la presentación de la instancia, la Dirección General de Sanidad dictará resolución en la que expresará la forma farmacéutica, y demás condiciones en que la especialidad debe ser dispensada.

A continuación, en la figura 2.4 se presenta de forma esquemática el circuito de aprobación de una especialidad farmacéutica con los organismos implicados y las tareas correspondientes a cada uno de ellos.

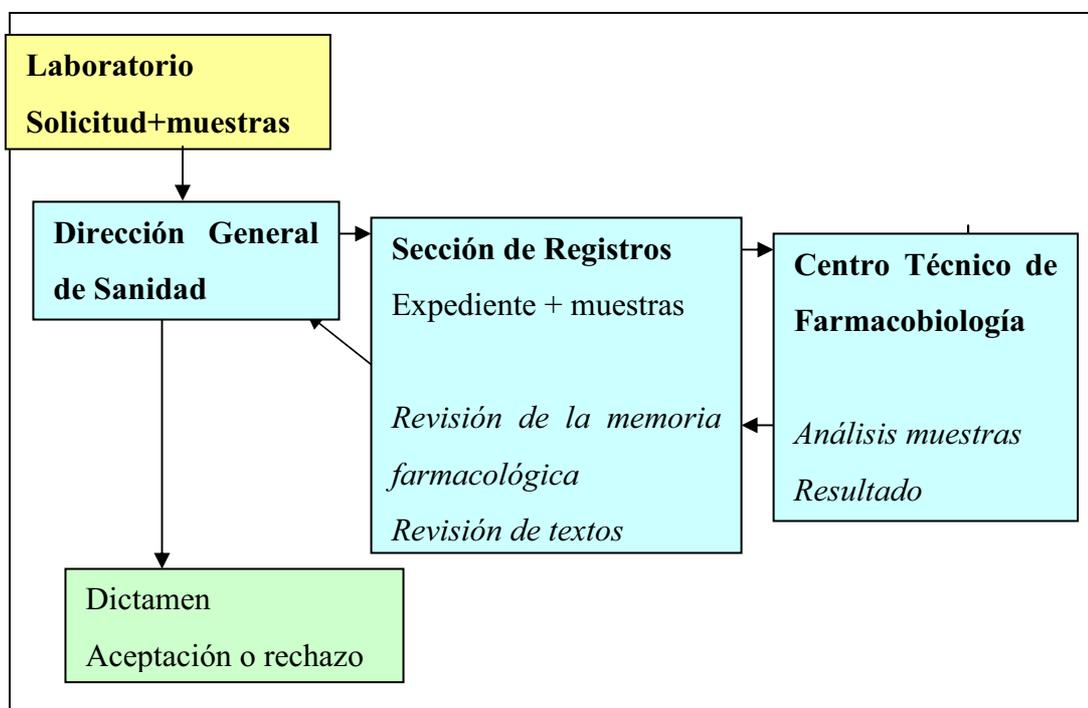


Fig.2.4- Tramitación de la inscripción en el registro según R.D.2464/1963

(Elaboración propia)

► Establece la forma en que se deben **notificar los resultados analíticos** y describe con detalle la posibilidad y el mecanismo de análisis contradictorio y dirimente, que ya se habían establecido por primera vez en la Real Orden de 9 de Julio de 1927.

Art.33-Uno “La sección de registros estudiará la memoria farmacológica así como la presentación y textos de los envases, material de acondicionamiento y prospectos y enviará al Centro Técnico de Farmacobiología tres ejemplares de las muestras aportadas para su análisis, valoración y contraste”

Dos- “El Centro Técnico de Farmacobiología emitirá el correspondiente dictamen, que cuando sea desfavorable, deberá ser razonado, y lo trasladará a la Sección de Registros.”

Tres-“La Sección de Registros en el último supuesto del párrafo anterior, hará la oportuna comunicación al solicitante , quien podrá en el plazo de 15 días ,efectuar por escrito cuantas aclaraciones estime pertinentes en defensa de su criterio”

Cinco-“Si el peticionario (...) presentara alegaciones (...) la Sección devolverá el dictamen al Centro Técnico de Farmacobiología para que se rectifique o ratifique. Cuando se produzca ratificación se le notificará al interesado y se le otorgará un plazo de 15 días con el fin de que, de creerlo conveniente solicite análisis contradictorio que se realizará por el técnico que el solicitante designe, en el citado organismo, en presencia del Jefe de la Sección correspondiente y el la fecha que determine el Director del Centro.

Seis- si continuara la disconformidad, la Dirección General de Sanidad nombrará un perito que pertenezca a la organización sanitaria oficial para que verifique un nuevo análisis que se llevará a cabo en presencia de todos los técnicos que hayan intervenido con anterioridad.

Este punto tiene un interés especial ya que introduce un elemento importante en cuanto a la transparencia de los resultados analíticos y por tanto a la evaluación del producto.

El análisis de las muestras ha pasado a ser el punto clave en la evaluación del registro y del resultado depende la aceptación del expediente, por tanto, no es de extrañar que se adopten tantas previsiones en cuanto al análisis. No obstante, se debe destacar que no se mencionan en ningún momento las normas de obtención ni de conservación de las muestras, lo cual, unido a que los tres análisis previstos se realizan siempre sobre las muestras entregadas inicialmente, deja al laboratorio

totalmente indefenso en el caso hipotético de una mala conservación de las muestras una vez entregadas a la Sección de Registros.

► Describe por primera vez como se deben gestionar los diferentes tipos de **cambios y modificaciones de un expediente** de registro autorizado.

- Cambios en principios activos, dosificación y forma farmacéutica es un nuevo registro que anula el anterior.
- Cambios de composición que no afectan al principio activo, ampliación de formato, cambios de prospectos y etiquetas son modificaciones que necesitan autorización. Dicho cambio se debe solicitar remitiendo tres ejemplares de la especialidad modificada. Esta modificación queda diligenciada al dorso del documento de autorización.

Art. 42.- los cambios en la composición farmacéutica cuando afecten a los principios activos en la dosificación o en la forma farmacéutica requerirán nuevo registro. Autorizado el cambio de fórmula quedará anulada la especialidad primitiva.

Art. 43.-Estarán sujetos a la autorización de la Dirección General de Sanidad las modificaciones de excipientes y de composición que no afecten a los principios activos, la ampliación de los tipos de envases autorizados, todos los cambios en los envases, prospectos y etiquetas y la adición de precintos o indicaciones en los envases. Todos los cambios se solicitarán mediante instancia a la que acompañaran tres ejemplares de la especialidad modificada en su envase definitivo.

Este apartado clarifica las posibilidades de cambio, dejando bien establecido lo que no se puede modificar puesto que el cambio representaría un nuevo expediente. En lo referente a lo que sí se puede cambiar, no especifica qué tipo de requisitos son necesarios para el cambio. La realidad era que, por ejemplo, un cambio de excipientes requería únicamente una instancia y tres muestras sin ningún tipo de memoria adicional de tipo técnico. Se adjunta como anexo, a título de ejemplo, un cambio de excipientes tramitado en 1964. **Anexo II.3. Cambio de excipientes año 1964.**

► Según la Ley de Bases de 1944 el Registro tenía carácter temporal y requería renovación. Si no se realizaba en el plazo establecido se producía la caducidad de la inscripción. A pesar de ello, el laboratorio podía rehabilitarla dentro de los 15 días siguientes.

En el presente Decreto se establece que dicha **renovación debe realizarse mediante un impreso** establecido para tal fin. Al revisar este impreso se hace evidente que contrariamente a lo que podría deducirse del texto de este Decreto en el que aparece la palabra “revisable”, la convalidación no comportaba ninguna revisión del expediente sino que consistía en un hecho puramente administrativo y un pago de tasas sin la más mínima implicación en la calidad y seguridad del medicamento.

*Art.47- El registro se considerará temporal y revisable
Habrá de ser renovado cada cinco años a partir de la fecha de la autorización o de la última convalidación, Sino se anula pero antes dan 15 días al interesado
La solicitud se debe hacer en los impresos que facilita la sección de registros sanitarios y de orden público. Anulado el registro se ordenará su retirada del mercado*

Este sistema se mantuvo sin cambios, ni tan siquiera en el formato del impreso, durante casi treinta años.

Como ejemplo en la figura 2.5 se muestra el documento de autorización inicial (año 1960) y la primera convalidación. Como documento anexo se aporta dicha autorización inicial y las seis revalidaciones quinquenales sucesivas, que abarcan un período de 30 años, que se realizaron con este sistema. **Anexo II.4. Inscripción inicial y convalidaciones.**

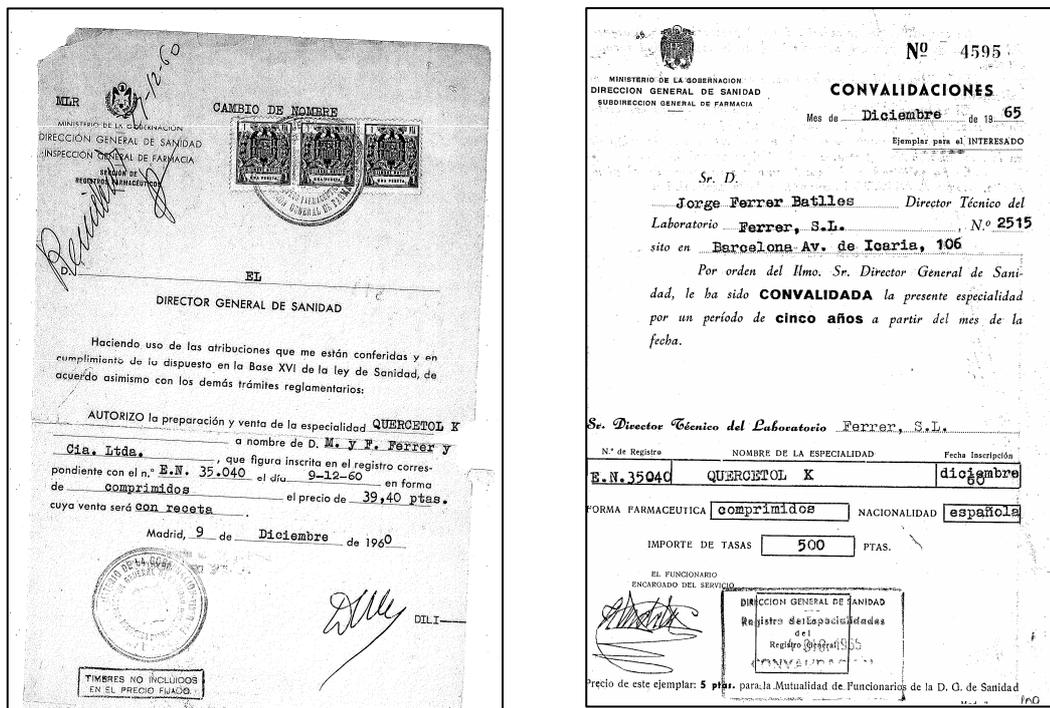


Fig.2.5 Autorización 1960 y primera convalidación

(Archivo Grupo Ferrer)

► Otro punto importante e innovador en este Decreto es que por primera vez queda regulada la posibilidad de ordenar la **retirada del mercado** de uno o más lotes de una especialidad farmacéutica tanto por razones de seguridad como por carencia de calidad en su elaboración. Se dispone también que las unidades retiradas deban ser destruidas.

Art. 50.- Cuando la DGS ordene que se retiren del mercado especialidades farmacéuticas por estar mal preparadas o bien por considerarlas perjudiciales para la salud aunque su elaboración sea correcta serán destruidas. En el primer caso la destrucción se limitará al lote afectado cuando sea posible su delimitación.

Asimismo se prevé la anulación del registro de una especialidad si concurren motivos éticos, sanitarios o de orden público.

► Como consecuencia de la preocupación de la administración por el control de

los lugares dónde se elaboran las especialidades farmacéuticas queda establecido en este Decreto que los **laboratorios deberán pasar inspecciones rutinarias**, en el transcurso de las cuales se procederá a la toma de muestras. La forma y el contenido de estas inspecciones sufrirán una evolución diversa y variable a lo largo de muchos años y será motivo de estudio y preocupación para las dos partes implicadas: la Administración, a través de sus Inspectores y los laboratorios.

Art 52- Se realizarán inspecciones periódicas en los centros de elaboración, almacenamiento y venta.

► Se establece la obligación de la **conservación de muestras de las especialidades**.

Art 53.- Los laboratorios estarán obligados a conservar durante un plazo mínimo de dos años, dos ejemplares debidamente reseñados de cada partida o lote de fabricación de especialidades farmacéuticas que no estén sometidas a plazo de caducidad. Las que tengan determinado dicho plazo, deberán conservarse hasta la terminación del mismo.

Este punto abre paso a una pequeña reflexión: no cabe duda de que se deben conservar muestras de los lotes de las especialidades fabricadas, pero, ¿por qué se deben conservar hasta final de período las de un período de caducidad establecido y sólo dos años las que teóricamente se considera que no caducan? ¿No debería ser más largo para las que no tienen establecido el período de caducidad? Esto lleva a suponer que en aquel momento el concepto de estabilidad y su relación con la vida útil del medicamento no estaban todavía lo suficientemente avanzados.

► Referente a las especialidades extranjeras este Decreto establece que es posible registrarlas en las mismas condiciones de tramitación que las españolas. Igualmente para su elaboración se someterán a las mismas normas que las nacionales.

Esta disposición debe interpretarse como un intento de potenciar la industria

nacional y reducir la dependencia de las especialidades extranjeras, pero realmente las especialidades extranjeras que procedían de países con un nivel tecnológico más elevado que el español tenían más facilidad para cumplir los requerimientos legislativos, puesto que ya habían cumplimentado los expedientes en su propio país.

► En este Decreto se diferencian los medicamentos de los **cosméticos, los insecticidas domésticos y raticidas** para los cuales se crean unos registros especiales dentro de la Dirección General de Sanidad y se establecen también unos requisitos para su autorización que comporta la elaboración de una memoria técnica y la aportación de tres muestras y tres ejemplares de los prospectos y material de propaganda.

► Como comentario final, en la documentación a presentar **no se exigía ninguna descripción de los métodos de fabricación** de la especialidad, ni tampoco que las muestras correspondieran a un tamaño de lote determinado, por tanto, la mayoría de las veces correspondían a lotes de tipo galénico. Sólo hasta después de obtener la autorización se procedía a la primera fabricación industrial. Esta fabricación industrial no correspondía tampoco a un tamaño determinado sino que la cantidad a producir era variable para cada fabricación en función de las necesidades comerciales. Si no se exigía la descripción del método de fabricación mucho menos la descripción del utillaje empleado, por tanto, este podía también variar de una fabricación a la siguiente. En resumen no se tenía conocido ni asumido el concepto de consistencia entre lotes.

2.2.11 Orden de 12 de agosto de 1963 por la que se regula la apertura de los registros farmacéuticos.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 16-octubre-1963)

- Apertura del Registro Farmacéutico.
- Anuncio del uso de Modelos autorizados para la presentación de los expedientes de registro.

Desde el 6 de febrero de 1962 el Registro Farmacéutico permanecía cerrado, con esta Orden se abría de nuevo el registro. La Dirección General de Sanidad previendo una aglomeración de expedientes dictó una normas consistentes en que un laboratorio podía tener únicamente un expediente en trámite, salvo en el caso de especialidades de excepcional interés y trascendencia para la salud.

Las distintas formas farmacéuticas de especialidades con el mismo nombre e idéntica fórmula se considerarían, a efectos de tramitación, como una sola especialidad.

Esta Orden también estableció que las solicitudes y las memorias analítica y farmacológica se presentaran en unos modelos establecidos y autorizados por la Dirección General de Sanidad que se facilitarían en la Sección de Registros Farmacéuticos.

2.2.12 Orden de 12 de agosto de 1963 por la que se desarrollan determinados aspectos del Decreto 2464/1963 de 10 de agosto por el que se regulan los laboratorios de especialidades

farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 16-octubre-1963)

- Contenido de la memoria analítica.
- Descripción detallada de la memoria farmacológica.
- **Inicio de la solicitud de datos clínicos en la memoria farmacológica.**
- **Autorización previa para realizar ensayos clínicos.**
- El envase de las muestras similar al envase definitivo.
- Contenido de la información en los envases definitivos.

Tan solo 2 días después de la aprobación del Decreto 2464/1963 se aprobó esta orden del Ministerio de la Gobernación en la que se establecían unas normas complementarias al Decreto.

► Esta Orden tiene dos partes la primera está dedicada a los laboratorios, tanto en lo que se refiere a instalaciones, como a los controles que deben realizar sobre las especialidades que elaboran. La segunda parte se refiere a las especialidades farmacéuticas y detalla las características de las **memorias analítica y farmacológica.**

12-La memoria analítica que acompañará a la petición de registro de las especialidades farmacéuticas deberá ser firmada por el Director Técnico Farmacéutico

13-En ella se expresarán:

a) las características físicas y químicas de la fórmula

b) los métodos analíticos aplicables a la determinación cuantitativa de los componentes activos de la fórmula siempre que sea técnicamente posible incluyendo las valoraciones biológicas o microbiológicas, en su caso y como mínimo la comprobación cualitativa de todos los componentes.

14- la memoria farmacológica que igualmente acompañará a la instancia en la que se solicita el registro de una especialidad irá firmada por el Director Técnico Farmacéutico.

15- esta memoria contendrá un estudio farmacológico de la fórmula, con especial referencia a la forma farmacéutica que se pretende registrar y los extremos siguientes:

- a) en caso de asociaciones deberá ponerse de manifiesto la utilidad de las mismas, de acuerdo con los fines declarados.
- b) estudio demostrativo de la carencia de efectos nocivos
- c) los datos clínicos que se posean sobre la especialidad y sus principios activos
- d) las precauciones que deban adoptarse en la administración, incompatibilidades farmacológicas, contraindicaciones, efectos secundarios y dosificación, así como la conveniencia de que la especialidad farmacéutica se despache en su caso con receta de facultativo o estupefacientes.

16- a la memoria se acompañarán los protocolos de las experiencias realizadas si se consideran necesarios.

Se presta atención a las asociaciones de principios activos, estableciendo que debe justificarse la utilidad de la asociación, pero nada se dice de justificar ni demostrar que desde el punto de vista galénico y farmacológico la ausencia de interacciones e incompatibilidades.

► Es la primera vez que se hace referencia a la presentación de **datos clínicos** aunque de una forma muy superficial ya que no exige nada en concreto sino “los que se posean”.

No obstante en el Artículo 21 hace referencia a que en caso de realizarse experiencias clínicas se debe solicitar autorización a la Dirección General de Sanidad.

21- Si antes de registrar una especialidad el interesado creyera necesario o conveniente realizar experiencias clínicas en algún centro adecuado lo solicitará a la Dirección General de Sanidad, acompañando a la instancia una memoria sobre el preparado, así como el documento que acredite la conformidad del Director del establecimiento en el que se vayan a efectuar los ensayos y la de los facultativos que se responsabilicen del trabajo.

Cuando se repasan expedientes de registro realizados al inicio de este período nos encontramos con unos datos clínicos con poco contenido tal como se muestra en el **Anexo II.5.Ejemplo de datos clínicos año 1964**

► En esta Orden se concreta un poco como deben ser las tres unidades de muestra de la especialidad que se presentan juntamente a las memorias ya que se establece

que el **material y el recipiente provisional debe ser de características y material similares al definitivo**. Aunque no se menciona explícitamente, al menos parece que implícitamente se empieza a vislumbrar la **relación entre el tipo de envase primario y la conservación del producto**.

► Finalmente se establece la **información** que deben contener los envases definitivos, que irá **redactada en español**. No parece que se admita que además del español figure la redacción en cualquier otro idioma. En este apartado es evidente un gran avance ya que no solamente establece unos requerimientos obligatorios en el cartonaje, sino que el nivel de información, con algunas diferencias, se ha mantenido hasta hace muy pocos años.

- a) Nombre de la especialidad*
- b) Fórmula del medicamento, en la que constará la composición cuantitativa referida únicamente a los principios activos.*
- c) Contenido del envase y dosis por unidad*
- d) Vía de administración y forma de empleo*
- e) Precio de venta al público*
- f) Fecha de caducidad en su caso*
- g) Clave de identificación del lote o partida de fabricación*
- h) Forma de dispensación cuando se exija receta o receta de estupefacientes*
- i) Número de registro*
- j) Nombre del laboratorio que fabrique la especialidad y la dirección del mismo*
- k) Nombre de su Director Técnico Farmacéutico*

En resumen entre el Decreto del 10 de agosto y la Orden del 12 del mismo mes se establece una normativa de registro que marca una gran diferencia con la legislación anterior.

A tenor de todo lo antes citado se podría concluir que con lo dispuesto en este Decreto, un expediente de registro ya tenía un contenido técnico importante. Realmente no era así, el procedimiento y los documentos a presentar estaban organizados, pero el contenido técnico si lo juzgamos desde la óptica actual, a pesar de estar adecuado a los conocimientos, era verdaderamente pobre.

2.2.13 Orden de 7 de enero de 1964 por la que se regula el control de lotes de especialidades farmacéuticas de actividad especial.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 28-enero-1964)

El Decreto 2464/1963 de 10 de agosto y la Orden de 12 de agosto de 1963 ya anunciaban que se señalarían aquellos productos que por su naturaleza especial hicieran aconsejable un control particular. En esta Orden se concretan los productos seleccionados.

Uno. Los laboratorios presentarán en la Dirección General de Sanidad antes de proceder a su venta y para el control de las mismas, muestras de cada lote de fabricación de las especialidades farmacéuticas en cuya composición se incluya alguno de los siguiente productos: Adrenalina, noradrenalina, anatoxinas, antibióticos excepto cloramfenicol y canamicina, antígenos bacterianos de serodiagnóstico, arsenobenzoles, enzimas, extracto del cornezuelo de centeno, extractos de corteza suprarrenal, extractos digitálicos, extractos de glándulas sexuales, extractos de órganos o tejidos animales, fermentos lácticos, insulinas, plasma y fracciones sanguíneas, preparados de glándula paratiroides, preparados de glándula tiroides, preparados hipofisarios, sueros de origen biológico, vacunas microbianas, vacunas virásicas, vitamina B₁₂.

Más que el hecho en sí de someter cada lote de determinados productos a un análisis previo a la puesta a la venta, interesa analizar el contenido de esta relación para ver qué tipos de productos eran considerados como especiales. Una vez revisada la lista, resulta difícil entender como estos productos, que por su naturaleza debían ser bastante lábiles y poco resistentes a las condiciones ambientales, después de un viaje, para el cual no se establecía ninguna condición especial, se podían obtener resultados analíticos fiables. La conclusión que se puede extraer es que una cosa era la letra de esta Orden y otra el cumplimiento. A esta Orden se le dio una vigencia de 1 año y al cabo del mismo se hizo necesario, como ya era previsible, modificar todo el sistema de análisis previos de lotes mediante el Decreto 2828/1965 de 14 de agosto como veremos más adelante.

2.2.14 Orden de 25 de febrero de 1964 por la que se modifica la de 12 de agosto de 1963 que regulaba la apertura de los registros farmacéuticos en sus puntos dos y tres.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E, 25-marzo-1964)

Mediante esta Orden se deja sin efecto la limitación de registros farmacéuticos quedando libre la presentación de expedientes por parte de los laboratorios.

2.2.15 Decreto 3098/1964 de 24 de septiembre por el que se otorgan facultades especiales a la Dirección General de Sanidad respecto a los preparados en cuya composición formen parte virus vivos.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E.,13-octubre-1964)

Este Decreto establece un tratamiento de excepción para las vacunas con virus vivos, ya que la administración reconoce que merecen un tratamiento especial en cuanto a la conservación y distribución.

A pesar de que serán registradas como especialidad farmacéutica será mediante concurso y después de 5 años **no hay posibilidad de revalidación.**

Artículo primero. Las preparaciones para uso humano en cuya composición formen parte virus vivos se registrarán como especialidades farmacéuticas mediante especial autorización otorgada por la Dirección General de Sanidad a aquellos laboratorios que ofrezcan un suministro más ventajoso para lo cual se convocará el oportuno concurso...

Artículo segundo. La inscripción registral de las especialidades farmacéuticas a que se refiere el artículo anterior caducará sin posibilidad de convalidación al cabo de cinco años contados a partir de la fecha en que el preparado sea lanzado al mercado.

Una vez caducada la inscripción, pasados los 5 años, sucedió que en el lapso de tiempo en que se convocaba y decidía un nuevo concurso se produjo un **desabastecimiento del mercado** y fue necesaria la publicación de un nuevo Decreto¹⁶ para prorrogar temporalmente las inscripciones hasta que se pusieran en el mercado las vacunas procedentes de la nueva inscripción.

2.2.16 Decreto 1295/1965 de 6 de mayo, que modifica el artículo 47 del Decreto 2464/1963 de 10 de agosto de especialidades farmacéuticas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 29-mayo-1965)

Este Decreto dejaba sin efecto la posibilidad de rehabilitar una especialidad caducada por no haber procedido a la convalidación en el plazo establecido. Se justificaba esta medida argumentando que había aumentado mucho el número de productos presentados a Registro y la rehabilitación representaba una carga adicional, sin embargo, no parece un argumento muy sólido dado que según hemos visto anteriormente la convalidación no suponía ninguna reevaluación de la especialidad.

¹⁶ Decreto 2702/1970 de 22 de agosto sobre rehabilitación transitoria de inscripciones como especialidad farmacéutica de vacuna antipoliomielítica preparada con virus vivos. Ministerio de la Gobernación(B.O.E., 28-septiembre-1970)

2.2.17 Orden de 5 de mayo de 1965 por la que se establecen las existencias mínimas de las farmacias y almacenes farmacéuticos.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 28-mayo-1965)

- Catálogo de similares.

Por el título podríamos suponer que el contenido de esta Orden no tiene ninguna relación con el objetivo de esta tesis, pero el hecho es que en los capítulos V y VI introduce el punto de las sustituciones de medicamentos por el farmacéutico en la dispensación y el catálogo de similares.

*13-Si en un momento dado la farmacia a la que se acuda con una receta urgente, no tuviera entre sus reservas el medicamento, la especialidad farmacéutica , o el artículo de uso medicinal en aquella prescrito, **entregará otro u otro similares**, previa advertencia de ello al interesado.*

17. Por resolución de la Dirección General de Sanidad se publicará un catálogo de especialidades, medicamentos y artículos que sean similares a los preparados e instrumentos del anexo, y que puedan servir para facilitar a los profesionales interesados las sustituciones referidas en los párrafos que anteceden. Será actualizado anualmente, asimismo mediante resolución.

19- En el término de un mes, contado a partir de la publicación de esta Orden, los laboratorios propondrán a la Dirección General de Sanidad la lista de las especialidades cuya titularidad ostenten y que deseen ver incluidas en el mencionado catálogo.

Dejando aparte las implicaciones económicas que pudiera tener esta Orden, interesa destacar los criterios en que se basaba el decidir si un producto era similar a otro. Veamos como ejemplo ilustrativo el caso de un hemostático:

En el anexo a esta orden figuran en la categoría de Hemostáticos los siguientes productos:

<i>Hemostáticos</i>	
Esponja de fibrina	2
Fermentos de veneno de reptiles, inyectables	4
Sales de calcio, inyectable	2
Trombina, inyectable	4
Vitamina K, inyectable	4

Un laboratorio solicita incluir en el catálogo de similares como similar de Vitamina K inyectable, su especialidad en comprimidos por vía oral conteniendo vitamina K, vitamina C, Adrenocromosemicarbazona, Quercetina y Gluconato de cal justificando las razones de su inclusión. Dichas razones son únicamente el no estar indicada la vía parenteral y como documentación de apoyo aporta únicamente una separata. En la figura 2.6 se muestra dicha la solicitud.

ILMO. SEÑOR:

DON JORGE FERRER BATLLES, Licenciado en Farmacia, como Director Técnico de los LABORATORIOS FERRER, S.L., inscrito en esa Dirección General de Sanidad al número - 2.515 y con domicilio en la Avda. Capitán López Varela, 106 de Barcelona, a V.I. con todo respeto

E X P O N E :

Que en cumplimiento a la orden del 5 de Mayo de 1.965 del Ministerio de la Gobernación, tiene a bien solicitar la inclusión en el Catálogo de similares dentro del grupo "Homostáticos" por Vitamina K, vía oral, de la especialidad QUERCETOL K, Comprimidos, registrada bajo el número, E.N. 35.040.

Que la fórmula de esta especialidad es la siguiente por comprimido:

Vitamina K	0,005	grs.
Vitamina C	0,050	"
Adrenocromosemicarbazona	0,002	"
Quercetina	0,010	"
Gluconato de cal	0,433	"
Excip. c.s.		

La inclusión en este apartado de la presentación en comprimidos, vía oral, está justificada en aquellos casos en que no sea recomendable o factible la administración parenteral un homostático coagulante.

Para mayor ilustración acompañamos una separata de un artículo que sobre el Quercetol K, vía oral, se publicó en el Acta Oto-rino-laringológica Ibero-Americana.

Por todo ello, a V.I. respetuosamente

S U P L I C A :

Tenga a bien autorizar la inclusión en el Catálogo de similares dentro del grupo Homostático, por Vitamina K, vía oral, la especialidad QUERCETOL K, Comprimidos, E.N. 35.040

Es gracia que espera alcanzar del recto proceder de V.I. cuya vida guarde Dios muchos años.

BARCELONA, 26 de Junio de 1.965

SEÑOR DIRECTOR GENERAL DE SANIDAD.- M A D R I D

Fig.2.6 Solicitud de inclusión en el catálogo de biosimilares .Año 1965 (Archivo grupo Ferrer)

Todo lo expuesto demuestra cual era **concepto de similitud** que existía en aquel momento ya que al parecer no se exigía ni la misma composición en principios activos ni la misma vía de administración, prácticamente era suficiente que fueran destinados a la misma patología.

El catálogo de similares a efectos de sustitución se utilizó durante bastante tiempo.

2.2.18 Decreto 2828/1965 de 14 de agosto, por el que se regula el control de especialidades farmacéuticas de actividad especial.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 6-octubre-1965)

- Eliminación del análisis previo de los lotes de especialidades farmacéuticas de actividad especial.
- Análisis por parte de la administración de muestras recogidas en establecimientos sanitarios.
- Declaración de lotes por parte del laboratorio.
- Establecimiento del sistema de numeración de lotes.

Mediante este Decreto se procede a modificar la normativa de control previo de los lotes de las especialidades farmacéuticas de actividad especial sustituyendo este procedimiento por un lado, por el control por parte de la administración de muestras recogidas en los laboratorios, almacenes, etc.

Artículo primero.- Sin perjuicio de la plena responsabilidad que tienen los laboratorios preparadores de especialidades farmacéuticas de garantizar tanto que la composición de las mismas responde exactamente a la fórmula registrada en la dirección General de Sanidad como que su elaboración se ha efectuado con estricta observancia de la técnica correspondiente, el mencionado centro directivo no sólo continuará ejerciendo con carácter permanente, la superior vigilancia de todas aquellas especialidades, sino que intensificará al máximo los análisis de ejemplares recogidos por muestreo en los

laboratorios, almacenes, depósitos, oficinas de farmacia, botiquines etc. Tales ejemplares serán repuestos por los respectivos laboratorios preparadores.

Y por otro lado por la obligación por parte del laboratorio de la **declaración** en un **impreso normalizado** de los lotes fabricados.

Artículo segundo.-Terminada la fabricación de cada lote de las especialidades farmacéuticas comprendidas en el artículo quinto, salvo las vacunas vivas que continúan sometidas al actual régimen de control previo, el laboratorio que ya podrá distribuirlo para su venta lo comunicará inmediatamente a la Dirección General de Sanidad mediante declaración extendida en impreso normalizado, que suministrará el mencionado organismo, en la que se hará constar la fecha de fabricación, el número de ejemplares y la correspondiente contraseña de identificación, la cual estará formada por una letra y un número, la letra representará el año de fabricación, asignándose la A a 1966 y siguiendo el orden alfabético para los consecutivos, el número que identificará a los lotes de cada especialidad preparados por el laboratorio empezando todos los años naturales por el 1, será correlativo para los elaborados sucesivamente dentro del mismo año.

La contraseña correspondiente a cada lote deberá consignarse en todos los ejemplares que lo integran, tanto en los recipientes interiores como en las cajas o envases exteriores en que estos se presenten a la venta. Si ello no fuera posible en los recipientes interiores, tendrán que estar precintados los envases exteriores a fin de garantizar que su contenido pertenece al lote cuya contraseña consta en los mismos.

A continuación de esta contraseña y con la necesaria separación de la misma los laboratorios agregarán los datos relativos a los controles de las diversas fases de fabricación de cada especialidad ajustándose a un sistema de clave previamente especificado en la memoria técnica.

Artículo quinto.- quedan sometidas a lo dispuesto en este decreto las especialidades que contengan alguno de los productos a que se refiere el número uno de la orden ministerial de 7 de enero de 1964 o de los que se expresan a continuación. Alcaloides y sus derivados. Analépticos. Anestésicos generales y locales. Angicidas. Antiplásticos y Citostáticos. Anticoagulantes. Antieméticos. Antihemorrágicos. Apósitos y material de sutura esterilizados. Diuréticos. Especialidades sometidas a control de estupefacientes. Glucósidos y sus derivados. Psicofármacos. Sulfamidas y bacteriostáticos.

Respecto de los antibióticos, productos de origen biológico, hormonas o productos de acción hormonal, tanto sintéticas como naturales, productos arsenicales, vitaminas o productos de acción vitamínica, este tipo de control se extenderá a todos los productos de esta naturaleza y no sólo a aquellos a los que se refiere la orden citada.

Este Decreto, contrariamente a lo que a primera vista puede parecer, tiene una gran importancia, cuando se hace una lectura detallada de algunas de sus disposiciones.

- ▶ En primer lugar introduce un cambio muy importante en el control que la administración ejerce sobre las especialidades farmacéuticas. **Por primera vez en toda la legislación vista hasta el momento, se traslada de forma explícita el aval de la calidad de los lotes al laboratorio,** quien es el responsable de realizar las determinaciones necesarias antes de ponerlos a la venta.

- ▶ Por otro lado, establece la **obligatoriedad de declarar los lotes** fabricados dando las normas para esta declaración. La lista de los productos obligados a esta declaración son los mismos que anteriormente requerían análisis previo junto algunos otros establecidos en el artículo quinto.

- ▶ Finalmente con este Decreto se inicia el sistema de numeración de lotes compuesto por una **letra indicadora del año y un número correlativo** empezando de nuevo por 1 cada año. Este sistema de numeración fue obligatoriamente vigente en España durante muchos años y aunque actualmente el sistema de numeración de lotes es libre mientras pueda garantizar la trazabilidad, algunos laboratorios siguen utilizando este sistema como elección.

2.2.19 Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre especialidades farmacéuticas.

(Diario Oficial n° 022 de 09/02/1965 p. 0369–0373) (No era de aplicación en España)

Llegado este punto, es conveniente ver como evolucionaban en este campo los países de la Comunidad Europea, aunque España estuviera en estos momentos muy alejada de la posibilidad de formar parte de la misma.

La Comunidad Europea era consciente de las discrepancias entre las exigencias de registro entre los seis Estados miembros y por tanto pretendió con esta Directiva uniformizar las exigencias. Transcribimos a continuación a título informativo los apartados que según esta Directiva debía contener la solicitud de registro de una especialidad farmacéutica en los países de la Comunidad Económica Europea.

Esta solicitud irá acompañada de los siguientes datos y documentos:

1. **Nombre** o razón social y domicilio o sede social del responsable de la comercialización y, en su caso, del fabricante.
 2. **Denominación** de la especialidad (nombre arbitrario, o denominación común acompañada por la marca o nombre del fabricante, o denominación científica acompañada por la marca o nombre de aquél).
 3. **Composición cualitativa y cuantitativa** de todos los componentes de la especialidad, de acuerdo con la terminología ordinaria, excluyendo las fórmulas químicas empíricas, y con la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, cuando exista tal denominación.
 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 periodo o plazo de validez previsto cuando éste sea inferior a tres años**.
 7. **Métodos de control** utilizados por el fabricante (análisis y valoración de los componentes y del producto acabado, ensayos especiales, como, por ejemplo, ensayos de esterilidad, de sustancias pirógenas, determinación de metales pesados, estudio de estabilidad, pruebas biológicas y de toxicidad) .
 8. **Resultado de las pruebas**
 - **fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas,**
 - **farmacológicas y toxicológicas,**
 - **clínicas.**
- No obstante:*
- a) la presentación de los resultados que se obtengan en las pruebas farmacológicas, toxicológicas y clínicas podrá sustituirse por la correspondiente documentación bibliográfica, cuando se trate de:
 - i) a las especialidades ya explotadas que hubieran sido objeto de una suficiente experimentación en el hombre, de manera que sus efectos, incluidos los efectos secundarios, sean ya conocidos y consten en la documentación bibliográfica,
 - ii) a las especialidades nuevas cuya composición, en principios activos, sea idéntica a la de una especialidad ya conocida y explotada,
 - iii) a las especialidades nuevas que contengan únicamente componentes conocidos , ya combinados en proporción comparable en los medicamentos, y suficientemente experimentados y explotados con anterioridad;
 - b) por lo que se refiere a las especialidades nuevas que contengan componentes conocidos, aunque no combinados todavía con fines terapéuticos, las pruebas relativas a estos componentes podrán sustituirse por la presentación de la correspondiente documentación bibliográfica.
9. Uno o varios ejemplares o bocetos del modelo de venta de la especialidad farmacéutica y el prospecto, si estuviere previsto que éste se incluya en la especialidad

10. Un documento del que se desprenda que el **fabricante está autorizado en su país para fabricar especialidades farmacéuticas.**

11. La autorización de comercialización obtenida respecto a la especialidad farmacéutica, en un Estado miembro o un tercer país, siempre que exista dicha autorización.

...

Artículo 10

La autorización será válida durante cinco años y se podrá renovar por un período de otros cinco años a instancia del titular, debiéndose presentar tres meses antes del vencimiento del plazo.

Algunos puntos de esta Directiva ya estaban contemplados en la legislación española desde el Decreto 2464/1963 como la obligación de declarar de forma cuantitativa la fórmula completa de la especialidad, pero otros representaban una forma de proceder distinta, tal como el establecimiento de los casos en que se admiten referencias bibliográficas para los resultados de las pruebas farmacológicas y clínicas.

Aunque esta Directiva no aplicaba a España es indudable que la legislación española posterior tuviera en cuenta esta normativa, no de forma oficialmente reconocida, pero sí que debió influir en los legisladores especialmente en una época que Europa representaba la modernidad y el progreso.

2.2.20 Circular de 27 de febrero de 1968 por la que se dictan las normas para la elaboración de un catálogo de biosimilares.

Dirección General de Sanidad.

Ministerio de la Gobernación. (*Suma Legislativa Farmacéutica. Pág. 481 año 1968¹⁷*)

La Orden de 5 de mayo de 1965 estableció el catálogo de biosimilares y preveía

¹⁷ Galdón, C; Calduch, M. (1991) Suma Legislativa Farmacéutica. Madrid: ANEFP..Pag. 481

su actualización. Esta Circular incluye un índice de catálogo de similares y establece que los laboratorios que deseen inscribir sus especialidades deben cumplimentar una ficha para cada especialidad y asignar a cada especialidad dos números que corresponden el primero al grupo terapéutico y el segundo al apartado del grupo terapéutico. Se menciona pues **por primera vez la clasificación de las especialidades en función de su actividad terapéutica.**

2.2.21 Decreto 849/1970 de 21 de marzo, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 6-abril-1970)

- Descripción del contenido global de la memoria técnica.
- **Exigencia de ensayos clínicos para especialidades con principios activos nuevos.** En los otros casos la clínica puede ser bibliográfica.
- **Justificación de la forma farmacéutica.**
- **Datos de estabilidad en la memoria analítica.**
- **Justificación farmacológica y clínica de la especialidad.**
- En las asociaciones, justificación de las mismas.
- Especialidades Farmacéuticas Publicitarias.
- Justificación del uso de los accesorios para utilizar los medicamentos.
- Inclusión de las condiciones de conservación en el cartonaje.

En su justificación inicial, este Decreto no pone de manifiesto la trascendencia y el paso de gigante que representó para el contenido técnico de un expediente de

registro. Parecía que el motivo más importante de este Decreto era la posibilidad de dar por parte de la Dirección General de Sanidad, a instancia del laboratorio, la calificación de publicitarias a determinadas especialidades, de las que se podría hacer publicidad al público en general. Aun cuando esto es importante, lo son mucho más los puntos referentes a la memoria técnica y los estudios clínicos.

- ▶ Se incluye una descripción detallada de la memoria de la especialidad.

Art.2. la documentación técnica que acompañará a la instancia para el registro de una especialidad farmacéutica deberá contener los datos y especificaciones que se expresan a continuación:

*Estudio de la acción farmacológica de la especialidad
Indicación terapéutica fundamental o fundamentales
Absorción y eliminación y si procede la determinación de niveles hemáticos
Toxicidad de la especialidad
Experiencias clínicas
Dosificación, indicando la dosis terapéutica usual, mínima y máxima por toma y día
Contraindicaciones
Incompatibilidades
Intoxicación y posible tratamiento de la misma
Justificación de la forma farmacéutica
Bibliografía distribuida por los epígrafes anteriores correspondientes
Resumen de la justificación farmacológica o clínica de la especialidad con exposición específica y cuando exista del avance o ventajas que representa con respecto a sus similares terapéuticos
Cuando se trate de especialidades farmacéuticas a base de asociaciones medicamentosas se señalará la acción terapéutica a que se dirige y la justificación de la asociación.*

- ▶ Se detalla el contenido de la **memoria toxicológica**, puntualizando que los **ensayos de toxicidad y teratogenia** pasarán a ser bibliográficos y **se exigirán cuando se consideren necesarios**, no siendo exigibles para todo tipo de productos.

*Art 4- El estudio toxicológico general de la especialidad por la vía de administración,
Toxicidad aguda
Toxicidad crónica
que podrá ser bibliográfico deberá comprender.
Tolerancia local
Terotogenia.
Los ensayos correspondientes a la toxicidad y teratogenia serán exigibles cuando farmacológicamente sean necesarios y posibles.*

- ▶ Se inicia la obligación de presentar una **memoria farmacológica y clínica**, quedando bien establecido su contenido.

- ▶ En cambio con respecto a la **memoria analítica** no queda detallado su contenido.

- ▶ En el artículo segundo se describen todos los apartados que debe cumplir la memoria técnica, refiriendo por primera vez a **la inclusión de parámetros fármaco-cinéticos** tales como niveles plasmáticos, absorción y eliminación, aunque al mismo tiempo reconoce la imposibilidad de realizar algunas de estas determinaciones por falta de una metódica analítica, por tanto se pone en evidencia la **absoluta necesidad de que se pongan a punto técnicas analíticas e instrumentales** cada vez más avanzadas.

- ▶ Aparece la exigencia de aportar **pruebas clínicas**, fruto de un estudio clínico autorizado por las Autoridades Sanitarias, según la normativa vigente (Orden de 12 de agosto de 1963), en el caso de **principios activos nuevos** y que deben ser realizados en centros españoles. No deja claro el motivo de esta exigencia que podría deberse a un deseo de proteger la labor de los centros españoles. En los demás casos se acepta que estas pruebas clínicas sean bibliográficas.

- ▶ Se debe presentar una justificación farmacológica y clínica de la especialidad así como de las ventajas de las asociaciones si procede.

- ▶ Finalmente se exige la presentación de estudios de estabilidad y el laboratorio propondrá una fecha de caducidad, reconociéndose **la relación entre los estudios de estabilidad y la fecha de caducidad**.

Artículo octavo: En las memorias analíticas deberán incluirse los datos demostrativos de

la estabilidad de la especialidad. Como consecuencia el laboratorio propondrá la fecha de caducidad en los casos que proceda.

2.2.22 Escrito de 11 de abril de 1972 del Centro Nacional de Farmacobiología con los criterios básicos exigibles para el registro de las asociaciones medicamentosas.

Dirección General de Sanidad –Ministerio de la Gobernación. *(Suma Legislativa Farmacéutica .Pág. 760 año 1972¹⁸*

Este Escrito clarifica el punto de vista del Registro Farmacéutico en lo que se refiere a las asociaciones medicamentosas, definiendo qué tipo de ellas son aceptables, especialmente con referencia a las asociaciones de antibióticos entre sí o con otros tipos de productos.

- 1) En principio este centro acepta el registro de asociaciones medicamentosas siempre que la asociación en cuestión, tenga una indicación terapéutica fundamental única y se justifique adecuadamente su eficacia.*
 - 2) Sólo se autorizarán asociaciones de 2 antibióticos entre sí cuando sean sinérgicos y su efecto se complemente, lo que deberá ser justificado en la memoria farmacológica.*
 - 3) los antibióticos podrán asociarse con balsámicos, antitusígenos y mucolíticos siempre que la literatura de la especialidad limite claramente su exclusiva aplicación a los procesos respiratorios.*
 - 4) los antibióticos no deben asociarse a antitérmicos, analgésicos, tónicos cardiacos, antihistamínicos y gamma globulinas: Las asociaciones con vitaminas sólo se admitirán excepcionalmente y previa justificación adecuada de su conveniencia.*
 - 5) los antibióticos y corticosteroides solo podrán asociarse cuando la vía de administración sea tópica.*
 - 6) No se aceptará el registro de las coenzimas B1, B2 y B6 por vía oral, pero sí por vía parenteral.*
 - 7) no se autorizará la asociación de vitaminas y corticosteroides sintéticos, salvo en casos particulares que deben justificarse.*
- Por último, las fórmulas presentadas a registro que contengan asociaciones, deberán carecer de incompatibilidades químicas, farmacológicas y de ritmo. Las dosis de los diversos componentes deben ser adecuadas para cada sustancia.*

¹⁸ Galdón, C; Calduch, M. (1991) *Suma legislativa farmacéutica*. Madrid: ANEFP (Asociación nacional de especialidades farmacéuticas publicitarias Pág.762

A título de ejemplo se incluye en la figura 2.7 una publicidad incluida el mismo año 1972 en una revista médica¹⁹ referida a una especialidad con una asociación de 4 principios activos: cloramfenicol, kanamicina, hexametilentetramina y bromuro de N-metil bromuro de hioscina.



Fig 2.7-Publicidad 1974 (Extractos médicos)

2.2.23 Escrito de 10 de agosto de 1972 por el que se indican los criterios básicos en relación a los plazos de caducidad de las especialidades farmacéuticas.

Subdirección General de Farmacia. Ministerio de la Gobernación. (Suma Legislativa Farmacéutica .Pág. 771 año 1972)²⁰

¹⁹ *Extractos médicos mundiales (Selección en español de Excerpta médica .Vol XI nº12 Diciembre 1972*

²⁰ Galdón, C; Calduch, M. (1991) *Suma Legislativa Farmacéutica*. Madrid: ANEFP (Asociación nacional de especialidades farmacéuticas publicitarias Pág.771

- Fecha de caducidad para todas las especialidades.

Mediante este escrito se establece que **todas las especialidades farmacéuticas** deben salir del laboratorio con una **fecha de caducidad establecida** y que debe figurar en el cartonaje. El motivo que aduce es que no deben quedar por tiempo indefinido especialidades en el mercado ya que incluso el cartonaje se deteriora. Además se comprobó, según dice, que especialidades que se encontraban en el mercado desde hacia largo tiempo, aunque se consideraran muy estables, si se recogían del mercado, habían tenido pérdidas en la actividad de sus componentes.

Como consecuencia del análisis de toda la legislación que hemos visto hasta ahora, podríamos concluir que el contenido y las exigencias necesarias para registrar un medicamento cada vez son mayores y quedan mejor definidas. No obstante en este momento la dificultad se empieza a encontrar en la locomotora que ha de arrastrar todo este contenido, que no es otra que el disponer de métodos adecuados y fiables para establecer y/o confirmar todos los requerimientos.

En este punto es necesario hacer un paréntesis en el estudio de la legislación para centrar el interés en un hecho que tuvo lugar entre Junio de 1972 y Enero de 1973.

2.2.24 Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos. **Dirección General de Sanidad. Sindicato Nacional de Industrias Químicas.**

El 13 de junio de 1972 la Dirección General de Sanidad y el Sindicato Nacional de Industrias Químicas, después de un amplio intercambio de ideas y conscientes de

la importancia del medicamento para la sociedad y de la necesidad de un estudio compartido de los problemas existentes, deciden:

*“la celebración de contactos entre personas allegadas a ambos que se reunirán para efectuar concordando análisis de los temas aludidos. Tales contactos se ordenarán constituyendo un dialogo de ámbito nacional que se denominará **“Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos”**”²¹.*

Los problemas a examinar se distribuyeron en 6 ponencias (3 se ubicaron en Madrid y otras 3 en Barcelona). Al frente de cada una de ellas se situaron dos ponentes, uno a cargo de los intereses generales y otro dedicado mayormente a los intereses de los laboratorios. Del trabajo resultaron 12 textos, uno por ponente. El contenido de cada ponencia fue examinado por todos los participantes (unas 225 personas) que presentaron sus comentarios y/o comunicaciones.

Para la revisión y estudio de todas estas comunicaciones se nombró una comisión compuesta por 4 personas quienes, finalmente y de acuerdo con los ponentes, elaboraron las conclusiones finales. Los componentes de los órganos ejecutivos de las jornadas, los componentes de las mesas finales y los encargados de revisar las comunicaciones, así como el calendario propuesto, se adjuntan en el **Anexo II.6.jornadas 1973 calendario, miembros, comunicaciones**

En resumen el contenido de las ponencias fue el siguiente:

Ponencia primera: Investigación farmacéutica

- a) Investigación básica, investigación aplicada y desarrollo farmacéutico*
- b) Principios aplicables al estudio preclínico de la inocuidad y la eficacia de los productos y las especialidades farmacéuticas*

²¹ Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos. Junio 1972- Enero 1973. Artes graficas F.M.S.A.- Alcobendas. (Madrid)

- c) Aspectos fiscales de la investigación farmacéutica
- d) Patentabilidad

Ponencia segunda: Producción y Control de Calidad

- a) Producción básica y producción de manufactura
- b) Aspectos tecnológicos y normas de manufactura
- c) Organización y planificación de la producción
- d) Aspectos económicos, sistemas productivos y costes de producción

Ponencia tercera: Promoción de las especialidades farmacéuticas

- a) Canales de información de las especialidades farmacéuticas
- b) Aspectos internacionales de la comercialización
- c) Importación de especialidades farmacéuticas y exportación de éstas y de productos farmacéuticos

Ponencia cuarta: Aspectos socio-económicos del medicamento

Ponencia quinta: Supervisión y deontología

- a) Configuración administrativa de la inspección farmacéutica
- b) Código deontológico del laboratorio de especialidades farmacéuticas

Ponencia sexta: El Registro Farmacéutico

Estructuras administrativas del Registro Farmacéutico

- a) Organización y mecanización de la información de registro
- b) Aspectos técnicos del registro
- c) Unificación de los requerimientos oficiales para su registro de reconocimiento europeo e internacional

Por el contenido de las ponencias anteriores se puede deducir por un lado todos los temas de preocupación en el campo del medicamento y, sobre todo, una demostración clara y evidente, consensuada por todos los estamentos, de que eran necesarios cambios urgentes y en profundidad.

Los trabajos de las jornadas se desarrollaron, como se ha mencionado anteriormente, entre Junio de 1972 y Enero de 1973. En las sesiones finales los 12 ponentes presentaron los trabajos que una vez discutidos dieron lugar a las conclusiones finales de las jornadas que se resumieron en 38 puntos. **Anexo II.7.**

Relación completa de las conclusiones.

A continuación analizaremos las que nos parecen más interesantes para el contenido de este trabajo.

- ▶ Una de las primeras conclusiones afecta al propio Organismo encargado de garantizar y controlar la calidad del medicamento, **La Subdirección General de Farmacia**, a la cual se le exige una **urgente reorganización**.

4-Dado el incremento incesante de la industria del medicamento y la inactual de la Subdirección General de Farmacia, se considera que ésta debe ser objeto de una drástica reorganización.

- ▶ Aparece por primera vez la recomendación de adaptarse a la normativa y exigencias vigentes en la Comunidad Económica Europea. Si consideramos que corría el año 1973, el país inmerso en las últimas etapas del franquismo miraba insistentemente hacia Europa y se hacia cada vez más evidente que el futuro estaba allí. El medicamento y su regulación no podían ser una excepción.

5- Las relaciones cada día más estrechas entre España y la Comunidad Económica Europea recomiendan una acomodación progresiva a las normas farmacéuticas de ésta, para evitar futuros desajustes.

- ▶ Con respecto a la Farmacopea, en España oficialmente estaba vigente la Farmacopea Española de 1959, la cual llevaba trece años sin ninguna actualización. Los laboratorios utilizaban y manejaban farmacopeas de otros países, especialmente la Farmacopea Europea, la Farmacopea de los Estados Unidos y la Farmacopea Británica, que aunque no tenían validez oficial en España al menos permitían poner a punto métodos de análisis para los principios activos y las especialidades farmacéuticas. Conscientes de esta situación, los ponentes deciden recomendar que se adopte la Farmacopea Europea. Desde el punto de vista técnico la idea era inmejorable pero no era posible en aquel momento darle validez oficial. Por tanto, aunque los laboratorios e incluso la propia Autoridad Sanitaria, consultaban y utilizaban la Farmacopea Europea con sus correspondientes actualizaciones, la Farmacopea Española de 1959 continuó oficialmente vigente hasta después de la entrada de España en la Comunidad Económica Europea. Con la adhesión de España al Convenio (1987) se realizó su

traducción dos años antes de la firma del protocolo de adhesión a dicho Convenio (1989).

14- Se piensa que está indicada la adopción de la Farmacopea Europea. Incluso su traducción directa.

► Paralelamente aparece sobre la mesa la necesidad de que los laboratorios se adapten a las **Normas de Correcta Fabricación** publicadas por la Organización Mundial de la Salud²²

Con toda seguridad nadie en el momento de estas jornadas conocía la importancia futura de las normas para la calidad del medicamento y la importancia de su cumplimiento, pero a los ponentes se les ha de reconocer el mérito de intuirlo y de recomendar su adopción en las conclusiones de las jornadas.

17- “es preciso que los laboratorios farmacéuticos se adapten, cada vez más y paulatinamente a las “Normas de la Organización Mundial de la Salud para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos.”

► La calidad del medicamento, también tuvo un espacio importante en las conclusiones de las jornadas, tanto en el aspecto de considerar que la especialidad debe revalidarse cada 5 años, **comportando esta revalidación una reevaluación técnica de la especialidad**, como en el aspecto de recomendar que las especificaciones correspondan a criterios establecidos según normas europeas.

13- El medicamento ha de llegar al enfermo en las mejores condiciones. La responsabilidad de ello es del laboratorio. La garantía de que así se cumple la proporciona la Subdirección General de Farmacia a través del Centro Nacional de Farmacobiología y otros órganos²³.

19- La calidad del medicamento exige que éste tenga un límite de permanencia en el

²² ResolutionWHA22.50 1969, World Health Assembly. WHO <http://www.who.int/en/>

²³ En las conclusiones de las jornadas se hace referencia al Centro Nacional de Farmacobiología, en cambio en la aportación especial de los técnicos de este centro lo refieren como Centro Técnico de Farmacobiología

mercado. Se sugiere que sea evaluada ésta en cinco años como máximo y que se identifique mediante la letra del lote.

*27- La **convalidación** de las especialidades farmacéuticas conviene que se efectúe cada 5 años, y que en ella se vuelva a examinar el fármaco técnica y económicamente.*

22- Dentro del acercamiento, antes indicado, a las normas europeas se subraya la importancia de orientar las especificaciones de las memorias técnicas a los requerimientos de aquellas.

► Se aborda la realización de **ensayos clínicos**. Su realización ya se había establecido desde el Decreto 849/1970, pero se incide sobre su **calidad**.

23- se insiste en que es decisiva la experimentación clínica, así como en que se ha de ir a que solo se realice en centros que reúnan un equipo de internistas y farmacólogos clínicos en virtud del cual pudieran ser considerados oficiales y en los cuales se efectúen los ensayos según reglas preestablecidas.

► Hemos dejado para el final del comentario de estas jornadas una aportación extraordinaria a las mismas por parte de los técnicos del Centro Técnico de Farmacobiología²⁴. En ella se anunció el contenido del Decreto que se publicaría en breve modificando la normativa de Registro, y que ya comentaremos más adelante. Lo más interesante de esta aportación son los apartados en que describe de forma pormenorizada los requisitos que se exigen para cada apartado farmacéutico, que adjuntamos en el **Anexo II.8. Jornadas1973 Aportación CNF.**

A continuación se muestra uno de ellos a modo de ejemplo.

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS TÉCNICO-FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE CONTROL DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA.

- 1. Fórmula cualitativa y cuantitativa de la especialidad*
- 2. Forma farmacéutica (características)*
 - a) Comprimidos tabletas o grageas*
 - Color*
 - Tamaño*

²⁴ Presentada por Don Alfonso García Andujar en la sesión en que se trató de la ponencia 6º. “El Registro Farmacéutico” 18-1-1973

Peso (tolerancia máxima y mínima en la variación de peso)

Dureza

Tiempo de disgregación (método utilizado)

Friabilidad

Humedad

b) Comprimidos recubiertos

Además de las especificaciones anteriores se definirá el peso medio del núcleo y del comprimido terminado

... ..
ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LA ESPECIALIDAD TERMINADA

1. Estudio de la acción farmacológica de la especialidad

Técnica seguida para el estudio

Resultados obtenidos

Material gráfico demostrativo (en el caso de que lo haya)

Estudio estadístico de los resultados.....

2.2.25 Decreto 1416/1973 de 10 de mayo sobre regulación del Registro Farmacéutico.

Ministerio de la Gobernación- (B.O.E. 30-junio-1973)

- **Procedimiento de registro en dos fases.**
- Elaboración del primer lote previo a la autorización.
- La memoria farmacológica pasa a memoria farmacológica, terapéutica y clínica.
- Gran incremento de exigencias de calidad tanto para la especialidad como para los componentes, por primera vez la **memoria analítica de los excipientes.**
- **Para los excipientes utilizados por primera vez, exigencias como principio activo.**
- **Características del material de acondicionamiento.**
- Exactitud en la medida de los elementos de dosificación.
- **Organización de la documentación. “estructura de modelos”.**
- Modelos de impresos oficiales.
- Limitación del número de registros para cada laboratorio.

En estos años la evolución de la ciencia y la tecnología fue muy rápida en general pero sobre todo en España. Los planes de desarrollo durante la última etapa de la Dictadura Franquista dieron un impulso al país para salir de la situación de atraso que arrastraba fruto de la época de posguerra y del bloqueo internacional.

La Industria Farmacéutica y las Autoridades Sanitarias conscientes de esta necesidad asumieron el reto de adaptarse a esta evolución. En las jornadas que hemos comentado anteriormente se sentaron muchas bases y materializaron aspiraciones y necesidades de adaptación. Con este Decreto se empieza a adecuar la normativa del Registro de los medicamentos a la nueva situación.

Era necesario **exigir un nivel de calidad muy alto** y los expedientes de registro debían responder a esta exigencia. Este nuevo Decreto revisa, actualiza y sobre todo amplía las exigencias que debe cumplir una especialidad farmacéutica para que pueda ser autorizada. Las memorias, tanto analítica como farmacológica, deben ser mucho más completas y deben aportar muchos datos y recoger los resultados de todos los estudios exigidos.

► Aunque ya a principios del año 1973 se habían clasificado las tramitaciones de los registros de especialidades en función de su interés terapéutico, en este nuevo Decreto quedaba cerrado y posteriormente limitado el nº de registros por laboratorio, excepto en el caso de especialidades destinadas a enfermedades que no tuvieran otro tratamiento o especialidades de gran interés terapéutico, para las cuales se habilitaría un trámite de urgencia y quedarían excluidas del “cupó”.

► Al incrementarse la cantidad de información necesaria en un expediente de registro aparece la necesidad de ordenarlo de forma clara y comprensible para quien tuviera que evaluarlo. Fruto de esta necesidad, el Decreto **ordena en diferentes apartados el contenido total del expediente de registro y**

especialmente los apartados correspondientes a la memoria farmacológica, que pasa a denominarse memoria farmacológica terapéutica y clínica, y a la memoria analítica. Exponemos a continuación el contenido de estas memorias para comentar los aspectos más importantes:

- La **memoria farmacológica, terapéutica y clínica** debe contener, según este Decreto:

Art.3- uno En la memoria farmacológica, terapéutica y clínica se consignarán los siguientes datos y especificaciones

*Nombre de la especialidad
Composición cuantitativa completa
Indicación terapéutica fundamental. Otras indicaciones
Estudio de la acción farmacológica
Estudio farmacodinámico
Estudio farmacocinético
Estudios toxicológicos
Ensayos clínicos
Dosificación. Dosis terapéutica usual máxima y mínima por toma y día
Indicaciones clínicas
Contraindicaciones
Incompatibilidades y efectos secundarios
Intoxicación y su tratamiento
Vía de administración. Justificación de la forma farmacéutica
Justificación del n° de unidades/envase de acuerdo con el uso
Bibliografía*

El contenido de esta memoria no presenta demasiadas diferencias, en cuanto a exigencias, con relación a la de 1970 pero reafirma la necesidad de unos estudios preclínicos y clínicos bien realizados, para poder establecer correctamente determinados parámetros como: incompatibilidades, intoxicación, dosis terapéutica usual y máxima etc.

- Por otro lado también se debe aportar una memoria farmacológica de cada uno de los principios activos de la especialidad, con datos similares a los mencionados para la especialidad, pero añadiendo específicamente los niveles en sangre y

Líquidos del organismo.

- Con respecto a la memoria analítica debe contener los siguientes datos:

Art.4- uno En la memoria analítica se detallarán los controles analíticos, especificaciones y procedimientos de ensayo de la especialidad farmacéutica expresando:

Nombre de la especialidad

Fórmula cuantitativa completa

Forma farmacéutica

Características físicas

Características físico-químicas

Características fármaco técnicas

Estudio de la acción retard o de liberación gradual

Descripción genérica del proceso de fabricación

Análisis cualitativo en todos los casos y cuantitativo, si es posible técnicamente, de los activos.

Determinación de los principios activos o de sus metabolitos en líquidos biológicos, siempre que sea posible técnicamente.

Estudios farmacológicos

Estudios farmacocinéticos

Estudios toxicológicos

Estudios de teratogenicidad y cancerogénesis

Pruebas de inocuidad y tolerancia local

Determinación de pirógenos

Pruebas de histamina y sustancias relacionadas

Ensayos para la determinación de la esterilidad y de la contaminación microbiana

Estudios de biodisponibilidad, si su realización es técnicamente posible

Estudios de la estabilidad. Fecha de caducidad

Condiciones de su conservación y almacenamiento

Otras especificaciones de interés para definir la especialidad farmacéutica

Bibliografía

Si se comparan las exigencias de esta relación con las anteriores a este Decreto es evidente el avance que representa. En un análisis detallado aparecen algunos aspectos a comentar, como el hecho que la **determinación cuantitativa es una exigencia condicionada a la posibilidad técnica de realizarla**, por lo tanto, podía ocurrir que llegasen al mercado especialidades en las cuales no se hubiesen determinado cuantitativamente los principios activos. En cambio, se introduce por primera vez la exigencia de pruebas para determinar la biodisponibilidad y la acción retard, así como ensayos de esterilidad, pirógenos, histamina etc.

- Otra novedad es la memoria analítica de los componentes de la especialidad, que implica exigencias para los principios activos y para los excipientes. Es la primera vez que aparecen **exigencias de calidad para los excipientes**.

Art.4- dos En forma separada, y para cada uno de los componentes de la especialidad, se reseñaran los datos analíticos siguientes:

Caracteres organolépticos

Características físicas

Características químicas

Ensayos de identificación

Ensayos de pureza

Valoración

Bibliografía

- También se requiere aportar en el expediente de registro las características técnicas de los materiales de acondicionamiento y el control de la **exactitud de los elementos de dosificación**: cucharillas, cuentagotas, vasitos etc.

► Toda esta documentación cumplimentaría la **primera fase del procedimiento de Registro**, consistente en que el Centro Nacional de Farmacobiología (CNF) evalúa la documentación y en el plazo de 3 meses emite un dictamen, el cual si es favorable, especifica la cantidad de muestras necesarias para hacer las comprobaciones analíticas, así como, si se considera oportuno, la solicitud de alguna aclaración adicional, o bien entrega de reactivos, patrones etc.

Si el dictamen del CNF es favorable, la Dirección General de Sanidad autoriza la anotación provisional en el Registro Farmacéutico. Esta anotación se comunica al laboratorio y se conoce como **Conforme Sanitario**.

A partir de este momento se pasa a la **segunda fase** de la tramitación del expediente de registro. El laboratorio dispone de un año para preparar un primer lote del cual el Inspector Provincial de Farmacia tomará muestras y las remitirá al Centro Nacional de Farmacobiología el cual procederá al correspondiente análisis.

El resto del lote quedará precintado en el Laboratorio. En el plazo máximo de 3 meses el centro emitirá su dictamen y si este es favorable la Dirección General de Farmacia emitirá la **Autorización definitiva**.

Si el dictamen no fuera favorable, el laboratorio dispone de la oportunidad de fabricar un segundo lote en el plazo de 6 meses y si este no fuera tampoco conforme no se autorizaría la especialidad.

Una vez autorizada el Inspector de Farmacia procederá a levantar el precinto al lote bloqueado en el laboratorio el cual puede destinarse ya la venta.

Toda esta nueva normativa implicaba muchos cambios y una gran complejidad para los laboratorios, hasta tal punto, que poco tiempo después fue necesaria la publicación por parte de la Subdirección General de Farmacia **de notas aclaratorias para el cumplimiento de este Decreto**.²⁵ Estas aclaraciones comportaban la presentación de los documentos en unos impresos prefijados denominados "*modelos*". Por este motivo los expedientes de registro elaborados durante el tiempo de vigencia de este Decreto se denominan de forma coloquial "*en formato de modelos*". Expedientes de este tipo con más o menos modificaciones todavía hay muchos actualmente vigentes.

En concreto se prevé el uso de 11 modelos

MODELO 1: Instancia de registro

MODELO 2: Memoria Farmacológica, Terapéutica y Clínica de la
Especialidad Farmacéutica

²⁵ Ministerio de la Gobernación. Dirección General de Sanidad. Subdirección General de Farmacia. *Aclaraciones para el mejor cumplimiento de las disposiciones del Decreto 1416/1973* de 10 de Mayo. Registro de especialidades farmacéuticas. (*Archivo Grupo Ferrer- Ver anexo II-09*).

- MODELO 3: Memoria Farmacológica, Terapéutica y Clínica de los principios activos que integran la especialidad farmacéutica
- MODELO 4: Memoria Analítica de los principios activos de la especialidad farmacéutica
- MODELO 5: Memoria Analítica de cada uno de los componentes de la especialidad farmacéutica
- MODELO 6: Materiales de acondicionamiento
- MODELO 7: Memoria económica (escandallo)
- MODELO 8: Resumen de la memoria económica
- MODELO 9: Modelo de hojas en blanco en las que se debe contestar a los distintos epígrafes de cada memoria
- MODELO 10: Composición cuantitativa completa
- MODELO 11: Ficha Técnica de la especialidad farmacéutica

Estos modelos, llevan el índice incorporado y junto con las instrucciones, dan las pautas para cumplir todos los requerimientos *Anexo II.9 - normas aclaratorias y modelos*

Es interesante comentar con respecto al modelo 11, el cual corresponde a la presentación de la ficha técnica, que en el Decreto no se hace ninguna referencia a la ficha técnica dentro de los requerimientos del expediente de registro, en cambio en las notas aclaratorias se especifica como debe ser esta ficha técnica y su contenido.

El Modelo 11 resume las características de la especialidad y sirve de referencia para la información y publicidad del medicamento. **Se puede considerar como la primera ficha técnica de la especialidad adjunta a la documentación de registro y por tanto autorizada con la especialidad.** No obstante la ficha técnica no tenía todavía la importancia como resumen de las características del producto

que tendrá en años posteriores.

Dado que existe una ficha normalizada confeccionada de acuerdo con las instrucciones de la Subdirección General de Farmacia y el Centro Nacional de Farmacobiología, que es la que publica la Asociación de Centros Farmacéuticos de España (A.C.F.E.S.A.) parece procedente utilizar la misma a estos efectos

Como ejemplo ilustrativo del nivel del contenido técnico de estas notas aclaratorias se puede citar dentro las características fármaco técnicas de la memoria analítica, la pauta que hace referencia al tiempo de disolución:

5.1 tiempo de disolución: se refiere este apartado no solo al tiempo que tarda en prepararse una solución inyectable a partir del medicamento sólido y el disolvente, sino también y es muy importante el tiempo que tarda en disolverse el medicamento contenido en la forma farmacéutica, lo que afecta indudablemente a la liberación del mismo y a su absorción en este segundo caso, cuando se trate de formas farmacéuticas orales, se fijará como parámetro tipo para la determinación de la velocidad de disolución, el tiempo que tarde en disolverse al 50% del principio activo contenido en un comprimido, cápsula, gragea. Será una determinación a realizar por el laboratorio preparador en todos los lotes fabricados para lograr así la seguridad en la acción del medicamento.

Estos modelos eran unos impresos numerados editados por la Dirección General de Sanidad, que se adquirían en el departamento de publicaciones del Ministerio.

Los expedientes se presentaban por duplicado, un ejemplar para la Sección de Registros Farmacéuticos y otro para el CNF, excepto los modelos 4,5 y 8 que sólo se dirigía al CNF y el modelo 7 que sólo se remitía a la Sección de Registros.

► En este mismo Decreto se especifica el número de unidades del primer lote, quedando fijado en un mínimo de 2500 unidades. No obstante podía solicitarse un lote reducido en casos de que representara unos costes muy elevados. En este Decreto no se establece ni se contempla todavía el concepto de lote estándar de fabricación ni su relación con la calidad del producto.

En la Fig. 2.8 se indica de forma esquemática el procedimiento para la tramitación de la inscripción en el registro según este Decreto.

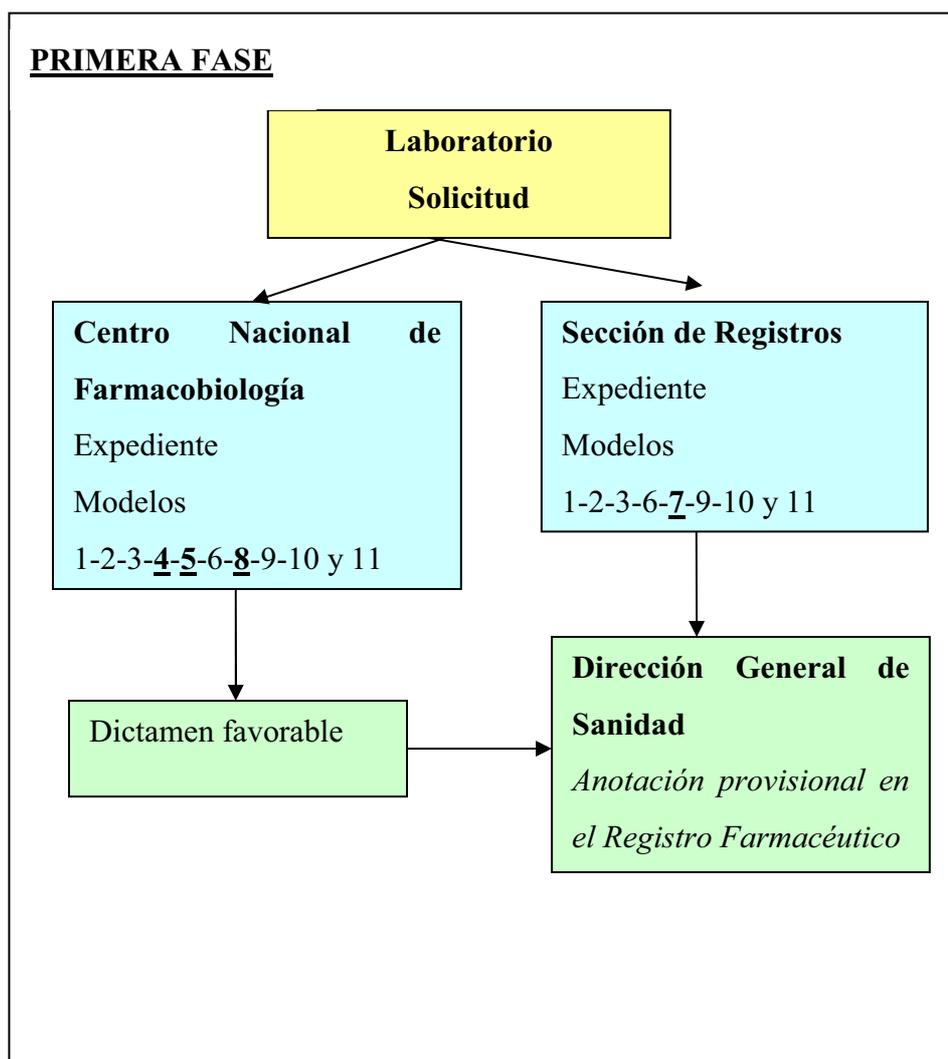


Figura 2.8a. Tramitación de la inscripción en el registro según Decreto 1416/1973 1ª fase. (Elaboración propia)

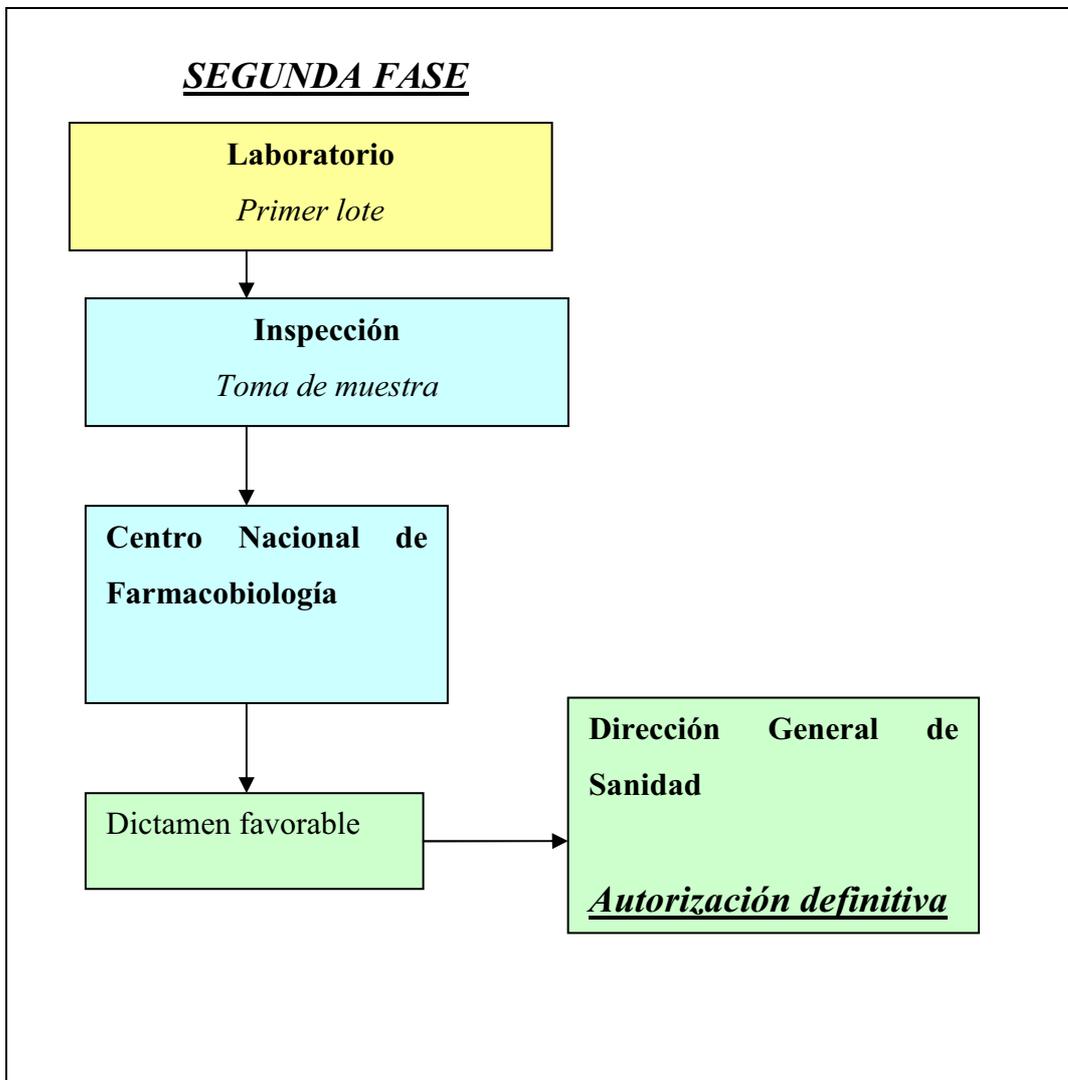


Figura 2.8b. Tramitación de la inscripción en el registro según Decreto 1416/1973.2ª fase (Elaboración propia)

2.2.26 Orden de 3 de octubre de 1973 por la que se establece el registro para preparados a base de especies vegetales medicamentosas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 15-octubre-1973)

Esta orden reconoce que los productos a base de plantas no pueden quedar exentos

de un control sanitario, a pesar de que de entrada les atribuye una acción suave y con poco riesgo.

2.2.27 Resolución de 15 de diciembre de 1973 de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica por la que se establecen normas sobre registro de especialidades farmacéuticas a base de asociaciones medicamentosas.

Ministerio de la Gobernación. (B.O.E.29-diciembre -1973

- Relación de asociaciones medicamentosas no admitidas o limitadas.

En su primer punto, esta resolución enumera una serie de asociaciones que no se admiten porque no se consideran justificadas y recoge las establecidas en el ya citado escrito de 11 de Abril de 1972 del Centro Nacional de Farmacobiología.

Más interesante es el punto segundo donde establece de forma general los criterios básicos para no considerar justificada una determinada asociación y reafirma, como criterio para la justificación de una asociación el que carezca de incompatibilidades de cualquier tipo, esto supone que se debe tener un conocimiento profundo de la química y la farmacología de los principios activos.

Dos.-Con carácter general solo podrán admitirse asociaciones de medicamentos en una misma especialidad, cuando concurren las siguientes circunstancias.

- a) no hallarse comprendida en los supuestos anteriormente enumerados.*
- b) Carecer de incompatibilidad química, farmacológica o de ritmo.*
- c) Dictamen favorable del centro Nacional de Farmacobiología, en el que expresamente se haga referencia a la justificación de la asociación y a la acción terapéutica a que se dirige.*
- d) No elevar desproporcionada o innecesariamente el precio de la especialidad en relación con su valor terapéutico.*

2.2.28 Jornadas Técnicas Zaragoza marzo 1975. Aportación de Alfonso García Andújar
Información Técnica de Farmaindustria a los laboratorios asociados. 17-junio-1975. (*Archivo Grupo Ferrer*).

A falta de unas directrices concretas que pudieran ser de ayuda para elaborar y presentar de forma correcta la documentación de registro, los representantes de la administración solían aprovechar la ocasión de su intervención en algún foro o jornada técnica para introducir algunas aclaraciones sobre la documentación de registro. Tal es el caso de **la intervención del Dr. D. Alfonso García Andújar Director del Centro Nacional de Farmacobiología**, en las jornadas técnicas celebradas en Zaragoza en 1975 el cual dedicó una parte de su conferencia a las normas y criterios del Centro en cuanto a la cumplimentación de los modelos de solicitud.

Esta aportación sigue el índice correspondiente a los modelos y, aunque no responde a una normativa, ni tan siquiera a un escrito por parte de la administración, creemos que es muy interesante recogerla y comentarla, porque representa el criterio y la interpretación de la normativa en aquel momento por parte del Centro Nacional de Farmacobiología. Se adjunta como anexo el documento completo **Anexo II.10 normas y criterios del CNF – 1975.**

Como datos más significativos y que aportan alguna diferencia con lo establecido en las notas aclaratorias para la interpretación del Decreto.1416/1973 citaremos y comentaremos los siguientes, agrupados y ordenados según los modelos de registro, de la misma forma que hizo el conferenciante.

Modelo 2

► “Se solicitarán los **estudios farmacocinéticos** completos con todas sus fases y **toxicológicos** en que se exige determinar la DL50 con sus límites de confianza en dos vías distintas. Para productos que se prevean de administración superior a una semana se precisan estudios de toxicidad subaguda o crónica”. Según esto se puede interpretar que en aquel momento no se exigía para todos los casos una preclínica exhaustiva y completa antes de pasar a los estudios clínicos.

Estudios farmacocinéticos que entrañan los correspondientes a la liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la droga en el organismo.

Estudios toxicológicos marcando detalladamente los límites de toxicidad, así como pruebas de toxicidad aguda (administración única), determinando la DL-50 y sus límites de confianza. Se realizarán por dos vías, una de ella semejante a la de su utilización terapéutica humana, describiendo todos los síntomas observados.

Si el tratamiento que se prevé de la especialidad es superior a una semana, es preciso presentar estudios de toxicidad subaguda o crónica (administración reiterada), con el fin de poner de manifiesto las alteraciones funcionales producidas por la administración repetida de la especialidad.

► Se detalla el alcance que deben tener los estudios de **toxicidad fetal y teratogénesis** puntualizando que deben realizarse en dos especies (conejo y ratón) y, eventualmente, en una tercera con tres dosis diferentes, determinando malformaciones en tejidos blandos y esqueleto. No se concreta más, lo cual parece un poco sorprendente estando aún reciente el desastre producido a nivel mundial por la Talidomida. Con referencia a los estudios de **carcinogénesis**, el Dr. García Andújar apunta un posible problema, ya que en principio sólo se exigían cuando se tenía alguna sospecha, bien por analogía estructural de los principios activos, o porque los estudios toxicológicos mostraban algún indicio de carcinogénesis. No obstante, los expertos de la OMS ya recomendaban la realización de estos estudios en todos los medicamentos nuevos, sin excepción, desde el inicio de la investigación hasta pasados dos años, esto alargaba los estudios pues no se podía pasar a la investigación clínica hasta demostrar la ausencia de esta acción que califica de “poco probable”.

► En cuanto a los **ensayos clínicos**, se solicita su presentación para las especialidades con **principios activos nuevos o que se pretendan utilizar para una nueva indicación**. Si los principios activos están reconocidos internacionalmente o se trata de una asociación también reconocida internacionalmente no será necesaria la presentación de ensayos clínicos. Es interesante la referencia a la metodología de los mismos en los que queda claro que en el momento de esta conferencia no existen criterios para la misma aunque se reconoce su necesidad.

*“.. la forma de llevarlos a cabo estará condicionada a la naturaleza de los principios activos que constituyen la especialidad farmacéutica, **dentro de la libertad que ha de concederse al laboratorio peticionario como al clínico responsable**, han de ajustarse a unas especificaciones que serán hechas públicas oportunamente”*

► Finalmente en este apartado expone los criterios que en adelante deben reunir las **asociaciones medicamentosas** para poder ser autorizadas ya que, según expone, la Administración es consciente del grave problema que representaba en nuestro país la existencia de unas asociaciones medicamentosas que a ,todas luces, eran “inadecuadas” y “cuya adecuación por parte de la administración está en marcha”.

Modelo 3

Se deben contestar todos los apartados del índice de la memoria y se pretende con la presentación de estos datos la elaboración en el Centro Nacional de Farmacobiología de un banco de datos para principios activos.

Modelo 4

► Deben aportarse las **técnicas analíticas** utilizadas y los resultados obtenidos, recordando que, con estas mismas técnicas se controlará el lote fabricado por el laboratorio en la segunda fase.

Se deben tratar todos los epígrafes incluidos en la memoria entre ellos las

características farmacocinéticas y el proceso de fabricación:

- *Características farmacocinéticas. Se hará mención de los resultados obtenidos para determinar el tiempo de disolución, disgregación, friabilidad, dureza, tiempo de fusión, tamaño de partículas, partículas contaminantes, tiempo de suspensión y estudios de la acción retard o liberación gradual.*

- *Descripción del proceso de fabricación....Deberán consignarse los datos siguientes: esquema del proceso, hoja de fabricación de un lote, utillaje empleado, controles realizados en el curso de la fabricación, muestreo realizado, descripción del envasado y etiquetado*

Respecto a este punto, un comentario al margen del ejemplar que hemos consultado y que se aporta como anexo, escrito probablemente por un técnico de un laboratorio: “*Si no es fase 2º todavía no se han fabricado lotes*”, lo cual indica que normalmente la fabricación de un lote no se realizaba hasta la fase 2 y por tanto al presentar el registro no se disponía de muchos de los datos que se mencionan.

Análisis cualitativo y cuantitativo de los principios activos de la especialidad....Deberán describirse con todo detalle las técnicas utilizadas en la determinación, habrán de ser reproducibles y específicas para cada principio activo, así como para los conservadores, coadyuvantes, edulcorantes y colorantes utilizados.

*Las metodologías serán tales que pongan de manifiesto las posibles degradaciones que los principios activos hayan podido sufrir con motivo de los procesos de fabricación. Asimismo se **especificarán las impurezas** de dichos principios activos por la importancia que puedan tener al actuar como catalizadores que aumentan la degradación con el tiempo. **No será tan importante el porcentaje de impurezas como la naturaleza de las mismas.***

El problema de la generación de impurezas ya empieza a tomarse en consideración, aunque, como vemos, no se solicita su caracterización ni preocupa excesivamente el nivel de las mismas.

► Se establecen límites más estrictos para el contenido en principio activo

- *Se establecen como límites máximos 95 al 110% en productos normales y 90 al 115% en productos biológicos.*

► El conferenciante dedica una parte bastante importante de su exposición a clarificar la **determinación de esterilidad y la contaminación microbiana** y nos parece interesante el razonamiento que expone para su justificación y límites:

“Encuestas microbiológicas llevadas a cabo en diferentes laboratorios pusieron de manifiesto la existencia de unas preparaciones que presentan un elevado riesgo, tales como las preparaciones de base acuosa (soluciones, suspensiones, cremas etc., y las preparaciones que contienen productos de origen animal, vegetal o microbiano. Asimismo la presencia de productos antimicrobianos que favorecen la proliferación exclusiva de ciertas especies. Después de considerar el problema en toda su extensión se llega a normalizar el número más probable de gérmenes según las diferentes formas galénicas, con exclusión específica de ciertas especies de gérmenes patógenos o potencialmente patógenos.

La clasificación de las especialidades farmacéuticas según sus exigencias son:

- a) Para **preparaciones inyectables** se exige la esterilidad que marcan las farmacopeas
- b) Para preparaciones oftálmicas y otras destinadas a ser aplicadas en cavidades exentas de gérmenes, en quemaduras y ulceraciones graves, las exigencias son **ausencia de gérmenes revivificables en 1 g o 1 c.c.**
- c) Preparaciones para **aplicación local, heridas, nariz, garganta, oído, etc.** las exigencias son de **10² gérmenes revivificables por g. o c.c. y entre ellos ausencia de enterobacterias, pseudomonas aeruginosa y estafilococo dorado.**
- d) **Otras preparaciones** la tasa límite en bacterias revivificables es de **10³, ausencia de enterobacterias, P. aeruginosa y S. aureus. La tasa límite de hongos y levaduras revivificables será 10² gérmenes por g. o c.c.**

Esta clasificación tiene su fundamento en la existencia de barreras naturales en el organismo como son las barreras cutáneo-mucosas y las gastrointestinales”.

A continuación hace hincapié y en la prevención de las contaminaciones y los factores que las favorecen

*“La prevención de estas contaminaciones exige unos **controles de calidad a nivel de fabricación**, especialmente en la calidad de las materias primas, el agua, personal etc.”*

Según este último párrafo, se empieza a dar importancia a los diferentes factores y **servicios que intervienen en la fabricación** (agua, personal, etc.).

► El estudio de la **biodisponibilidad** es otro de los puntos que el Dr. García Andújar clarifica en esta conferencia. Considerando que en los últimos años se habían puesto en evidencia diferencias en los niveles plasmáticos entre especialidades farmacéuticas consideradas equivalentes, tanto química como

galénicamente, se deben considerar 4 conceptos de equivalencia:

Equivalencia: química; galénica; biológica y clínica.

“No cabe duda que el ideal es el conocimiento de la equivalencia clínica o terapéutica....esto es difícil y para paliar las dificultades se desarrolló el estudio de la equivalencia biológica o biodisponibilidad...”

Desgraciadamente para una forma farmacéutica destinada a la administración oral o local intervienen una serie de factores que cambian su biodisponibilidad

Factores inherentes al principio activo y a la forma farmacéutica ()*

*Factores fisiológicos y fisiopatológicos(**)*

() Inherentes al principio activo: estructura cristalina, granulometría, PH, coeficiente de reparto agua/lípidos, tiempo de vida media biológica etc. Inherentes a la forma farmacéutica: coadyuvantes, tensoactivos, proceso de fabricación, textura del granulado, fuerza y velocidad de compresión etc.*

*(**) Flatulencia, motilidad gástrica, motilidad intestinal, secreciones digestivas etc. que pueden variar no solo entre individuos sino en el mismo individuo. Sobre estos factores difícilmente se puede intervenir al contrario de los factores químicos y galénicos que pueden ser objeto de un control de calidad exigido.*

A continuación expone una serie de consideraciones sobre los procesos de LADME y el análisis compartimental para llegar a establecer y calcular los parámetros farmacocinéticos, concluyendo la influencia de la forma farmacéutica en la biodisponibilidad del medicamento.

“Como conclusión llegaríamos al hecho de que las características del proceso de LADME dependen de la naturaleza del principio activo, y la disponibilidad del mismo depende de la forma de administración (formulación galénica)”

► “Los métodos in vitro solo serán fiables si se ha comprobado su correcta utilización por el método in vivo. Tiene el interés de poder comprobar la correspondencia entre los diversos lotes de fabricación”.

Esta apreciación es muy interesante porque nos inicia en el concepto de la consistencia entre lotes de fabricación, lo que más adelante conducirá al establecimiento del concepto de lote/s estándar frente al tamaño de lote libre y variable en función de las necesidades de producción. El establecimiento de unos tamaños de lote establecidos y la posibilidad de comparación entre ellos por

métodos in vitro garantiza unos lotes uniformes a lo largo de las sucesivas producciones.

► Los estudios de la **estabilidad** y en consecuencia la fecha de caducidad ocuparon la parte final de la conferencia, en la que se hizo un repaso de los distintos factores que condicionan la estabilidad del producto, especialmente los factores atmosféricos: calor, humedad, presión atmosférica e irradiación solar y las consecuencias de cada uno de ellos sobre el producto. Pone de relieve la **importancia de la hermeticidad de los envases en la estabilidad** cuestionando los tapones de caucho, silicona e isopreno, en cambio parecen más apropiados los de caucho butílico y clorobutílico, teflón etc.

Para predecir la estabilidad del producto y la fecha límite de validez, parece que la Administración asume que no existe una reglamentación precisa para estos estudios y, apunta una serie de factores y su influencia en las conclusiones sobre la estabilidad de las diferentes formas galénicas, aunque según los razonamientos expuestos la aplicación de las leyes de la farmacocinética solo producirían resultados fiables en los productos en solución y, para las formas farmacéuticas sólidas o en suspensión los resultados y conclusiones deben ser empíricos.

Ninguna reglamentación precisa la naturaleza de los ensayos a efectuar y cada fabricante tiene su propia concepción sobre el desarrollo de los ensayos a efectuar y sobre la interpretación de los resultados.

Un conjunto de trabajos realizados por Blythe, Garret²⁶, Higuchi y Lachman en U.S.A. y Mac Leod en Canadá muestran que sustituyendo el factor tiempo por el factor temperatura y aplicando las leyes físico- químicas clásicas de la cinética de reacciones, que ligan la velocidad de reacción a la temperatura, es posible calcular la velocidad de descomposición de un medicamento a la temperatura ordinaria y por tanto su plazo de validez.

Da también unas normas prácticas para los ensayos de termo-envejecimiento,

²⁶ Garrett, E. R. (1962), Prediction of stability of drugs and pharmaceutical preparations. Journal of Pharmaceutical Sciences, 51: 811–833. doi: 10.1002/jps.2600510902

aunque a la vista de las mismas y de lo antes expuesto parece que los **estudios de estabilidad y sus conclusiones dependían en aquel momento más del buen hacer del laboratorio que de una normativa clara** que permitiera juzgar los distintos casos con equidad.

Métodos muy rápidos: temperaturas superiores a 50°C y tiempo de unas horas a días. Permiten tener una idea general de la estabilidad del medicamento y el papel que juegan los distintos componentes de la fórmula (excipientes y principios activos) en orden a sus posibles interacciones, incompatibilidades etc.

Métodos rápidos- se utilizan temperaturas de 25° a 50°C y tiempo que oscila de uno a doce meses. Se hace un muestreo con el tiempo. Permite obtener conclusiones firmes sobre la estabilidad del medicamento.

*En resumen, **prever con antelación la estabilidad de una preparación farmacéutica comporta un margen de error y un riesgo sobre todo si no ha sido efectuado el estudio completo de las reacciones susceptibles de producirse.***

2.2.29 Circular 37/75 de 1 de agosto sobre registro y comercialización de las especialidades farmacéuticas.

Dirección general de Sanidad. (Archivo Grupo Ferrer)

- Fecha de caducidad para todas las especialidades con un máximo de 5 años.
- Elaboración de un **primer lote e inspección para las transferencias.**

► En el Escrito de la Subdirección General de Farmacia de 10 de agosto de 1973 ya se indicaba que todas las especialidades debían tener un plazo de validez y que este debía indicarse en el envase. En esta Circular se establece de forma definitiva que **todas las especialidades tendrán fecha de caducidad** y, si no se especifica un tiempo inferior, la caducidad máxima será de 5 años.

► La obligación de la **elaboración de un primer lote** seguida de una **inspección** en los casos de **cambio de titular** se podría interpretar como una señal de alerta

de que algo puede cambiar en el medicamento por el hecho de ser fabricado en otro lugar. En aquel momento la situación de los trámites de registro y los métodos de fabricación y análisis probablemente no permitían profundizar más. Se debe tener en cuenta que en aquel momento no estaba autorizada la fabricación por terceros (por contrato) tal como ocurre actualmente. El titular era quien debía fabricar en sus propias instalaciones, por tanto, un **cambio de titular implicaba un cambio del lugar de fabricación.**

2.2.30 Escrito de la Dirección General de Sanidad de 19 de mayo 1976, remitido a los Laboratorios Farmacéuticos a través del Sindicato Nacional de Industrias Químicas.
(Fecha de salida 24 de Mayo de 1976)- Nota dirigida a UCIF (Unión Cooperativa de Industrias Farmacéuticas).*(Archivo Grupo Ferrer).*

En este Escrito la Dirección General de Sanidad puntualizaba que debido a que en el modelo 11 se debían incluir una serie de datos que el laboratorio no conoce hasta la segunda fase del registro, la mencionada ficha no se presentara hasta que se procediera a la toma de muestras del primer lote por parte del inspector. Pero lo más importante es que indica que para rellenar de la casilla denominada **índice farmacológico** (que en nuevas ediciones pasará a llamarse índice terapéutico) se debe recurrir a la **clasificación anatómica** adoptada por el Centro Nacional de Farmacobiología y que adjunta en la misma publicación.

Es la primera vez que se dan normas para incluir en el registro el índice terapéutico y establece que al presentar el expediente el laboratorio deberá proponerlo en el modelo 1 y cuando el Registro Farmacéutico remita el conforme de la primera fase incluirá también el índice terapéutico definitivamente asignado.

2.2.31 Oficio-Circular de la Subdirección General de farmacia de 25 de octubre de 1976.

Nota dirigida a UCIF (Unión Cooperativa de Industrias Farmacéuticas).

(Archivo Grupo Ferrer)

- Forma de expresión de las sales y complejos.

Esta breve Circular establece la forma en que deben expresarse las sales y complejos.

1-que las expresiones de las fórmulas de las especialidades farmacéuticas, tanto de las que se presenten para su registro y autorización, como de las existentes ya autorizadas, se efectuará “en actividad” del principio o principios de que se trate y haciendo referencia al mismo tiempo a la sal que corresponda.

2-Se exceptuarán de lo indicado anteriormente, aquellas sustancias o principios activos que, como tales sales o complejos, tienen de por sí aceptación internacional.

Por primera vez se apunta el problema de la **expresión de las sales y complejos**. Este problema pasará en el futuro, por muchos cambios en la forma de expresión pero fue importante en aquel momento que la administración ordenara la expresión en actividad, ya que en las sales y complejos no se había tenido en cuenta hasta entonces que el expresar el contenido en sustancia activa en una u otra forma comporta una variación de la dosis activa suministrada al paciente.

2.2.32 Orden de 31 de diciembre de 1976, sobre admisión de nuevas solicitudes de registro.

Ministerio de la Gobernación. *(B.O.E. 17-enero-1977).*

Una vez más, la Administración volvió a limitar el nº de registros que admitía a

trámite, dejando únicamente los que consideraba de gran importancia. La Administración probablemente se encontraba de nuevo desbordada por la gran cantidad de información que los laboratorios debían aportar.

Al parecer, con esta Orden no quedó demasiado claro lo que debía entenderse con los términos “gran importancia” puesto que el **11 de enero de 1977** el Centro Nacional de Farmacobiología publicó una **nota aclaratoria**²⁷ especificando que debido al gran número de solicitudes tramitadas por la vía de urgencia, se considerarían únicamente los tres supuestos siguientes:

- 1- medicamentos que permitan un tratamiento eficaz de enfermedades consideradas hasta este momento incurables.*
- 2- medicamentos que ofrezcan una notable novedad por su indicación terapéutica, de forma que constituyan una medicación no sustitutiva.*
- 3- medicamentos que presenten características muy excepcionales de avance terapéutico, siempre en relación con la gravedad de la dolencia que se va a tratar.*

Dentro de las características señaladas, el desarrollo de la investigación por laboratorios nacionales, será un dato positivo para la concesión de trámite de urgencia. **Anexo II.11 1977 escrito CNF clasificación para trámite de urgencia**

2.2.33 Resolución de la Dirección General de Sanidad relativa a la clasificación de especialidades farmacéuticas, según su índice terapéutico.

Ministerio de la Gobernación. 25 de abril de 1977-(B.O.E. 31-mayo-1977)

Mediante esta resolución se establece que los laboratorios deben enviar para todas

²⁷ Nota aclaratoria del Centro Nacional de Farmacobiología. Salida 193 nº 110 registro de 11 de Enero de 1977.(ver Anexo II.11)

sus especialidades debidamente cumplimentadas las fichas nº 5 (3 ejemplares para cada una) y adjuntar el modelo de dicha ficha.

(Anverso)	(Reverso)
Mod. 5 9370	
INDICE TERAPEUTICO N.º REGISTRO PROV. N.º DEFINITIVO NOMBRE FORMA FARMACEUTICA FORMATOS (1) LABORATORIO (1) Indicar precio de cada formato.	FORMULA CUANTITATIVA (INTEGRA)

Figura 2.9 Ficha nº 5

Se debe entender que con esta normativa todas las especialidades existentes y las que se registrarán en adelante debían disponer de su índice terapéutico. En el futuro este hecho revestirá gran importancia.

Como en otras ocasiones, los laboratorios no fueron muy diligentes en el cumplimiento de esta resolución ya que el 16 de febrero de 1978 Farmaindustria recibió un **escrito de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica**²⁸ para distribución a sus asociados recordando la necesidad de entrega de la citada ficha nº 5 ya que, según indica, su finalidad es la unificación de criterios en cuanto a la clasificación terapéutica de las especialidades farmacéuticas.

Pese a que podría parecer, por todo lo que hemos visto anteriormente, que los expedientes habían logrado una gran calidad técnica, la realidad es que por parte de los laboratorios había muchos apartados difíciles de cumplir y la calidad técnica de los estudios todavía no respondía a ninguna de las normas que en el futuro impondrían realmente la calidad en la forma de elaborarlos.

²⁸ Dirección General de Ordenación Farmacéutica. Escrito a Farmaindustria. 16 febrero 1978. IOIF/7/78

Hasta tal punto era complicado la interpretación y el cumplimiento de los nuevos requerimientos, que a principios del año 1977 el Director General de Sanidad dirigió a los laboratorios, a través de Farmaindustria, el siguiente escrito poniendo en evidencia que pese a las explicaciones que hicieron en su día, los expedientes de registro todavía presentaban muchas deficiencias.

2.2.34 Escrito de la Dirección General de Sanidad:
documentación exigible en los expedientes de registro de
especialidades farmacéuticas.

Información Ordenación de la Industria Farmacéutica. Farmaindustria.

(IOIF/8/77)

“la Junta Farmacológica del Centro Nacional de Farmacobiología viene observando un incumplimiento de estas exigencias o la existencia de errores u omisiones de datos que califican el expediente como deficiente, lo cual es y será causa suficiente para dictaminar la disconformidad del mismo.

Entre las **deficiencias** citadas en el Escrito merecen destacarse:

- Falta evidente de información o documentación en el conjunto del expediente
- Descripción insuficiente de los trabajos farmacológicos o clínicos no publicados
- En el caso de asociaciones se presenta con frecuencia afirmaciones gratuitas sobre ventajas, que no están basadas en trabajos experimentales
- Es frecuente que en el modelo 2 del expediente, destinado a memorias de la especialidad completa, se incluyan trabajos farmacológicos o clínicos que corresponden al empleo de componentes de forma aislada

- Ausencia de estudios de tolerancia en formas farmacéuticas inyectables
- Falta de esmero en la confección de expedientes con abundantes erratas, fotocopias de calidad deficiente, falta de concordancia entre capítulos que están estrechamente relacionados
- Bibliografía que no concuerda con las citas incluidas en los textos
- Ausencia de datos en capítulos primordiales, que no se justifica o que se pretende justificar con argumentos carentes de toda validez
- En el modelo 4 se suele omitir el proceso de fabricación así como los estudios de estabilidad y los ensayos cualitativos y cuantitativos
- Entre los estudios galénicos indispensables se suelen omitir pruebas o ensayos con omisión de datos (y variabilidad admitida) así como de métodos empleados, Ej. uniformidad de peso, tiempo de cesión, etc.

Se aporta como anexo el contenido completo de esta nota. *Anexo II.12.-1977-Nota de la DGS a Farmaindustria sobre deficiencias en los expedientes de registro*

2.2.35 Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre por el que se da nueva regulación al Registro de Especialidades Farmacéuticas.

Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. (B.O.E. 13 -Diciembre -1977)

Este nuevo Decreto no hace ninguna aportación desde el punto de vista de calidad. Su contenido está dedicado a clasificar los expedientes de registro en función de su trascendencia terapéutica, a fin de establecer la limitación de los expedientes a dos por laboratorio y año, y excluir de esta limitación las especialidades que se consideran de importancia. La clasificación se hace en tres grupos: el primero para

las novedades absolutas, el segundo por las que representen alguna ventaja y el tercero para el resto. Los dos primeros son los que pueden quedar excluidos de la limitación.

Con objeto de facilitar la clasificación se debe presentar un formulario junto con el expediente.

También establece en 3 años el tiempo mínimo de comercialización de una especialidad antes de poder ser transferida a otro titular.

2.2.36 Real Decreto 920/1978 de 14 de Abril por el que se regula el registro y procedimiento de control de los fabricantes, importadores y almacenistas de productos farmacéuticos.

Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. (B.O.E. 5- mayo 1978)

Este Decreto no tiene una relación directa con el Registro Farmacéutico, pero se ha incluido porque intenta ser un paso adelante en las exigencias de calidad de las materias primas y la evidencia que la calidad de las especialidades empieza con la calidad de las materias primas.

En la introducción ya se establece la importancia de las materias primas y la necesidad de controlar a los fabricantes de las mismas, por ello establece la obligación de declarar sus actividades a la Dirección General de Ordenación Farmacéutica.

Asimismo los laboratorios deben **comunicar las partidas de materia prima que hayan encontrado defectuosas.**

Art.4: Los laboratorios preparadores de especialidades farmacéuticas deberán comunicar a la Dirección General de Ordenación Farmacéutica las anomalías e irregularidades advertidas en los productos farmacéuticos que les hayan sido suministrados, indicando asimismo el nombre o razón social del fabricante, importador o almacenista del cual procediera el suministro.

El Ministerio de Sanidad y Seguridad Social a través de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica, previas las comprobaciones correspondientes, tomará las medidas oportunas, para impedir en su caso, la utilización de tales productos para la elaboración de especialidades farmacéuticas.

La exigencia de efectuar esta declaración no fue cumplida por muchos laboratorios que ante un producto con defectos optaban por no admitirlo y devolverlo al suministrador, puesto que resultaba mucho más rápido y fácil que hacer la declaración preceptiva. En este caso cabe tener una duda razonable de cómo podía proceder el suministrador de una materia prima ante una devolución por parte del laboratorio ¿Destruir? ¿Remitir a otro cliente? ¿Reprocesar?...

2.2.37 Resolución de 20 de mayo de 1978 de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica sobre los principios básicos generales que deben cumplir las asociaciones de medicamentos para ser registrados como especialidades farmacéuticas.

Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. (B.O.E.9-junio-1978).

- Condiciones de las asociaciones de principios activos. Actualización.

En esta Resolución el Ministerio de Sanidad vuelve a incidir en las asociaciones medicamentosas, especialmente en lo establecido en la Resolución de 15 de diciembre de 1973 de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica. Es normal que, con el paso del tiempo y el incremento de los conocimientos, se procediera a modificar o clarificar algunos conceptos. Con esta resolución se

pretendía eliminar las dudas existentes sobre la posibilidad de asociar dos o más principios activos, por lo que se establecen normas sobre registro de especialidades farmacéuticas a base de asociaciones medicamentosas.

Cualquier propuesta de asociación deberá reunir las siguientes condiciones:

*2.1 Deberá demostrar **que tiene ventajas** con respecto a la utilización aislada con respecto a cada uno de sus componentes. Estas ventajas se referirán a aspectos farmacológicos, toxicológicos, clínicos o que faciliten o mejoren sensiblemente su aplicación.*

*2.2 La asociación propuesta debe **considerarse útil para un número significativo de enfermos***

2.3 Por cada componente se tendrá que demostrar que contribuye con su efecto a la indicación terapéutica fundamental de la especialidad propuesta.

2.4 La dosis de cada principio activo se establecerá de acuerdo con las pautas usuales de dosificación que rijan para dicho principio cuando se administran aisladamente.

*3. no se aceptará el registro de especialidad farmacéutica que constituyendo asociación, **contenga algún principio activo cuya fecha de autorización de elaboración y venta en nuestro país no sea por lo menos de dos años anterior a la fecha de presentación al registro de la especialidad.***

Todas estas restricciones para el registro de asociaciones, iniciaron un **descenso** imparable **del número de asociaciones** que se presentaban al Registro, principalmente por la dificultad de cumplir todas las condiciones antes expuestas.

2.2.38 Escrito de 25 de junio de 1978 de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica sobre ampliación o prórroga para la elaboración y presentación del primer lote para análisis y en su caso el segundo lote.

Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. (Archivo Grupo Ferrer)

Esta nota hace referencia a la fabricación del primer lote en la segunda fase de la tramitación de un expediente de registro.

Al parecer los laboratorios solicitaban aplazamiento para la elaboración del

mismo, con respecto a los plazos establecidos en el Decreto 1416/1973. En este escrito se indica que no se concederán plazos suplementarios, pero en el punto 4º aclara como deben interpretarse dichos plazos.

Pto 4: no obstante cabe interpretar que al igual que se concede en el citado decreto, ante un primer lote desfavorable, la posibilidad de fabricar un segundo en seis meses, que se entiende previa solicitud del laboratorio antes de la caducidad del año para fabricar y presentar este primer lote, que este podrá fabricarlo en los seis meses siguientes previa renuncia expresa de la solicitud a un segundo lote en caso de disconformidad con el dictamen del Centro Nacional de Farmacobiología.

2.2.39 Orden de 5 marzo de 1979, por la que se regulan las transferencias y la comercialización de especialidades farmacéuticas.

Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. (B.O.E. 22-marzo 1979).

- Motivos para la anulación temporal de la autorización.

► En esta Orden se especifican las circunstancias en las que se puede producir la anulación temporal de autorización de comercialización.

Aparte de los casos que afectan a los cambios y traslados de las instalaciones de fabricación (traslado, obras, accidentes en el equipo o instalaciones etc.), se contempla también la suspensión temporal de comercialización mientras se realizan nuevos estudios clínicos por haberse revelado efectos imprevisibles de algún componente de la especialidad. Este punto hace aflorar un nuevo hecho a considerar: los **efectos adversos no previstos**, que se pueden detectar durante la comercialización de la especialidad y que conducen a una suspensión temporal de la autorización hasta disponer de nuevos estudios clínicos.

► Esta Orden regula también las transferencias estableciendo los procedimientos a seguir en función del motivo de la misma.

Como ejemplo ilustrativo del nivel de calidad que se había alcanzado hasta este momento adjuntamos unos boletines analíticos del principio activo y de una especialidad acabada correspondientes al primer lote de una especialidad autorizada el día 30 de marzo del 1979.(Fig.2.10)

laboratorios		ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA (Sólidos)		N.º Registro 0289
				Lote 8-K-337
Producto		Cantidad	27,8kg	Fecha entrada 20-12-78
Proveedor	F.O.	N.º y tipo de envase	1	
CERTIFICADO DE ANALISIS				
CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS				
Polvo blanco				
Determinaciones efectuadas	Resultado	Requerido		
Solubilidad agua etanol	conforme			
Cloroformo 20 %	conforme	sol. incolora		
Punto de fusión	103º	102º - 105º		
pH				
Identificación				
Pérdida de peso				
Contenido de agua (Met. Fisher)	0,39 %	< 1 %		
Cenizas				
Inpuras Metales pesados	negativo			
Arsénico	negativo			
Rotación específica				
Espectro U.V.				
α 1 % a 275 μ	330	365		
Cromatografía capa fina				
	1 mancha característica a Rf 0,84; 2 manchas tenues a Rf 0,78 y 0,67			
Ensayo Medio anhidro	100,27 %	100 \pm 1 %		
Ensayo inocuidad 100 mg/kg	conforme	conforme		
Observaciones y resultado				RIQUEZA
				100,27 %
Fecha 5-1-79	Ensayos realizados	Analizado por	V.B.	
Producto		Firma		

Figura 2.10 a boletín análisis materia prima 1979 (Archivo Grupo Ferrer)

Control Calidad		Especialidad	Fecha 9-1-79	
		Forma farmacéutica Grageas		
		N.º Control	Lote n.º	N-1
Determinaciones	Resultado	Requerido	Δ %	
Aspecto	grageas			
Color	amarillo			
PME/VME (20 grageas)	799,42 mg/grageas	800 mg		
Desviación (20 grageas)	conforme	\leq 5%		
T. degradación/T. disolución				
T. coque 30% (200 ml)	5,68 horas			
T. resuspensión				
Densidad				
pH				
Viscosidad				
Dureza 10 grageas	11,20 kg/cm ²			
Friabilidad 5'	0%	0%		
Granulometría				
Humedad	1,4	< 2 %		
Identificación				
Cromatografía capa fina	conforme			
Valoración				
	405,12 mg/grageas	380 - 440		
Actividad microbiológica				
Recuento germenes				
Esterilidad				
Test inocuidad				
	conforme			
Observaciones				
Dr. Titulo	Jefe Control	Firma	Químico	Microbiólogo

Figura 2.10 b boletín análisis especialidad 1979

Es interesante destacar que, tanto en la materia prima como en la especialidad acabada, los laboratorios realizaban de forma sistemática en cada lote el test de inocuidad que consistía en administrar a 3 ratones una dosis preestablecida a modo de test de toxicidad anormal. Como veremos más adelante en años posteriores quedó demostrada la inutilidad de este test.

Los boletines anteriores así como el documento de autorización de la especialidad

se incluyen en *Anexo II.13.- Autorización 1979 y boletines*

2.2.40 Real Decreto 2730/1981 de 19 de octubre, sobre registro de las especialidades farmacéuticas publicitarias.

Ministerio de Trabajo, Sanidad y Seguridad Social.

(B.O.E. 25.-noviembre-19813)

Este Decreto establece los **requerimientos para** que una especialidad pueda **registrarse como publicitaria** en cuanto a las condiciones que debe cumplir el principio activo y, limita el número de registros de este tipo de especialidades a seis por laboratorio y año. No define el contenido del expediente de registro ni si puede tener alguna diferencia con el del resto de especialidades.

Prevé que una especialidad ya comercializada pueda pasar a publicitaria si reúne las condiciones establecidas.

Artículo primero.- Se consideran especialidades farmacéuticas publicitarias aquellas de libre uso y dispensación sin receta, empleadas para el alivio o tratamiento de síndromes o síntomas menores, que no requieren atención médica, o para la prevención de los mismos, y que sean autorizadas como tales, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

a) En su composición llevarán únicamente principios activos o asociaciones justificadas de los mismos que estén autorizados por Orden ministerial, la cual podrá imponer limitaciones respecto de dosis, usos y formas farmacéuticas. Tales constituyentes podrán ser variados por Orden ministerial a propuesta de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos o del Sector, previo informe del Centro Nacional de Farmacobiología, y oído el parecer de la Asociación Nacional de Especialidades Farmacéuticas Publicitarias.

b) Las dosis y su posología deberán ser las adecuadas para su correcto uso.

c) En su aplicación no podrá hacerse uso de la vía parenteral o cualquier otra vía inyectable.

d) Sus indicaciones se limitarán al alivio de manifestaciones sintomáticas o trastornos leves, susceptibles de ser tratados con ésta clase de medicamentos.

e) La dispensación se realizará en la Oficina de Farmacia, sin necesidad de receta médica.

f) El material de acondicionamiento se ajustará a la normativa existente para las especialidades farmacéuticas, pudiendo permitirse en el envase externo la Indicación terapéutica fundamental y recomendaciones para beneficio del consumidor. Asimismo el prospecto se dirigirá al usuario, y deberá contener la información adecuada para la correcta utilización de la especialidad, con la especial recomendación de que en el caso

de agravación o persistencia de los síntomas se deberá consultar al médico.

Artículo segundo.- El Registro de las Especialidades Farmacéuticas Publicitarias se atenderá a lo siguiente:

a) El número máximo de solicitudes para registro que podrá presentar un laboratorio será de seis por año, correspondientes a una o dos líneas de especialidades farmacéuticas publicitarias.

b) Las especialidades publicitarias quedan excluidas de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social, y una vez definidas como tales no podrán ser incluidas dentro de dicha prestación.

c) Podrán ser autorizadas como. especialidades farmacéuticas publicitarias aquellas que, estando ya registradas como especialidades farmacéuticas y reuniendo los requisitos previstos en el artículo primero de este Real Decreto, sean clasificadas como tales por la Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas a instancia de los laboratorios interesados.

Aparte de estos últimos documentos y de algunas Circulares y Escritos que veremos a continuación, desde 1977 hasta 1988 no encontramos ningún Decreto referente a registro. Por tanto, la estructura del Registro se mantiene igual pero en cambio sí que hay una evolución importante de las exigencias por parte de la administración en lo que se refiere a **la calidad de los estudios que se presentan.**

Estas exigencias se ponen en evidencia bien porque algunos expedientes son cuestionados y se pide documentación adicional, o bien porque la Administración hace saber de forma pública sus deseos de calidad. Por ejemplo, en el año 1981 en Madrid tuvieron lugar unas Jornadas en las que la Administración detalló sus exigencias en la documentación analítica del expediente de registro.²⁹

► Se habla ya de conceptos como determinación de la estructura molecular y caracterización de contaminantes en los principios activos, ensayos de disolución, uniformidad de peso/volumen y recomendación de técnicas cromatográficas especialmente para determinar productos de degradación en las especialidades

²⁹ García de Mirasierra, M. (1981) Actualización técnica del Registro Farmacéutico.” Centro Técnico de Farmacobiología, Madrid.

farmacéuticas entre otras muchas.

- ▶ Con referencia a los ensayos galénicos detalla de forma pormenorizada no solamente qué ensayos deben realizarse, sino el método y los límites para los mismos así como la referencia a Farmacopea si es el caso.

- ▶ La Farmacopea Europea se cita como primera opción a elegir entre las farmacopeas disponibles, aunque oficialmente aún seguía vigente la Farmacopea Española de 1959.

No hay ninguna duda que nuestro país miraba a Europa y esto influía cada vez más en la evolución de la normativa. Un resumen de la parte correspondiente a la mesa 1 de estas jornadas “Actualización técnica del Registro Farmacéutico” se encuentra en el **Anexo II.14.- Jornadas 1981**

En la misma línea, como consecuencia de la intervención del Dr. García Mirasierra, jefe del Departamento de Química del Centro Nacional de Farmacobiología, y la Dra. Azcona, facultativa especialista del mismo en una mesa redonda celebrada 25 de marzo de 1982 en Barcelona sobre el tema “Nuevas técnicas fisicoquímicas en el control de materias primas en la industria farmacéutica”, la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria solicitó y obtuvo un ejemplar del prototipo de los boletines de análisis de materias primas y las características del envase y rotulación de las muestras que utilizaba el Centro Nacional de Farmacobiología. Se adjunta dicho prototipo. **Anexo II.15.- 1982 prototipo boletín materia prima**

En este período y durante bastantes años más, no se puede dejar de citar la gran labor realizada por los propios técnicos de los laboratorios farmacéuticos y su

asociación representativa AEFI³⁰ (Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria) que, ante la falta de concreción y definición de la Legislación y la Administración, supieron actualizar sus conocimientos a medida que se veían necesitados de ellos para conseguir que las especialidades se fabricaran con la calidad que los nuevos tiempos exigían. Para ello organizaron grupos de trabajo en los que sus miembros de forma totalmente desinteresada y al margen de su horario laboral elaboraban monografías, ponencias, publicaciones etc. que fueron de gran ayuda para la interpretación de los puntos más dificultosos de la legislación. La propia Administración en más de una ocasión tomó en consideración los trabajos y las opiniones de esta asociación.

2.2.41 Circular nº 15/82 de 12 de febrero de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos sobre inspecciones por registro y transferencia de especialidades farmacéuticas

- Contenido y alcance de la visita de inspección.
- **Exigencia de disponer de protocolos y documentación de análisis.**

► En esta circular, aparte de clarificar el contenido de la visita de inspección en cuanto a constatar la idoneidad de las instalaciones para la fabricación de la especialidad, que ya estaba establecida, aporta por **primera vez la comprobación de que el laboratorio dispone de los protocolos y documentación necesaria** para la fabricación y control de la especialidad.

³⁰ Ylla-Català Genís-M. *Aproximación a la Historia de AEFI 1977-2002* Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria .Barcelona octubre 2002 ISBN: 84-89602-34-4

La relación entre la calidad del medicamento y la de las instalaciones de fabricación del mismo queda además documentada en el acta de inspección.

1. *En las visitas de inspección a causa de toma de muestra de primeros lotes y por registro de nuevas especialidades farmacéuticas y transferencia de estas, habrá de comprobarse que el laboratorio dispone de los medios adecuados para la elaboración y control de la especialidad, así como **que dispone de los protocolos y documentación de desarrollo de ambos procesos.***
2. *Los anteriores controles y comprobaciones se realizarán en los casos siguientes:*
 - a. *Cuando se trate de una especialidad farmacéutica en cuya composición entre un principio activo no elaborado anteriormente por el Laboratorio.*
 - b. *Cuando se trate de una forma galénica no preparada anteriormente por el laboratorio.*
 - c. *En cualquier otro caso que la Dirección General de Farmacia y Medicamentos así lo exprese en la orden de inspección.*
3. *Los inspectores que realicen la toma de muestras, inspección y comprobaciones, expresarán en **el acta** correspondiente con toda claridad las observaciones detectadas y **unirán a la misma la documentación correspondiente** a los sistemas y métodos de control que realiza el laboratorio sobre la especialidad correspondiente.*

► Al revisar expedientes de especialidades autorizadas después del año 1983 se encuentra un **cambio en el formato del documento de autorización** que pasa a incluir datos técnicos del producto, así como la composición cualitativa y cuantitativa completa en principios activos y excipientes, caducidad y condiciones de conservación.

► También incorpora un ejemplar sellado del prospecto definitivo. Se trata de la primera vez que se encuentra un ejemplar del **prospecto unido al documento de autorización**, lo cual no quiere decir que anteriormente no se considerara autorizado el prospecto que se había presentado con el expediente de registro, sino que con la nueva situación, al quedar unido al documento de autorización no queda ninguna duda del texto autorizado de forma oficial.

Se debe interpretar este cambio de formato como una adaptación a la gran cantidad de cambios que se produjeron en aquellas fechas.

Se adjunta un ejemplo de este nuevo formato de documento. *Anexo II.16.- autorización, año1984*

2.2.42 Orden de 1 de diciembre de 1983 por la que se desarrolla el Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre, sobre registro de especialidades farmacéuticas.

Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E.9-diciembre-1983)

En esta Orden se especifica qué tipo de especialidades se pueden clasificar en los tres grupos contemplados en el citado Real Decreto:

Se clasificarán en el **grupo primero** las solicitudes de registro de especialidades farmacéuticas en las que simultáneamente concurren las dos circunstancias siguientes: que su principio o principios activos posean una estructura química o naturaleza biológica distinta de los que ya se encuentren en especialidades farmacéuticas autorizadas en España y que se demuestre que dichas especialidades constituyen una aportación trascendental a la terapéutica. También se incluirán en dicho grupo primero las que contengan nuevos principios activos que sean derivados estructurales de otros ya autorizados en España, siempre que su relación eficacia /riesgo sea muy superior a la de sus homólogos y se puedan clasificar de innovación terapéutica.

Se clasificarán en el **grupo segundo** las solicitudes de especialidades farmacéuticas en las que su principio activo sea derivado de otro ya autorizado en España, siempre que se mantenga estructuralmente la fracción activa de la molécula y demuestre poseer ventajas sustanciales de orden terapéutico con referencia a sus similares.

Las que no estuvieran comprendidas en estos dos grupos se clasificarán en el **grupo tercero.**

2.2.43 Circular 9/1984 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre condiciones de remisión de materias primas al Centro Nacional de Farmacobiología.

Monografías de Divulgación. Publicaciones de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (1982-1987).

En esta Circular se establece como se deben enviar las muestras de materias primas al CNF durante la tramitación de los expedientes de registro. Parece lógico pensar que la publicación de esta Circular obedeciera a la necesidad de asegurar una serie de circunstancias que probablemente habían causado problemas en el momento de los análisis del primer lote, por ejemplo resultados erróneos en los análisis producidos por usar como estándar de referencia un principio activo degradado por mala conservación. Sea como fuere, es la primera vez que se toman en consideración las condiciones de envasado y conservación de las muestras, desde la toma de las mismas por el Inspector Farmacéutico hasta su llegada al lugar de análisis.

- a) *Muestras en cantidad suficiente para las comprobaciones pertinentes, envasadas en condiciones correctas de conservación y con una etiqueta en el envase en que figurarán:*
 - *Nombre químico del producto, Denominación Común Internacional.*
 - *Número provisional de tramitación de la especialidad si se trata de nuevo registro o número definitivo de registro si la especialidad se encuentra ya registrada.*
 - *Riqueza (especificando si está expresada en forma anhidra, con moléculas de agua, etc.)*
 - *Caducidad*
 - *Condiciones de conservación y almacenamiento (protegido de la luz, ambiente seco, temperatura etc.)*
- b) *Boletín de análisis*
- c) *Cualquiera otra especificación que el laboratorio juzgue conveniente o aclare alguno de los puntos anteriores.*

2.2.44 Circular 10/1984 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre solicitud de cambio de excipientes.

Monografías de Divulgación. Publicaciones de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (1982-1987).

Los Laboratorios que desearan presentar una solicitud de cambio de excipientes debían presentar la siguiente documentación:

1- **Composición cuantitativa completa** de la especialidad objeto de cambio y de la nueva formulación propuesta.

2- **Justificación** de la nueva composición

3- **Modelos oficiales** en los que se reflejarán exclusivamente los apartados que sufran alguna variación como consecuencia del cambio de excipientes

4- En el caso de especialidades farmacéuticas ya comercializadas se enviarán además de lo indicado **anteriormente 10 muestras con la nueva formulación**, acompañadas de los principios activos para efectuar las comprobaciones oportunas, así como los correspondientes boletines de análisis tanto de la materia prima como de la especialidad terminada.

2.2.45 Circular 35/1984 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, en relación con “cumplimentación del anexo V.

Monografías de Divulgación. Publicaciones de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (1982-1987).

A fin de agilizar los trámites de registro de las especialidades del grupo primero y segundo se solicita a los Laboratorios que presenten por duplicado el anexo V según un modelo que se adjunta a la circular.

En este modelo se resumen principalmente los ensayos clínicos realizados, algunos datos farmacocinéticos, toxicológicos y analíticos. **Anexo II.17. Modelo anexo V 1984.**

2.2.46 Orden de 19 de abril de 1985 por la que se fija para el año 1985 el número máximo de autorizaciones de solicitudes del tercer grupo del Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E.17-mayo-1985).

Esta Orden no solamente establece el nº máximo de solicitudes del tercer grupo sino que introduce una **diferenciación** en base al número de solicitudes permitidas para **los medicamentos con denominación genérica** que debe ser tenida en cuenta:

Por otro lado las tendencias modernas bien fundamentadas científicamente y apoyadas por los más relevantes Organismos Internacionales, defienden el fomento de la prescripción de medicamentos según denominaciones comunes internacionales o genéricas que clarifican y simplifican ante los facultativos las perspectivas de la terapéutica medicamentosa , en evolución permanente gracias a los avances constantes que en ella se producen.

*Artículo 1º - El número máximo para el año 1985 de autorizaciones de solicitudes de inscripción en el Registro de Especialidades Farmacéuticas **formuladas como monofármacos y que utilicen como denominación la “Denominación Común Internacional” o denominación genérica del principio activo y el nombre del laboratorio preparador**, correspondiente al grupo tercero del Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre, será de 180.*

Artículo 2º- El nº máximo para el año 1985 de solicitudes de inscripción en el Registro de Especialidades Farmacéuticas que sin cumplir las condiciones anteriores correspondan al grupo tercero del Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre, será 180.

En el artículo 1º se empieza a dibujar lo que en el futuro será la tramitación de genéricos, aunque en el momento de la Orden Ministerial no existían las connotaciones técnico- económicas que aparecerían posteriormente.

2.2.47 Orden de 19 de abril de 1985 por la que se establecen las normas de correcta fabricación y control de calidad de los medicamentos.

Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E.30-abril-1985).

Mediante esta Orden se establece por primera vez la **obligación de cumplir las Normas de Correcta Fabricación** para los laboratorios fabricantes de especialidades farmacéuticas, justificando esta implantación en base a la necesidad de que los procesos de fabricación de los medicamentos deben seguir unas normas que garanticen la idoneidad del producto final.

Desde el punto de vista de esta memoria por el momento parecía que no existía relación entre el cumplimiento de NCF por parte del fabricante y los expedientes de registro, más adelante veremos un cambio al respecto.

Según esta Orden los Laboratorios dispondrían de 1 año para adaptar su funcionamiento a dichas normas.

Las normas que se publican se fundamentan en las publicadas por la OMS (Organización Mundial de la Salud) en 1967 en su primera edición, 1969 y 1975 las dos siguientes, así como las de la Convención para el Reconocimiento de Inspecciones sobre productos farmacéuticos revisadas en 1983.

Artículo 1. las normas de correcta fabricación y control de calidad de los medicamentos que contiene el anexo de esta orden se declaran obligatorias para los laboratorios fabricantes de especialidades farmacéuticas autorizados en España y registrados en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Disposiciones transitorias:

Primera. Los laboratorios de especialidades farmacéuticas dispondrán del plazo de un año contado a partir de la entrada en vigor de esta orden ministerial, para ajustar las instalaciones, medios y procedimientos a las normas de correcta fabricación y control de calidad de los medicamentos.

Segunda. No obstante desde la entrada en vigor de la presente orden ministerial, las

normas serán de aplicación a los laboratorios que realicen obras de ampliación, mejora o traslado de sus instalaciones, para cuya autorización se exigirá puntual cumplimiento de las mismas.

Tercera. Los laboratorios de especialidades farmacéuticas que en el pasado hubieran obtenido de la autoridad sanitaria española documentos acreditativos del cumplimiento de las normas recomendadas para la fabricación y control de calidad de los medicamentos de la organización mundial de la salud, podrán solicitar de la Dirección general de Farmacia y productos sanitarios certificación del cumplimiento de las normas que por esta orden ministerial se establecen, dicha dirección general realizará, en su caso, las inspecciones y comprobaciones oportunas.

Entrada de España en la Comunidad Económica Europea

El día 12 de junio del 1985 se firmó el tratado de adhesión de España a la Comunidad Económica Europea, pasando España a ser miembro de pleno derecho el día 1 de enero de 1986. A partir de aquel momento los legisladores españoles miraron a Europa, y la normativa que se fue publicando intentaba ya recoger o, al menos, no contradecir la normativa europea en vigor. Pasarían todavía unos años antes de que se unificara la normativa española con la comunitaria en materia de registro.

2.2.48 Ley 14/1986 de 25 de abril, General de Sanidad.

(B.O.E. 29-abril-1986)

Desde la Ley de Bases de la Sanidad de 1944 no se había producido una reorganización general de la Sanidad, por tanto, dado que habían transcurrido 42 años, es evidente que las cuestiones a abordar eran numerosas y de gran trascendencia.

► Esta Ley dedica el Título V a los productos farmacéuticos y entre otras cabe

destacar que se pone especial énfasis en la calidad del medicamento. No sólo se preocupa de los aspectos formales de la autorización, sino que cita explícitamente que los medicamentos que se autoricen deben ser seguros y eficaces. La calidad de los mismos queda avalada por unos procedimientos de autorización que aseguren que se satisfacen las garantías de eficacia, tolerancia, pureza, estabilidad e información citando especialmente la realización de ensayos clínicos controlados.

TITULO V-

De los productos farmacéuticos

Artículo noventa y cinco

1. Corresponde a la Administración Sanitaria del Estado valorar la idoneidad sanitaria de los medicamentos y demás productos y artículos sanitarios tanto para autorizar su circulación y uso como para controlar su calidad.

2. Para la circulación y uso de los medicamentos y productos sanitarios que se les asimilen, se exigirá autorización previa para los demás productos y artículos sanitarios se podrá exigir autorización previa individualizada o el cumplimiento de condiciones de homologación.

No podrán prescribirse y se reputara clandestina la circulación de medicamentos o productos sanitarios no autorizados u homologados, con las responsabilidades administrativas y penales a que hubiere lugar.

3. Sólo se autorizarán medicamentos seguros y eficaces con la debida calidad y pureza y elaborados por persona física o jurídica con capacidad suficiente.

4. El procedimiento de autorización asegurará que se satisfacen las garantías de eficacia, tolerancia, pureza, estabilidad e información que marquen la legislación sobre medicamentos y demás disposiciones que sean de aplicación en especial se exigirá la realización de ensayos clínicos controlados.

.5. Todas las personas calificadas que presten sus servicios en los Servicios sanitarios y de investigación y de desarrollo tecnológico públicos tienen el derecho de participar y el deber de colaborar en la evaluación y control de medicamentos y productos sanitarios.

► Por otro lado, en esta misma dirección, son de gran interés el artículo 98 en el que se atribuye al Gobierno el establecimiento de las normas de calidad que serán obligatorias y, en el ámbito de la seguridad, el Artículo 99 que establece la obligación de declarar los efectos adversos, aunque matizando que únicamente debe hacerse cuando se derive un peligro para el paciente. **Parece que la decisión de evaluar este riesgo la deja en manos del propio fabricante.**

Artículo noventa y ocho

1. El Gobierno codificará las normas de calidad de los medicamentos obligatorias en España.

2. El Formulario Nacional contendrá las directrices según las cuales se prepararán, siempre con sustancias de acción e indicación reconocidas, las fórmulas magistrales por los farmacéuticos en sus oficinas de farmacia.

Artículo noventa y nueve

*Los importadores, fabricantes y profesionales sanitarios tienen la **obligación de comunicar los efectos** adversos causados por medicamentos y otros productos sanitarios, cuando de ellos pueda derivarse un peligro para la vida o salud de los pacientes.*

2.2.49 Circular 31/87 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, base de datos TRAMIT.

(1 de enero 1988)

La Dirección General de Farmacia crea una base de datos para recoger toda la información administrativa sobre el trámite a seguir para la inscripción en el registro de una especialidad farmacéutica.

Los Laboratorios deben suministrar una Ficha (Ficha nº 1) acompañando a la documentación de registro. Esta ficha muy resumida no contiene información de tipo técnico sino de tipo administrativo, a excepción de la caducidad y la posología propuesta. **Anexo II.18. Ficha nº 1 TRAMIT 1987**

2.2.50 Real Decreto 424/1988 de 29 de abril, de reforma del procedimiento de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos.

Ministerio de Sanidad y Consumo. *(B.O.E. 5-mayo-1988)*

- Eliminación de la clasificación previa del Real Decreto 3152/1977.

- **Eliminación del primer lote.**
- **Denominación Común Internacional para los monofármacos.**
- Los ensayos clínicos deben tener autorización.
- Convalidación Anual de las especialidades (Trámite administrativo).

Este Decreto no anula en su totalidad el Real Decreto 1416/1973 y el Real Decreto 3252/1977, sólo los modifica derogando algunos artículos e introduciendo de nuevos.

► La clasificación de las especialidades a fines de registro en función de su importancia terapéutica queda anulada.

► **Se suprime la obligación de la elaboración de un primer lote comercial** como exigencia previa a la autorización Esta disposición introduce un cambio importante en el procedimiento de tramitación de los registros. En caso necesario se pedirá al laboratorio muestras de producto acabado o de materias primas para hacer los correspondientes análisis, en cuyo caso la toma de muestra la hará un Inspector.

Art.6.-2 La Dirección General de Farmacia y Productos sanitarios requerirá al solicitante, en caso necesario, de acuerdo con el Instituto de Salud " Carlos III ", las precisiones o elementos técnicos y estudios complementarios que se estime oportunos, referidos a la documentación mencionada en el artículo 2 , números 3 y 4, así como, en su caso, una o varias muestras del producto terminado y de las materias primas de los componentes activos necesarios para el análisis y comprobación de la especialidad. Formulado este requerimiento, quedara interrumpido el plazo al que se refiere el artículo 13, hasta el momento de recepción de lo solicitado.

Art.6.-4 La Dirección General de Farmacia y Productos sanitarios remitirá las muestras a que hace mención el apartado 3 anterior al Centro Nacional de Farmacobiología, para llevar a cabo los controles y análisis correspondientes, quien emitirá el oportuno dictamen.

- Para facilitar la información y la identificación de los medicamentos se exige la **Denominación Común Internacional** para los monofármacos.

Art. 5. Cuando una especialidad farmacéutica contenga una sola sustancia medicinal o fármaco, junto a la marca de la especialidad deberá figurar de forma perfectamente legible, tanto en la información a ella referida como en sus embalajes, envases y etiquetas, la denominación común internacional y, en su defecto, la denominación usual o científica de dicha sustancia.

- Es interesante destacar que se especifica de nuevo claramente que para realizar un ensayo clínico es necesaria la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, tal y como ya constaba en el RD 944/1978 que los regula.

Art. 4. El artículo segundo del real decreto 944/1978, de 14 de abril, queda redactado en los siguientes términos: Las Direcciones Generales de Farmacia y Productos Sanitarios y de Planificación Sanitaria, del Ministerio de Sanidad y Consumo, vigilarán el cumplimiento de cuantas condiciones y requisitos se establezcan en este real decreto, así como de las disposiciones y normas que para su desarrollo se establezcan y requieran. Todo ensayo clínico de un producto farmacéutico para ser realizado en el territorio nacional deberá contar con la autorización administrativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

- Finalmente se establece la obligación de la **convalidación anual** de las especialidades como requerimiento administrativo, con objeto de controlar quién es el titular de las especialidades que se encuentran en el mercado, sin que se modifique la obligación de la revalidación quinquenal que sigue vigente.

2.2.51 Ley 25/90 de 20 de diciembre, del Medicamento.

(B.O.E. 22 -diciembre -1990)

- **Concepto de garantía** para asegurar la calidad, eficacia y seguridad.
- **Aval de un experto** por los estudios, datos e informaciones que se presenten.
- Aplicación de las buenas prácticas de laboratorio y de las buenas prácticas clínicas.

- Concepto de uso racional del medicamento.
- Procedimientos de tramitación diversos.

En el año 1990 se publica la ley 25/90. Ley del Medicamento con el fin de poner de nuevo orden a la regulación sobre medicamentos, con el objeto de acercarse a la manera de proceder de muchos países de la Comunidad Europea.

► Aparecen de nuevo las definiciones de medicamento y de especialidad farmacéutica.

Art. 8.- Definiciones. A los efectos de esta ley se entenderá por:

1. “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. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administrados a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos.”

6. “especialidad farmacéutica”: El medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes al que la administración del estado otorgue autorización sanitaria e inscriba en el registro de especialidades farmacéuticas.”

► El capítulo segundo está dedicado a la evaluación, registro y condiciones de dispensación de las especialidades farmacéuticas. Debido a su amplio alcance no concreta la forma de proceder, pero establece las bases necesarias para todo el desarrollo legislativo posterior. Cabe destacar que el art.10 define las **condiciones para que una especialidad farmacéutica sea autorizable.**

Art. 10. Condiciones para la autorización de especialidades farmacéuticas.

*1. se otorgará autorización sanitaria a una especialidad farmacéutica si **satisface las siguientes condiciones:***

a) ser segura, es decir, cuando en condiciones normales de utilización no produce efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura.

- b) ser eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece.*
- c) alcanzar los requisitos mínimos de calidad y pureza que se establezcan.*
- d) estar correctamente identificada y acompañada por la información precisa.*

Toda la legislación posterior irá encaminada a asegurar estas condiciones.

► Aparecen conceptos nuevos como los de **garantía**, como forma de asegurar el cumplimiento de los requerimientos y, sobre todo, el de **uso racional** del medicamento como hito a lograr y a la que deben dirigirse globalmente todas las actuaciones.

Es importante recordar que el concepto de uso racional del medicamento es la situación mediante la cual los pacientes reciben los medicamentos apropiados a sus necesidades clínicas, a la dosis necesaria, durante el tiempo adecuado y a un coste accesible.³¹

► Se establece la obligatoriedad de avalar por parte de **un experto** los estudios, datos e informaciones que se presenten.

► Se prevén diferentes procedimientos de tramitación, así el art.29 establece procedimientos simplificados para medicamentos suficientemente conocidos por la Autoridad Sanitaria. Aquí se incluyen los medicamentos conocidos y suficientemente experimentados que pueden tener una tramitación abreviada y también las solicitudes de especialidades de composición e indicaciones similares a otras ya autorizadas. En estos casos puede eximirse de la presentación de estudios farmacológicos, toxicológicos y clínicos o sustituirlos por documentación bibliográfica. Queda pendiente de determinar a qué categorías o tipos de productos

³¹ Organización Mundial de la Salud (OMS) 1985

puede aplicarse este procedimiento de tramitación reducida.

Nos encontramos **frente a un cambio** de filosofía, no tan sólo es necesario que se presenten **estudios** y datos técnicos sino que estos deben tener calidad. Empieza una preocupación evidente para asegurar **que todos los datos que se presentan para el estudio de la especialidad sean fiables.**

Es necesario tener en cuenta que en el momento de la publicación de esta Ley estaba a las puertas la adaptación a la normativa de la Comunidad Europea y por tanto los legisladores ya preparaban el marco legal necesario.

2.2.52 Circular 28/91 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

1 de septiembre 1991.

- Cambio del formato del MODELO 1 (datos administrativos).

El nuevo modelo 1 está basado en el formato existente en la Comunidad Europea y está formado por un dístico y 2 anexos.

- En el dístico constan los datos sobre la especialidad, el titular y las firmas.
- En el anexo 1 los datos registrales entre ellos: distinción entre titular y fabricante e identificación del lugar de fabricación de la especialidad.
- En el anexo 2 datos sobre el fabricante y otros fabricantes.

Adjuntamos una copia de este nuevo documento Modelo 1 **Anexo II.19. 1991**
Nuevo modelo 1 (con anexo)

2.3 Discusión de los acontecimientos de este período

Los primeros años de este período siguen la tónica del final del período anterior es decir muy pocos avances en calidad. La industria farmacéutica era absolutamente dependiente del exterior en cuanto a la producción de materias primas, lo cual comportaba que se destinaran muchos recursos a la adquisición de las mismas. En el año 1947 una Orden Ministerial limitaba el contingente de divisas destinadas a la adquisición de materias primas, probablemente aparte del ahorro de divisas, se pretendía que la industria nacional fuera produciendo dichas materias primas. En esta misma línea se declaraba en 1948 de interés nacional la producción de penicilina por parte de entidades españolas.

- En 1954 se reconoce la necesidad de realizar nuevos controles y estudios para autorizar una especialidad farmacéutica. A pesar de estas buenas intenciones no se publica ninguna normativa hasta 1963. En estos nueve años únicamente cabe destacar, desde el punto de vista de la calidad, que en la Orden de 31 de mayo de 1954 se establece la visita de inspección al laboratorio previa a la autorización del medicamento. Mediante este hecho se reconoce por primera vez de forma oficial, la relación entre la calidad del medicamento y la calidad de las instalaciones en que se fabrica este medicamento.

- En la Ley de las Bases de la Sanidad ya quedó establecido el carácter temporal y revisable de la autorización. En 1954 mediante la Orden de 15 de noviembre se establecen la documentación y requisitos necesarios para la convalidación. De la lectura de esta Orden se podría interpretar que la convalidación comportaría una revisión de la especialidad de forma más o menos extensa, nada más alejado de la realidad; la convalidación se limitó a un mero trámite consistente en la presentación de un impreso, sin ningún dato técnico, y el pago de unas tasas. Esta situación se mantuvo sin cambios durante todo este período, y siguió durante

bastantes años más, con la única salvedad de que en el Decreto 2464/1963 se especifica el tipo de impreso a utilizar. Aún tratándose de un trámite sencillo, parece que los Laboratorios no hicieron demasiado caso a esta disposición a juzgar por las diversas Ordenes posteriores que aparecieron recordando esta obligación. Aún en el año 1965 seguimos encontrando normativas referentes a esta cuestión.

Los Laboratorios no tenían todavía asumido que la reglamentación sanitaria debía cumplirse de inmediato y dentro de los plazos establecidos, quizá en parte debido a que tampoco la Administración Sanitaria tenía suficientes elementos para ejercer un control eficaz.

- Finalmente, en 1963 se publica el Decreto 2464/1963, que es la primera normativa de registro y que además, representa un gran avance en las exigencias de calidad para el registro. Este Decreto se completa tan solo 2 días después con la Orden de 12 de agosto, de forma que entre los dos se concretan muchas exigencias de calidad.

Se puede decir que en este Decreto se introducen cambios tanto en la forma como en el fondo.

- ▶ Se describe con detalle el procedimiento para solicitar el Registro de una Especialidad, y se delimita el papel del Centro Técnico de Farmacobiología en el análisis de muestras del medicamento previo a la autorización.
- ▶ En cuanto a las exigencias de calidad aparece la obligación de declarar la **fórmula completa**, aunque parezca un poco extraño hasta esta fecha la administración podía en algunos casos desconocer la fórmula completa de una especialidad farmacéutica presente en el mercado.

► Se requiere también formalmente la presentación de una **memoria analítica y farmacológica**, detallando su contenido.

► Por otro lado se inician muchos nuevos apartados de calidad, si bien alguno de ellos de forma muy incipiente y con gran falta de concreción por ejemplo, la inclusión de la fecha de caducidad en los envases, aunque sin dejar clara su relación con la estabilidad del medicamento, la conservación de muestras de los lotes, etc.

► Se describe por primera vez como se deben gestionar los diferentes tipos de **cambios y modificaciones de un expediente** de registro autorizado.

► Uno de los aspectos que queda mejor definido es el contenido de **la información que debe constar en los envases**. Establece unos requerimientos obligatorios y el nivel de información requerido se ha mantenido prácticamente hasta la actualidad.

Una vez analizado este Decreto parece que queda bien establecido el contenido técnico de un expediente de registro, pero al examinar documentos utilizados y presentados a la administración en aquellas fechas, se encuentran documentos organizados pero con contenidos realmente pobres aunque probablemente estaban adecuados a los conocimientos.

● Entre 1963 y 1973 no se produce ningún cambio significativo en el contenido de los expedientes de registro. La administración ante el gran acúmulo de trabajo que se le presentaba, optó en diversas ocasiones por limitar el nº de registros por laboratorio. Para ello tuvo que clasificar los expedientes en tres tipos y establecer un tipo que se consideraba prioritario y que quedaba fuera de cualquier limitación.

- En 1970 aparece un Decreto con algunas novedades como la exigencia de aportar **ensayos clínicos para cualquier principio activo nuevo**, o aportar **datos de estabilidad** en la memoria analítica.

En este período aparece también la preocupación por el registro de medicamentos con **asociaciones de principios activos**. De la lectura de la legislación se desprende que la cuestión más importante es exigir la justificación de la asociación, tanto desde el punto de vista farmacológico como clínico, limitando los registros únicamente a los casos en que la asociación reporte un beneficio clínico demostrable. No profundiza en el aspecto analítico de la asociación. El estado de la ciencia en aquel momento no permitía una separación y posterior cuantificación exhaustiva en muchas de las asociaciones. El problema del análisis y la separación y cuantificación de principios activos quedan para años posteriores.

- Entre junio de 1972 y enero de 1973 tuvo lugar un hecho importante para toda la industria farmacéutica. La Dirección General de Sanidad y el Sindicato Nacional de Industrias Químicas, después de un amplio intercambio deciden: “*la celebración de contactos...*”. Tales contactos se ordenaron constituyendo un dialogo de ámbito nacional, las Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos. Se trataron muchos temas y se obtuvieron unas conclusiones resumidas en 38 puntos. Uno de dichos puntos exigía incluso una reforma de la propia Administración para adecuarse a la nueva situación. Se empieza a entrever la necesidad de un acercamiento a las normativas y modelos existentes en la UE. y como punto final el Centro Nacional de Farmacobiología realizó una aportación especial para anunciar cambios en el procedimiento de registro.

El cambio anunciado y explicado en las jornadas se materializó legalmente en el

Decreto 1416/1973 de 10 de mayo que introducía grandes cambios en la tramitación de los expedientes.

► La tramitación del expediente pasa a tener dos fases, la primera fase, después de la revisión de la documentación concluye con una autorización (denominada Conforme Sanitario) para elaborar un primer lote del medicamento en cuestión. La segunda fase comporta el análisis, por parte del Centro Nacional de Farmacobiología, de unidades de este primer lote fabricado. Si el análisis es conforme se produce la inscripción del medicamento en el Registro Farmacéutico emitiéndose la Autorización definitiva.

El motivo de este cambio probablemente deberíamos buscarlo en el interés por parte de la Administración de tener la seguridad que el laboratorio es capaz de fabricar un lote de tamaño superior al galénico antes de que tenga la autorización definitiva. Para este lote se estableció el tamaño de 2500 unidades. En aquel momento no existía todavía la obligación de que las fabricaciones se ajustasen a un tamaño/s de lote autorizados (lote estándar), por tanto, no se debe buscar otro tipo de razones más complicadas.

► Desde el punto de vista de la **calidad** también aparecen **cambios profundos**. Se amplían las exigencias de la memoria farmacológica la cual incrementa su contenido convirtiéndose en la memoria farmacológica, terapéutica y clínica.

Aumentan también los requerimientos de calidad tanto para la especialidad como para los **excipientes**, exigiéndose para estos últimos por primera vez la memoria analítica de los mismos. Para los nuevos excipientes que sean utilizados por primera vez en una especialidad farmacéutica se exigirá documentación idéntica a la de un principio activo. Se empieza a vislumbrar la importancia de los excipientes en la calidad del medicamento.

► Finalmente estos cambios comportan también **cambios en la organización** del expediente que se ajusta a unos “modelos” oficiales diseñados por la Administración. Esta organización es conocida coloquialmente como “Estructura de modelos”. Uno de estos modelos, el modelo 11, pretende ser un resumen de las características del producto, lo cual se puede interpretar como la incorporación de la propuesta de Ficha Técnica al expediente de registro.

La adaptación de los Laboratorios a este nuevo tipo de registro no fue en absoluto fácil. A pesar de las aclaraciones para su cumplimiento publicadas por la Subdirección General de Farmacia y las explicaciones de los miembros de la Administración en diversos foros, los expedientes elaborados presentaron deficiencias durante bastante tiempo. Estas deficiencias se deben atribuir por un lado a la poca concreción de la propia normativa, que dejaba muchos puntos ambiguos que cada laboratorio interpretaba según entendía o le convenía entender y por otro, a que la situación del conocimiento técnico en aquel momento dificultaba el aporte de alguno de los datos solicitados. Este sistema de registro en dos fases se prolongó hasta 1988.

● Durante los años finales de este período, cabe destacar únicamente la aparición, de la Ley 25/90 del medicamento. Esta ley es muy amplia y tendrá un desarrollo posterior, pero desde el punto de vista de avance general cabe subrayar la introducción del **Concepto de Garantía** por asegurar la calidad, eficacia y seguridad y la inclusión de los **avales de un experto** para los estudios, datos e informaciones incluidos en los expedientes. Se inicia un cambio en las responsabilidades: el experto toma sobre sí la responsabilidad de la revisión de la documentación, de manera que al llegar a la Administración queda certificado que ha sido revisada y su contenido es verídico y de calidad. Se abre una tendencia que tendrá un incremento imparable en los años posteriores que se irán comentando en las partes siguientes.

TERCERA PARTE

Evolución del Registro Farmacéutico desde la primera transposición de la normativa Europea hasta la creación de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

3.1 Introducción

La Comunidad Económica Europea, antes de producirse la entrada de España en la misma, ya se había encontrado con el reto de asumir una aproximación entre las diversas legislaciones de los Estados miembros. Esta aproximación no la hizo creando un sistema comunitario común de registro y autorización de las especialidades, sino que optó por el reconocimiento mutuo de los registros y autorizaciones nacionales y la regulación de las condiciones para la autorización y comercialización de los medicamentos, con lo cual los Estados miembros quedaban obligados a adaptar sus disposiciones internas.

Concretamente en el caso de España, existían algunas discrepancias entre la legislación vigente en nuestro país en el momento de la adhesión (1986) y la normativa comunitaria. En una publicación de Farmaindustria de 10 de

noviembre de 1986³² se hace un análisis exhaustivo de ambas legislaciones, de sus concordancias y diferencias especificando a la vez la legislación Española que era necesario adaptar. En la tabla 3.1 se resumen los principales apartados recogidos en esta publicación que tienen relación con el tema objeto de este estudio. Como se puede observar algunas de las diferencias legislativas existentes en 1986 fueron eliminadas en 1988 antes de proceder a la transposición de la normativa europea. Con ello queda bien patente que se estaba preparando la adaptación a Europa.

	<i>España</i>	<i>CEE</i>
Autorización previa a la comercialización	Si (Ley 14/1986)	Si(Directiva 65/65 del Consejo)
Clasificación de las especialidades a efectos de solicitud	Si RD 3152/1977 Excepcional novedad (sin límite) Novedad relativa: (sin límite) No constitutivas de novedad: (máximo 2 por año) Anulado por RD 424/1988	No -Directivas 65/65 y 75/318
Interés preferente para materias primas de fabricación nacional y ayudas estatales para las mismas	Si RD 2948/82	No Directiva 70/50 (Pág. 29)
Examen previo del expediente antes de su presentación	Si. (Examen del Anexo V). circular 35/84 (sobre el cumplimiento del Decreto 3152/1977 al derogarse la clasificación por RD previa debe considerarse anulada dicha obligación)	No
Información sobre el precio de venta al público	Si. decreto 1416/1973	No
Plazos de aprobación	Decreto 1416/73 (195 días)	Directiva 65/65CEE (90días)
Fabricación del primer lote antes de la	Si. Decreto 1416/1973(2500 unidades),(eliminado por R.D.	No

³² Farmaindustria. “La legislación farmacéutica española y el derecho comunitario”. Edición 10-11-87. Gráficas Ave, S.A. (ISBN 84-86570-10-7)

	<i>España</i>	<i>CEE</i>
autorización	424/1988)	
Colorantes	Sin legislación específica. Se aplicaba para formas orales la de alimentos y para formas tópicas la de cosméticos	Si. Directiva 78/25 Anexo
Material de acondicionamiento	Orden 15 de julio 1982	Directiva 65/65 y 83/70
Prospecto obligatorio	Si. Decreto 1416/1973	No .(Pero si se adjunta según directiva 75/319)
Expertos	No	Si. Directiva 75/319
Pruebas	Si. Necesarias para su comprobación en todos los caso	No siempre. Directiva 87/21/CEE se puede no presentarlas en determinados casos (similares, bibliográficas etc.,)
Concesión o denegación de la autorización	Facultativa de la administración según criterios diversos (incluyendo los económicos)	Directiva 75/318/CEE Únicamente denegable por razones técnicas si no cumple los requisitos previstos, relación nocividad/ efecto terapéutico etc.

Tabla 3.1. Comparación legislativa España/CEE. (Origen: Publicación Farmaindustria)

La proximidad de la libre circulación de mercancías, la aplicación de la Patente Europea y todos los cambios que debían aplicarse en 1992 eran motivo de preocupación en todos los ámbitos del sector. Como ejemplo, podemos citar que en 1989, en el transcurso de las X Jornadas Nacionales de la Asociación de Farmacéuticos de la Industria (AEFI) celebradas en Barcelona³³ se presentó una ponencia: “Tema V “El registro de especialidades farmacéuticas. Autoridad

³³ Marschal,V; Pérez Serrano, J; Ariño M^a Rosa. “El registro de especialidades farmacéuticas. Autoridad supranacional o reconocimiento mutuo.” En: El medicamento en la Europa del 92. X Jornadas Nacionales de A.E.F.I. Barcelona 18,19 y 20 de mayo de 1989”. Libro de ponencias. Pág. 181-209.

supranacional o reconocimiento mutuo.”, en el que los ponentes explicaban los tipos de registro vigentes en la U.E: Nacional, Multiestado y Concertación y las propuestas futuras para la nueva reglamentación de registro en la U.E., así como, las legislaciones vigentes en España y Europa. Una de las ponencias expone algunos de los problemas de índole práctica que aparecen en este período y que a modo de ejemplo recogemos a continuación:

- *“En algunos expedientes de registro presentados según el Decreto de 1416/1973, que se encuentran en trámite, la Agencia solicita **documentación complementaria según la normativa vigente en Europa**, por ejemplo la ruta de síntesis del principio activo o la relación de impurezas, que no eran exigibles en España.”*
- *“El Centro Nacional de Farmacobiología expresa verbalmente su preferencia para que se presente **la documentación clínica según la normativa europea** para el formato multiestado, que al no ser vigente aún en España es bastante desconocida en nuestro país.”*

El Tratado de la Unión Europea (TUE), conocido también como “Tratado de Maastricht” se firmó el 7 de febrero de 1992 y con él se creó la Unión Europea (UE.). La Comunidad Económica Europea pasaba a ser la Comunidad Europea y se establecían muchos sistemas de cooperación intergubernamental así como la libre circulación dentro del territorio de la UE.

Este hecho impulsó la adaptación y transposición de la legislación comunitaria, que concretamente con respecto a la normativa de registro no se produjo hasta 1993. Esta adaptación representó un gran cambio en la legislación española y fue necesario que se publicaran varios Decretos para llevar a cabo la transposición al sistema jurídico español de las Directivas comunitarias, a la vez que se derogaban otros que se oponían a dichas Directivas.

Aunque no es objeto estricto de este trabajo, es necesario mencionar la diferencia del sistema de concesión de patentes entre España y la Comunidad Económica Europea, por la influencia que tuvo este hecho en la evolución de la Industria en este período. En España, el Estatuto de la Propiedad Industrial excluía la patentabilidad de los productos químicos, farmacéuticos y alimenticios. El Convenio para la Patente Europea (CPE)³⁴ firmado en Munich el 5 de octubre de 1973 unificó el procedimiento de concesión de patentes en los distintos Estados miembros. Este convenio no excluye la patentabilidad de los productos químicos y farmacéuticos. El CPE entró en vigor en 1977, pero en el caso de España no se aplicó en el momento de firmarse el Tratado de Adhesión, sino que se aplazó su aplicación hasta el 7 de octubre de 1992.

Por diversos motivos debemos entender que el período comprendido entre octubre de 1992 y principios de 1993, representa unas fechas clave en la adaptación de la regulación farmacéutica a la normativa comunitaria. A pesar de que desde 1986 la legislación que se publicaba en España no se oponía a la existente en la Unión Europea, el traspaso de la normativa comunitaria en materia de autorización de especialidades farmacéuticas y consecuentemente la adaptación de la normativa española se produjo mayoritariamente a principios de 1993.

3.2 Resultados

A mediados de 1992 ya se empezó a producir un acercamiento a la nueva legislación que estaba en puertas. Una de las organizaciones que más trabajó para que todos los implicados tuvieran la oportunidad de aprender y conocer la normativa Europea fue la ya citada Asociación Española de Farmacéuticos de la

³⁴ <http://www.epo.org/patents/law/legal-texts/html/epc/1973/e/ma1.html>

Industria, la cual se preocupó de incluir el tema y promover el dialogo en múltiples ocasiones. En junio de 1992 en el marco de las **XIII Jornadas Nacionales de A.E.F.I.** se presentó una ponencia a cargo de Doña. Dolores Sandoval representante de España en el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Comunidad Económica Europea³⁵ en la que expuso, desde su punto de vista de miembro del grupo operativo del citado Comité, los fundamentos del trabajo del mismo consistente en promover y reforzar los cuatro puntos clave de armonización europea.

“Podemos señalar cuatro pilares fundamentales que deben armonizarse para llegar al mutuo reconocimiento:

- I Aspectos administrativos*
- II Resumen de las características del producto*
- III Informes de expertos*
- IV Informes de evaluación”*

Después de explicar los cuatro puntos anteriores, en otro apartado de su ponencia anuncia alguno de los temas técnicos que serian objeto de estudio por parte del Comité de Especialidades Farmacéuticas:

“Grupo de trabajo de Calidad:

- Estabilidad*
- Variaciones*
- Ensayos de impurezas*
- Validación analítica*
- Colaboración P.H.E. y grupo de trabajo de Calidad*

Grupo de trabajo de Eficacia:

- Bioestadística*
- Ansiolíticos*
- Productos antidemencia*
- Sustancias activas quirales*
- Embarazo/Clasificación*
- Biodisponibilidad no sistémica.”*

³⁵ Sandoval, Dolores. *“Perspectivas Comunitarias en la Autorización del Medicamento”*.

En: La industria Farmacéutica de España desde 1992. XIII Jornadas Nacionales de A.E.F.I. Santiago de Compostela 18-20 de Junio de 1992. Libro de ponencias. Pág. 33-39.

Finalmente, no se puede pasar por alto, por lo que se transcriben íntegramente, las conclusiones que la ponente incluyó al final de su intervención, en las que de forma muy lúcida y con muy pocas palabras hace un llamamiento al inicio de un **diálogo de carácter técnico necesario e imprescindible entre la Industria, con sus técnicos, y la Administración, con los suyos**, en favor de la calidad del medicamento.

Conclusiones:

En el momento actual se abre una nueva etapa de preparación para una fase de transición al “Futuro sistema”.

Es especialmente importante promover una participación más activa de los técnicos de la industria farmacéutica a nivel europeo.

Sería necesario crear unos Grupos de Trabajo que estudien los temas actualmente en revisión o en proceso de armonización con el fin de hacer un seguimiento en paralelo y estar en todo momento preparados para emitir los informes necesarios.

Es necesario fomentar a nivel nacional la colaboración y la coordinación entre la industria y las Autoridades nacionales.

En lo referente al objetivo de este trabajo, era necesario traspasar a la legislación española el contenido de diferentes normativas comunitarias, y este paso se hizo mediante el Real Decreto 1564/1992 de 18 de diciembre y, especialmente, el Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo, con la transposición de varias Directivas Comunitarias principalmente las siguientes: 75/318/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxico-farmacológicos y clínicos, en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas; 75/319/CEE relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativa a pruebas químicas, farmacéuticas y biológicas exigibles para autorizar un medicamento, y 89/341/CE modificación de los anexos de la 65/65/CE y 75/318/CE y 75/319/CEE y la 91/356/CEE por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano.

3.2.1 Real Decreto 1564/1992 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 de su fabricación industrial.

Ministerio de Sanidad y Consumo. *(B.O.E 2-febrero-1993).*

- Concepto de Garantía de Calidad.
- Adecuación de las normas de correcta fabricación (NCF) de obligado cumplimiento a las disposiciones comunitarias. Documento de referencia: **Guía de NCF de la Comisión Europea.**
- Los procesos deben adaptarse a las especificaciones de registro.
- La figura de la Persona Cualificada corresponde en España al Director Técnico.

► Podría decirse que este Decreto no afecta directamente a la normativa referente a los requerimientos para registrar una especialidad farmacéutica, sino fuera porque prevé la adaptación de las Normas de Correcta Fabricación (NCF, en inglés GMP) a las vigentes en la UE. Las Normas de Correcta Fabricación ya eran de obligado cumplimiento en España desde la orden de 19 de abril de 1985.

Las visitas periódicas al laboratorio, establecidas por Orden de 31 de mayo de 1954 por la que se dan normas sobre el registro de especialidades farmacéuticas (B.O.E. 11-Junio-1954), convertidas ahora en inspecciones del cumplimiento de NCF, generan un **certificado** del cumplimiento de las mismas que desde este Decreto está adaptado a la regulación Europa y es por tanto válido para toda la UE.

Este hecho es importante ya que refuerza y **regula el vínculo entre la calidad de las instalaciones de fabricación y la calidad de la propia especialidad farmacéutica autorizada**. Más adelante se verá cómo se fortalece todavía más esta relación hasta llegar a ser crítica: si no se puede demostrar que el fabricante o fabricantes elegidos cumplen las NCF se denegará la solicitud de autorización de la especialidad.

Por otra parte, la disposición final tercera prevé que el documento base para la interpretación y aplicación de las normas sea la **Guía de Normas de Correcta fabricación publicadas por la Comisión Europea**³⁶. Este documento lo deben utilizar tanto los laboratorios como los servicios de inspección, lo cual es de gran trascendencia, ya que por primera vez las dos partes implicadas en una inspección deben obligatoriamente basarse en el mismo documento, lo que constituye un gran factor de regulación para los posibles sesgos de interpretación de la normativa que pudieran producirse en una inspección.

Garantía de la calidad: Normas de correcta fabricación

Art. 30.- Responsabilidad de los laboratorios en el cumplimiento de las Normas de correcta fabricación.

1. Los laboratorios velarán por que todas las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con las Normas de correcta fabricación y con la autorización de comercialización de cada medicamento.

2. Para los medicamentos importados de países no pertenecientes a la Comunidad Europea, los importadores se asegurarán de que los medicamentos han sido elaborados por fabricantes debidamente autorizados que se hayan ajustado a Normas de correcta fabricación equivalentes, por lo menos, a las establecidas por la Comunidad Europea.

Disposición final tercera. Interpretación normativa. Para la interpretación de las normas de correcta fabricación recogidas en este Real Decreto, los laboratorios y los servicios de inspección seguirán las directrices publicadas por la Comisión de las Comunidades Europeas en su “Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos”.

³⁶ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

► En este Decreto se pone especial atención en que todas las operaciones de fabricación estén encaminadas a garantizar el cumplimiento de la información que consta en el expediente de registro, es decir, **se deben cumplir las especificaciones autorizadas** y en caso de ser necesario un cambio por motivos tecnológicos o de otra índole, éste debe someterse a la autorización previa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Estas normas a la luz actual parecen obvias, pero en el momento de publicarse este Decreto aún se implementaban cambios sin disponer de autorización y ni tan siquiera haberla solicitado. Pensemos, a título de ejemplo, en las “mejoras” que se realizaban en las técnicas y métodos de análisis que se instauraban y se utilizaban durante años sin solicitar la correspondiente modificación.

Artículo 31. Cumplimiento de las especificaciones autorizadas y actualización.

1. Los laboratorios velarán para que todas las operaciones de elaboración sujetas a una autorización de comercialización se lleven a cabo de conformidad con la información facilitada en la solicitud de autorización sanitaria aprobada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

*2. Periódicamente habrán de revisarse los métodos de elaboración a la luz del progreso científico y técnico. **Siempre que resulte necesaria una modificación del expediente de autorización de la comercialización, la propuesta de modificación se presentará a la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios conforme a lo establecido en la legislación sobre registro de medicamentos.***

► En cuanto a los procesos de fabricación queda definida exactamente la obligación de su **validación**, que ya estaba establecida en las NCF de 1985, y además, establece la necesidad de revalidar después de haber realizado determinados tipos de cambio.

Artículo 36. Producción.

.....

*3. Cualquier **nueva fabricación o modificación importante de un proceso de fabricación deberá ser validada.** Las fases críticas de los procesos de fabricación serán revalidadas periódicamente.*

- Por otro lado se asume la figura europea de Persona Cualificada (QP) como responsable final de la calidad del medicamento.

Mediante la publicación de este Decreto se establece que la Persona Cualificada será el Director Técnico, aunque podrán ser nombrados para este cargo, además de los farmacéuticos, otros titulados superiores si cumplen unos requisitos prefijados. Así pues la responsabilidad final de la elaboración de la documentación para solicitar el registro de una especialidad farmacéutica sigue correspondiendo en España al Director Técnico.

3.2.2 Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo por el que se regula la evaluación, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 2-julio-1993)

- Regulación unitaria de todos los medicamentos de fabricación industrial.
- **Diferentes tipos de procedimientos de registro:** nacional, multiestado y de concertación.
- Autoridad supranacional: Comité de Evaluación de Medicamentos.
- Posibilidad de **solicitudes abreviadas y solicitudes simplificadas.**
- **El fabricante de materia prima puede presentar directamente su dossier a la Autoridad Sanitaria.**
- **Relación contractual entre el fabricante de materia prima y el solicitante de la autorización de fabricación.**
- Contenido del documento de autorización.

- Obligación del titular de mantener el expediente actualizado.
- Obligación de cumplir las Normas y Directrices sobre calidad, seguridad y eficacia.
- **Obligación de suministrar toda la información útil para evaluar el medicamento.**
- Justificación de haber seguido la normativa sobre experimentación animal.
- **Utilización del formato europeo vigente (NTA).**
- Descripción del resumen de las características del producto (ficha técnica).
- **Informes de experto.**
- Obligación de declarar todos los componentes.
- Desarrollo farmacéutico: inclusión y justificación de la sobredosificación.
- **Descripción de impurezas y productos de degradación.**
- Validación del proceso de fabricación.
- Obligación de realizar controles intermedios incluyendo determinación y cuantificación de los principios activos con un límite de $\pm 5\%$.
- Pruebas de estabilidad y determinación del período de validez.
- Descripción y enumeración de los controles a realizar.
- Especificaciones del producto a la liberación y a final de período de validez.
- **Toxicología y farmacocinética de un excipiente que se usa por primera vez en el ámbito farmacéutico.**
- Inclusión de estudios de toxicidad embrionaria y fetal, poder cancerígeno y mutagénesis.
- Farmacodinamia y farmacocinética.
- Actualización del expediente y modificaciones.
- Actualización del expediente para la revalidación quinquenal.

Este Real Decreto era la primera legislación que adaptaba el Registro Farmacéutico a la normativa europea, y comportó muchos cambios a nivel de las exigencias técnicas, pero también de concepto y de procedimiento de trabajo.

Además de las novedades normativas inherentes a la transposición de numerosas Directivas europeas, en este Real Decreto, a diferencia de otros cambios legislativos anteriores, la regulación que se debía asumir no era nueva sino que ya estaba funcionando en otros países dentro de la Unión Europea. Por tanto, otros países al haber pasado el aprendizaje sabían mucho sobre su aplicación y daban por hecho y asumido muchas cuestiones que en España, tanto los Laboratorios como la Administración, empezaban a aprender. Las exigencias estaban establecidas pero faltaba, en general, bastante experiencia para asumir un cambio adaptativo que no se había producido por evolución natural de la legislación española, sino que venía originado e impuesto desde otros países con diferentes criterios y formas de proceder, y en las que España no había tenido participación directa en su elaboración y consenso. No hace falta añadir nada más para comprender que la adaptación tuvo dificultades.

El Decreto comportaba la transposición y adaptación de la regulación comunitaria para todos los medicamentos de fabricación industrial siguiendo las disposiciones de la Directiva del Consejo (89/341/CEE) de 3 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, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas. En su conjunto este Real Decreto transpone las siguientes directivas comunitarias:

- Directiva 92/26/CEE de 31 de marzo (ref. [DOUE-L-1992-80564](#))
- Directiva 91/507/CEE de 19 de julio (ref. [DOUE-L-1991-81337](#)) modifica el anexo de 75/318/CEE
- Directiva 89/341/CEE de 3 de mayo (ref. [DOUE-L-1989-80487](#)) modifica 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE
- Recomendación del Consejo 87/176/CEE de 16 de marzo de 1987

- Directiva 87/22/CEE de 22 de diciembre de 1986 (ref. [DOUE-L-1987-80022](#))
- Directiva 87/21/CEE de 22 de diciembre de 1986 (ref. [DOUE-L-1987-80219](#)) modifica 65/65/CEE
- Directiva 87/19/CEE de 22 de diciembre de 1986 (ref. [DOUE-L-1987-80019](#)) modifica 75/318/CEE
- Recomendación del Consejo 83/571/CEE de 26 de octubre de 1983
- Directiva 83/570/CEE de 26 de octubre (ref. [DOUE-L-1983-80512](#)) modifica 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE
- Directiva 81/464/CEE de 24 de junio (ref. [DOUE-L-1981-80240](#)) modifica 78/25/CEE
- Directiva 78/420/CEE de 2 de mayo (ref. [DOUE-L-1978-80111](#)) modifica 75/319/CEE
- Directiva 78/25/CEE de 12 de diciembre de 1977 (ref. [DOUE-L-1977-8001](#))
- Directiva 75/319/CEE de 20 de mayo (ref. [DOUE-L-1975-80120](#))
- Directiva 75/318/CEE de 20 de mayo (ref. [DOUE-L-1975-80119](#))
- Directiva 65/65/CEE de 26 de enero (ref. [DOUE-L-1965-60003](#))

► La Directiva 89/345/CEE en su artículo primero establecía la sustitución del término especialidad farmacéutica por medicamento.

Directiva 89/345/CE

Art.1.-La Directiva 65/65/CEE queda modificada de la forma siguiente

1. En el título, así como en el preámbulo y en los capítulos II a V, cualquier referencia a «especialidades farmacéuticas» se sustituirá por «medicamentos».

En este punto este Decreto no se adapta a la Directiva y por tanto sigue aceptando explícitamente las definiciones de especialidad farmacéutica y medicamento tal como estaban definidas en la ya citada Ley 25/90 “del medicamento”.

Artículo 1. Definiciones

1- a los efectos de este Real Decreto se aplican las definiciones de la Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamento.

► Aparecen en la legislación española **2 nuevos tipos de registro: el "multiestado" y el de "concertación".** El **multiestado** es “el instaurado por la Comunidad Europea para promover el reconocimiento de las autorizaciones de comercialización de medicamentos, concedidas por un Estado miembro según las estrictas normas de evaluación realizada por el primer Estado”. El procedimiento de **concertación** es “el establecido por la Comunidad europea aplicable a

medicamentos de alta tecnología, en especial los obtenidos por procedimientos biotecnológicos”.

► El órgano establecido por la Comunidad Europea para intervenir en los procedimientos comunitarios de autorización de medicamentos es el **Comité de Especialidades Farmacéuticas**. Es importante destacar que este Comité es la primera autoridad a nivel Europeo con capacidad de intervenir en los registros (a excepción de los estrictamente nacionales), lo cual favorece una unidad de criterios. Como se verá a continuación el papel del Comité de Especialidades Farmacéuticas es distinto en el procedimiento multiestado y en el de concertación. En el multiestado su intervención queda reservada para el caso en que alguna de las Autoridades Nacionales de los países deniegue la autorización en su país en cuyo caso el Comité revisará el informe de evaluación del País ponente y emitirá dictamen.

En el procedimiento de concertación es el Comité de Especialidades Farmacéuticas quien directamente evalúa la solicitud en base al expediente del País ponente contando con los informes de los países co-ponentes.

En el capítulo VII los artículos 50 al 58 están dedicados a describir estos tipos de procedimientos. Se transcriben a continuación dichos artículos de forma completa para la correcta interpretación de los dos tipos de procedimiento, así como figuras esquemáticas de los mismos.

► **Procedimiento multiestado**

Art. 50. Mutuo reconocimiento de autorizaciones españolas en el procedimiento multiestado.

Cuando el titular de una autorización de una especialidad obtenida en España desee ampliar dicha autorización al menos a dos Estados miembros de la Comunidad Europea,

informará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y le transmitirá las actualizaciones del expediente original que pretenda presentar acompañadas de los preceptivos informes de experto, indicando los países en los que se pretende produzca efectos la solicitud multiestado. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios remitirá copia del informe de evaluación actualizado a los Estados miembros destinatarios de la solicitud.

En caso de oposición, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios remitirá copia del informe de evaluación al Comité de Especialidades Farmacéuticas.

Art. 51. España como Estado destinatario en una solicitud de mutuo reconocimiento por el procedimiento multiestado.

1. Cuando España sea destinataria de una solicitud de mutuo reconocimiento por el procedimiento multiestado, la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos emitirá su informe teniendo debidamente en cuenta el informe de evaluación, actualizado, emitido por el Estado autorizante.

2. Si existieran motivos para no conceder la autorización, una vez agotados los medios ordinarios de cooperación con el primer autorizante, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios presentará las objeciones motivadas al Comité de Especialidades Farmacéuticas.

3. Recibido el dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas, sin más trámite que la audiencia al interesado, se formulará propuesta de resolución que será adoptada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios en el plazo de sesenta días desde la recepción del dictamen. Esta resolución habrá de ser notificada al Comité de Especialidades Farmacéuticas.

Artículo 57. Solicitudes de interés comunitario.

Cuando la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos considere que una solicitud de autorización es de interés comunitario, someterá la cuestión al Comité de Especialidades Farmacéuticas, a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recibido el dictamen del Comité, se procederá conforme establece el apartado 3 del artículo 51.

Artículo 58. Mutuo reconocimiento de las evaluaciones.

1. Se reconoce validez a la evaluación de especialidades farmacéuticas practicada conforme a las normas comunitarias.

2. Cuando un solicitante presente una solicitud para el procedimiento de autorización nacional de una especialidad farmacéutica ya autorizada en otro Estado miembro de la Comunidad Europea, se podrá solicitar del Estado que concedió la primera autorización el informe de evaluación actualizado. Esta solicitud interrumpirá el plazo de la tramitación hasta que se reciba el citado informe.

3. Una vez hechas las comprobaciones que se consideren necesarias, la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos emitirá informe reconociendo validez a la evaluación practicada por el primer Estado miembro.

4. Si la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos considerara que existen motivos que impiden el reconocimiento, y una vez agotados los medios de cooperación con el primer autorizante, remitirá la cuestión al Comité de Especialidades Farmacéuticas a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

para que emita dictamen. Esta solicitud interrumpirá el cómputo del plazo hasta que se reciba el dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas.

5. Recibido dicho dictamen, se formulará propuesta de resolución, previa audiencia del interesado y seguirá la tramitación ordinaria.

En la figura 3.1 se presenta un esquema del procedimiento y los organismos que intervienen en este procedimiento.

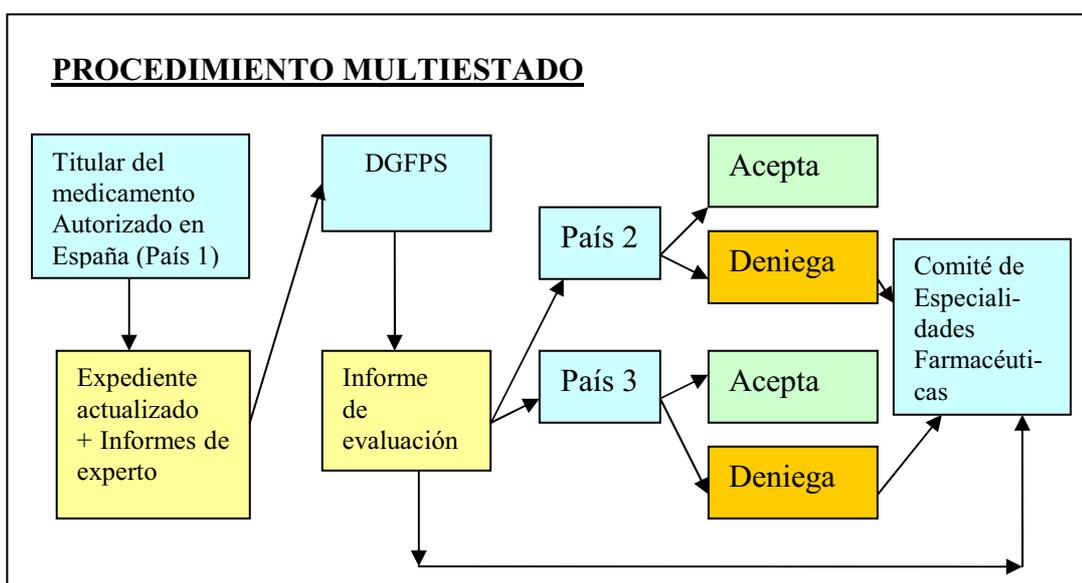


Figura 3.1 Tramitación por procedimiento multiestado según R.D 767/1993.

(Elaboración propia).

► **Procedimiento de concertación**

Art. 52. Participación en el procedimiento de concertación.

Cuando el Estado español sea destinatario de un procedimiento de concertación y no actúe como ponente, resolverá, una vez emitido el informe del Comité de Especialidades Farmacéuticas, de acuerdo con la forma prevista en el apartado 3 del artículo anterior, siendo en este caso el plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen.

Artículo 53. Participación del Estado español como ponente en el procedimiento de concertación.

1. Cuando la solicitud de autorización se refiera a un medicamento de los incluidos en la lista A del anexo I, y el Estado español actúe como ponente, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios se asegurará de que el interesado remite al Comité de Especialidades Farmacéuticas copia del expediente completo y actualizado de la solicitud de autorización, y a los miembros del Comité un resumen del expediente que incluya el resumen de las características del producto y los informes de experto.

Durante la evaluación se seguirá el procedimiento ordinario, pero se realizará en cooperación con aquellos Estados miembros que hayan sido designados como componentes, emitiendo en colaboración con ellos el informe de evaluación, que se notificará al resto de los países destinatarios.

La Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos pondrá los medios adecuados para aprobar su informe de modo que el Comité de Especialidades Farmacéuticas pueda emitir su dictamen treinta días antes de que expire el plazo al que se refiere el artículo 16.

2. Emitido el dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas se seguirán los trámites establecidos en el apartado 3 del artículo 51, siendo en este caso el plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen.

Artículo 54. Notificación al Comité de Especialidades Farmacéuticas.

Cuando la solicitud no se someta al procedimiento de concertación por el motivo al que alude el artículo 3, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios notificará al Comité de Especialidades Farmacéuticas la solicitud presentada conforme a lo establecido en el apartado 2 del artículo 7, junto con la propuesta de ficha técnica.

El titular de una autorización concedida según este artículo informará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de cualquier solicitud que presente dentro de los cinco años siguientes, directamente o con su consentimiento, en cualquier otro Estado miembro de la Comunidad Europea, siempre que tenga por objeto un producto que contenga la misma sustancia medicinal obtenida por medio del mismo procedimiento de síntesis y se someterá el asunto al Comité de Especialidades Farmacéuticas para que emita el correspondiente dictamen.

Artículo 55. Procedimiento de concertación para los medicamentos de alta tecnología.

1. Cuando, a petición del interesado, la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos considere que la especialidad se encuentra incluida en la lista B del anexo I de este Real Decreto, someterá la cuestión al Comité de Especialidades Farmacéuticas a través de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. En caso de que el Comité de Especialidades Farmacéuticas considere que la solicitud no está incluida dentro del ámbito del procedimiento de concertación, se seguirán los trámites previstos en los artículos 17 y siguientes.

2. La consulta al Comité de Especialidades Farmacéuticas interrumpirá el cómputo del plazo que no se reanudará hasta que se haya recibido la opinión de dicho Comité

3. Cuando el Comité de Especialidades Farmacéuticas admita la solicitud al procedimiento de concertación y una vez emitido su dictamen, se procederá conforme al apartado 3 del artículo 51, siendo en este caso el plazo de treinta días a partir de la recepción del dictamen.

Artículo 56. Suspensión o retirada de la autorización de medicamentos autorizados por el procedimiento de concertación.

Antes de acordar la retirada o suspensión de un medicamento autorizado conforme al procedimiento de concertación, será preciso solicitar dictamen al Comité de Especialidades Farmacéuticas.

No obstante lo establecido en el párrafo anterior, en casos de urgencia, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá acordar la suspensión preventiva de

la autorización hasta que se haya resuelto lo conveniente, una vez recibido el dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas.

En la figura 3.2 se presenta un esquema y los organismos que intervienen en el procedimiento de concertación tal como queda establecido en este Real Decreto.

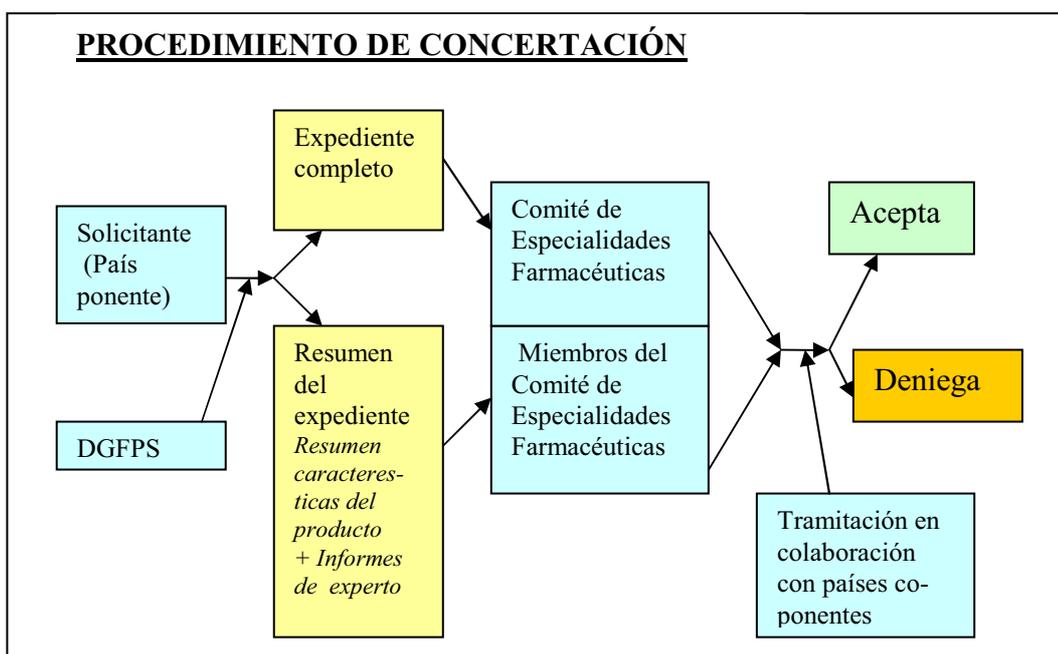


Figura 3.2 Tramitación por procedimiento de concertación según R.D 767/1993. (Elaboración propia).

► Finalmente como anexo a este Real Decreto se incluye un listado de medicamentos que obligatoriamente deben tramitarse por el procedimiento comunitario de concertación.

Anexo I

Listado de medicamentos sometidos al procedimiento comunitario de concertación

A. Medicamentos obtenidos a partir de los procedimientos biotecnológicos siguientes:

- 1. Tecnología del ADN recombinante.*
- 2. Expresión controlada de genes que codifican proteínas biológicamente activas en procariontes o eucariontes, incluidas las células transformadas de mamíferos.*
- 3. Métodos basados en hibridomas y anticuerpos monoclonales.*

B. Otros medicamentos de alta tecnología:

- 1. Otros procedimientos biotecnológicos que constituyan una innovación de importancia en opinión de la autoridad competente.*
- 2. Medicamentos cuyo nuevo modo de administración constituye, en opinión de la autoridad competente, una innovación importante.*
- 3. Medicamentos que contengan una sustancia nueva o para una indicación totalmente nueva que, en opinión de la autoridad competente, presente un interés importante en el plano terapéutico.*
- 4. Medicamentos nuevos a base de radioisótopos que, en opinión de la autoridad competente, presenten un interés importante en el plano terapéutico.*
- 5. Medicamentos cuya fabricación se base en procedimientos que, en opinión de la autoridad competente, presente un avance técnico importante como, por ejemplo, la electroforesis bidimensional en microgravedad.*

La presentación de los registros a nivel Europeo tanto por la vía del procedimiento de concertación, como sobre todo por el multiestado supuso un gran reto para los laboratorios pero fundamentalmente para la Administración Sanitaria.

Los Laboratorios en cierta forma podían optar o no por elevar sus expedientes a nivel Europeo, pero la Administración se vio obligada a realizar un esfuerzo muy importante de modificación de su forma de proceder, para adaptarse a los estándares y métodos de trabajo establecidos en la Unión Europea. Los foros eran otros y los criterios en ocasiones distintos.

► El Decreto contempla la posibilidad de presentación de **solicitudes abreviadas** en los siguientes casos y con las siguientes condiciones:

- a)- Cuando el solicitante de autorización de un **medicamento esencialmente similar** a otro ya autorizado **puede referir unas partes de su expediente de solicitud, con el consentimiento expreso del titular de la autorización,** al expediente original. El titular del expediente original debe proporcionar al solicitante las partes citadas para que el solicitante asuma la responsabilidad

sobre la solicitud. Parece que no sería necesario presentar físicamente las partes objeto de referencia, no obstante muchos laboratorios preferían adjuntarlas para que el expediente quedara físicamente completo, puesto que podría darse la circunstancia que en un futuro se anulara o modificara el expediente original y la documentación que incluye la referencia quedara comprometida. No era la situación habitual ya que normalmente este tipo de proceder se da en el caso de las licencias y si el licenciador anula el expediente original requiere a sus licenciados la anulación de los expedientes relacionados.

b)- Cuando se trate de **sustancias medicinales ya conocidas y suficientemente estudiadas**, la documentación toxicológica, farmacológica o clínica puede ser sustituida por las referencias bibliográficas.

c)- Se establece también en este R.D. la posibilidad de presentar **solicitudes abreviadas para medicamentos que se demuestren similares a un medicamento autorizado** en la UE 6 años antes (10 para los autorizados por procedimiento de concertación) y se **demuestre que el medicamento es esencialmente similar**. El Decreto no especifica exactamente en que debe consistir esta demostración, sino que indica que la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios establecerá los requisitos que se deberán cumplir.

Este tipo de solicitud constituía una novedad y la realidad es que ni los laboratorios ni las Autoridades Sanitarias sabían exactamente como se debía de proceder ni cuales eran los requerimientos. De hecho los estudios de bioequivalencia se empezaron a exigir en Estados Unidos en 1977, aunque

anteriormente ya en el Decreto de 1973 se hablaba de introducir la biodisponibilidad siempre que fuera posible.

Dado que no se publicaron notas aclaratorias ni explicativas para entender la aplicación de este Decreto nos debemos remitir a la normativa de aplicación Europea³⁷ En ella se especifica **lo que se entiende por esencialmente similar** a efectos de la aplicación de esta normativa.

A los fines de esta disposición, se considerará que una especialidad farmacéutica determinada es fundamentalmente similar a otra si tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a principios activos, si la forma farmacéutica es la misma y, en caso necesario, si se ha demostrado la bioequivalencia con el primer producto mediante los adecuados estudios de biodisponibilidad, con arreglo a los principios establecidos en el Anexo X de la Recomendación del Consejo 87/176/CEE de 9.2.1987 (véase también el apartado 5 del Capítulo II A de la Parte III del Anexo de la Directiva modificada 75/318/CEE). Estos factores deberían tratarse ampliamente en los correspondientes informes periciales,

En los tres casos citados debe presentarse la documentación química, farmacéutica y biológica completa.

► También según este Real Decreto se pueden presentar **solicitudes simplificadas** en las que no se adjunta la documentación correspondiente a la materia prima, sino que se hace referencia a la documentación presentada por el fabricante de ésta a las Autoridades Sanitarias.

Artículo 13. Solicitud simplificada carente de documentación referida a la materia prima.

En las condiciones que establezca el Ministerio de Sanidad y Consumo, podrá autorizarse la presentación de solicitudes en las que los datos relativos al método de

³⁷ (Notice to Applicants Volumen II -1990)" Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1989,ISBN 92-825-9501-3.Nº de catálogo: CB-55-89-293-ES-C . <http://bookshop.europa.eu> (catalogue number CB-55-89-293-ES-C)

*fabricación, al control de calidad durante la fabricación y a la validación del proceso de las **materias primas se remitan a la documentación presentada directamente por el fabricante de la materia prima. En estos casos el solicitante ha de recibir, al menos, la información necesaria para encontrarse en condiciones de certificar la conformidad de cada lote con las especificaciones autorizadas.***

Las relaciones entre el solicitante y el fabricante de la materia prima constarán por escrito, aplicándose las normas previstas para la fabricación por contrato. El fabricante de la materia prima se comprometerá expresamente a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin el consentimiento del solicitante. Dichas modificaciones requerirán autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

De conformidad con el artículo 14 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, la responsabilidad del fabricante de materias primas no excluye, en ningún caso, la plena responsabilidad del titular de la autorización.

Al analizar detenidamente este artículo aparecen unos puntos muy novedosos en nuestra legislación y que han afectado a la calidad de la materia prima hasta el momento actual..

- En primer lugar **el fabricante de la materia prima** puede presentar directamente a la Autoridad Sanitaria la **documentación de calidad** referida a la misma, consistente en el método de síntesis, la fabricación, el control de calidad durante la fabricación y la validación del proceso
- El fabricante de la materia prima debe suministrar al solicitante de la autorización de comercialización únicamente los datos necesarios para que al recibir los lotes para fabricación pueda analizarlos, normalmente. Esto incluye las especificaciones y los métodos de análisis.
- El método de fabricación de estas materias primas queda en la parte cerrada del dossier presentado a las Autoridades Sanitarias y sólo estas conocen su contenido.

- El solicitante de la autorización de comercialización de un medicamento ya no necesita incluir en su expediente esta documentación de la materia prima sino únicamente hacer **referencia al dossier presentado por el fabricante.**
- Este Decreto establece también que el fabricante de materia prima y el solicitante deben tener una **relación contractual**, y el fabricante no debe modificar el método de fabricación o las especificaciones sin haber informado y tener el consentimiento del titular de la autorización del medicamento.

No se puede olvidar que existía una cierta confusión por parte de los laboratorios entre **los fabricantes y los distribuidores** que suministraban el producto. En muchas ocasiones el distribuidor adquiría una materia prima a diferentes fabricantes e incluso traspasaba los resultados analíticos a un boletín propio del distribuidor en el que no quedaba reflejado el nombre del fabricante. Por tanto el solicitante de la autorización de comercialización desconocía el origen de dicha materia prima y en consecuencia el laboratorio tomaba como origen de la materia prima el distribuidor.

De hecho, con la publicación de este Decreto no se solucionó el problema de inmediato, pues para los laboratorios no fue fácil que los distribuidores comunicaran el origen de la materia prima y únicamente en base a la insistencia continuada y ante la necesidad de atender los requerimientos de las Autoridades Sanitarias se consiguió que en los expedientes de registro constaran **los verdaderos fabricantes de los principios activos.**

► Asimismo queda explícitamente establecida la responsabilidad última del titular de la autorización, con respecto a la calidad de las materias primas utilizadas.

De conformidad con el artículo 14 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, la responsabilidad del fabricante de materias primas no excluye, en ningún caso, la plena responsabilidad del titular de la autorización.

► Por último, en cuanto a solicitudes de autorización, se establece que si se solicitan **asociaciones a dosis fijas** de dos o más medicamentos, se deben presentar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas de la asociación aunque se trate de sustancias conocidas. Esta disposición produjo como resultado que el número de asociaciones presentadas disminuyera, ya que el solicitante si no tenía gran interés en la asociación desistía ante la necesidad de realizar unas pruebas costosas.

Las asociaciones que se fueron solicitando a partir de esta normativa respondían ya a otro tipo de consideraciones, como el buscar una sinergia medicamentosa o bien unificar en una sola toma una combinación de dos o más medicamentos necesarios para el tratamiento de una determinada patología, lo cual justificaba la realización de los estudios necesarios.

► Se establece el **contenido del documento de autorización** que debe contener como mínimo la información siguiente:

Artículo 24. Contenido de la autorización de comercialización.

1. En el documento de autorización deberán figurar, al menos, los siguientes datos:

- a) Denominación de la especialidad.*
- b) Número de registro.*
- c) Composición cuantitativa y cualitativa completa.*
- d) Forma farmacéutica.*
- e) Grupo terapéutico.*
- f) Formatos autorizados con sus respectivos Códigos Nacionales.*

- g) *En su caso, precios autorizados.*
- h) *Inclusión y modalidad, en su caso, o exclusión de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social, con cargo a ésta o a fondos estatales afectos a la sanidad, conforme a lo establecido en el artículo 94 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y disposiciones que lo desarrollan.*
- i) *Condiciones de conservación y caducidad.*
- j) *Condiciones de dispensación.*
- k) *Nombre y dirección del titular de la autorización.*
- l) *Nombre y dirección del fabricante, en su caso.*
- m) *Nombre y dirección del comercializador, en su caso.*

2. *A esta autorización habrá que acompañar preceptivamente los textos y demás características de la ficha técnica, prospecto y etiquetado.*

Un ejemplo de un documento de autorización de una especialidad farmacéutica tramitada según este Real Decreto se adjunta en el **Anexo III.1. Autorización según RD 767/1993 (año 1998)**

La autorización se otorga con una validez temporal por 5 años, dejando bien establecido que el acto de la revalidación quinquenal puede, en caso necesario, comportar una reevaluación del expediente actualizado conforme a los avances técnicos y científicos.

► Es de particular interés en el contexto de la calidad del medicamento, el contenido del artículo 26 que establece la **obligación del titular de la autorización de mantener el expediente actualizado conforme al estado de la ciencia.**

Artículo 26. Conservación del expediente.

El titular de la autorización de una especialidad farmacéutica deberá mantener actualizado el expediente aportado para obtener aquella, incorporando al mismo cuantos datos, informes o modificaciones tecnológicas impongan los avances de la ciencia y los procedimientos de correcta fabricación y control.

Artículo 36. Obligación de actualizar el expediente y el procedimiento de fabricación.

1. *Conforme establece el artículo 26, el titular de una autorización deberá actualizar el expediente con arreglo al estado de la ciencia y de la técnica.*

2. *En particular, el titular de la autorización deberá tener en cuenta, con relación a los métodos de control, los avances de la técnica y el progreso de la ciencia e introducir las modificaciones necesarias para que la especialidad sea controlada según métodos*

científicos generalmente aceptados. Estas modificaciones habrán de ser aprobadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La no actualización del expediente podrá ser causa de suspensión o revocación de la autorización, previa instrucción del procedimiento con audiencia del interesado.

Este punto fue uno de los más difíciles de cumplir por parte de los laboratorios por diversas razones, en general en muchos laboratorios existían expedientes de registro antiguos que no se habían actualizado nunca y seguían con unos métodos de fabricación y control totalmente obsoletos. En el mejor de los casos los métodos se habían mejorado pero no se había realizado la correspondiente modificación del expediente de registro y en otros todo estaba por hacer. Por otra parte este hecho situaba a España en una posición difícil frente a la Comunidad Europea ya que algunos medicamentos del mercado no estaban soportados por un expediente mínimamente actualizado. Más adelante se verá en la disposición transitoria segunda la forma en que la Administración decidió poner solución al problema.

► En el Anexo II de este Decreto se detalla de forma pormenorizada la **estructura del expediente de registro** y las exigencias de calidad para cada uno de los apartados.

En este anexo se encuentran tres puntos generales a cumplir por los solicitantes que afectan en gran manera a la calidad global del dossier y en último término del medicamento.

- En primer lugar la obligación expresa de cumplir para la elaboración del expediente de registro **toda la normativa europea vigente sobre calidad, seguridad y eficacia**. De forma explícita se obliga a los solicitantes de una autorización de comercialización a presentar un expediente bien elaborado y para el que se hayan tenido en cuenta todas las Directrices comunitarias

contenidas en el volumen III de las normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea.

*ANEXO II- Introducción.-Al confeccionar el expediente para la solicitud de autorización sanitaria, los solicitantes deberán tener en cuenta **las directrices comunitarias sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos** publicadas en el volumen III de las normas sobre medicamentos de uso humano en la Comunidad Europea y en sus suplementos, directrices sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano.³⁸*

- Otro punto es la obligación de **suministrar toda la información** de que se disponga que sea útil para la evaluación del medicamento, **sea cuál sea**, especialmente en lo que hace referencia a ensayos clínicos incluso las pruebas o ensayos no acabados o abandonados.

Esta obligación conlleva indirectamente que el laboratorio antes de iniciar estudios y ensayos los plantee cuidadosamente a fin de evitar ensayos fallidos por falta de calidad en los mismos, y que según lo establecido en esta legislación también está obligado a presentar.

*ANEXO II- Introducción.-En la solicitud deberá **incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento, tanto si resulta favorable al producto como si no**. En particular, se proporcionarán todos los datos pertinentes sobre toda prueba o ensayo, farmacológico o clínico, incompleto o abandonado en relación con el medicamento. Por otra parte, a fin de hacer un seguimiento de la evaluación de riesgos y beneficios después de haberse concedido la autorización sanitaria, deberán enviarse a las autoridades competentes todas las modificaciones que se hayan producido en los datos del expediente, toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los informes de farmacovigilancia.
Habrá de acreditarse que en la experimentación animal se han observado las disposiciones legales.*

³⁸ (Volumen III Guidelines on the quality,safety and efficacy of medicinal products for human use)-1990)" Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, ,ISBN 92-825-9617-6.Nº de catálogo: CB-55-89-843-ES-C . <http://bookshop.europa.eu> (catalogue number CB-55-89-843-ES-C)

- Finalmente se refiere a la **organización de los datos y la presentación del dossier** de registro que cambia profundamente.

ANEXO II. Introducción.-Los datos y documentos que acompañan a las solicitudes de autorización sanitaria, de conformidad con el artículo 7 de este Real Decreto, se presentarán en cuatro partes, respetando los requisitos que se exponen en el presente anexo y teniendo en cuenta las directrices publicadas por la Comisión de las Comunidades Europeas en el volumen II (<Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea>), de las normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea.

- ▶ La documentación **se estructura en un nuevo formato** vigente en la Unión Europea y recogido en la legislación europea correspondiente³⁹.

Los expedientes elaborados en el formato establecido en este R.D. se conocen como formato NTA (Notice to Applicants), por el hecho de corresponder a la normativa europea mencionada. De una forma coloquial se conocen también como expedientes de formato "**en partes**" debido a su estructura.

Las normas para la presentación del expediente, siguiendo lo dispuesto en la Directiva se encuentran recogidas en las publicaciones de la Comisión Europea "The rules governing medicinal products in the European Union" dicha normativa Europea comprende diferentes volúmenes. Los volúmenes 1 y 5 recogen la legislación europea para medicamentos de uso humano y veterinario respectivamente. Los otros volúmenes contienen las Directrices relacionadas con esta legislación.

³⁹ Directiva 91/507/CEE, de 19 de Julio (DOUE-L-1991-81337.- modifica el anexo de 75/318/CEE.

El volumen 2 "Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los estados miembros de la Comunidad Europea (Notice to Applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use)", es un conjunto de Directrices relacionadas con los procedimientos regulatorios. Fue publicado por primera vez en 1986 y se ha ido actualizando. La edición de 1989 (1990 para la versión en español)⁴⁰ es la que estaba vigente en el momento de publicarse este Real Decreto.

La documentación se estructura en 4 partes

PRIMERA PARTE: Resumen del Expediente

SEGUNDA PARTE: Pruebas Químicas, Farmacéuticas y Biológicas

TERCERA PARTE: Pruebas Toxicológicas y Farmacológicas

CUARTA PARTE: Documentación Clínica

PRIMERA PARTE - RESUMEN DEL EXPEDIENTE

- Datos administrativos
- Resumen de las características del producto.
- Informes de expertos.

Esta parte adquiere mucha importancia ya que los **datos administrativos y el resumen de las características del producto quedarán reflejados en el documento de autorización de la especialidad.**

⁴⁰ (Notice to Applicants Volumen II -1990)" Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1989, ISBN 92-825-9501-3.Nº de catálogo: CB-55-89-293-ES-C . <http://bookshop.europa.eu> (catalogue number CB-55-89-293-ES-

A. Datos administrativos

Los datos administrativos son más completos y recogen por primera vez datos importantes del dossier, como los lugares y las compañías fabricantes de principio activo y de producto acabado, los responsables de la liberación del lote etc.

I. Datos referidos al solicitante de la autorización:

- 1. Nombre o razón social.*
- 2. Domicilio o sede social.*
- 3. Director técnico del solicitante.*

II. Datos referidos a la especialidad farmacéutica:

- 1. Denominación de la especialidad farmacéutica.*
- 2. Composición cualitativa y cuantitativa.*
- 3. Forma farmacéutica.*
- 4. Contenido de los envases propuestos.*
- 5. Grupo terapéutico solicitado.*
- 6. Vía de administración.*
- 7. Plazo de caducidad y condiciones de conservación.*
- 8. Condiciones de dispensación.*

III. Datos referidos a las sustancias medicinales:

- 1. Nombre o razón social del fabricante.*
- 2. Domicilio o sede social del fabricante.*

IV. Datos referidos a la fabricación y control de la especialidad farmacéutica, en los casos especiales en que proceda:

- 1. Nombre o razón social del laboratorio fabricante.*
- 2. Domicilio o sede social del laboratorio fabricante.*
- 3. Nombre del director técnico.*
- 4. Además:*
 - a) Nombre o razón social, domicilio o sede social y director técnico de otros fabricantes, si los hubiera.*
 - b) Nombre o razón social, domicilio o sede social y director técnico del laboratorio importador, si difiere del titular.*

V. Datos referidos a la comercialización de la especialidad farmacéutica, en los casos especiales en que proceda:

- 1. Nombre o razón social del laboratorio que va a comercializar la especialidad (si difiere del titular o del fabricante) y documento acreditativo de su autorización sanitaria.*
- 2. Domicilio o sede social.*
- 3. Nombre del director técnico.*

VI. Autorizaciones de fabricación:

Documento acreditativo de que el o los fabricantes están autorizados por las autoridades sanitarias del país donde estuviera establecido y, si procede, copia del contrato de fabricación.

VII. Situación del registro de la especialidad farmacéutica en otros países:

- 1. Certificados de las autorizaciones del medicamento obtenidas en otros países, así como copias de todos los resúmenes de las características del producto (ficha técnica) aprobados por los Estados miembros de la Comunidad Europea, y aquellas otras pendientes de resolución.*

► Como novedades que se aportan en este apartado dedicado a los datos administrativos debemos citar el apartado III referido a los principios activos, ya que **es la primera vez que se exige declarar el nombre y dirección del fabricante del principio activo.**

Ya se ha comentado la dificultad que representó en un determinado momento la identificación correcta del fabricante. La inclusión del fabricante de materia prima tiene una trascendencia capital para la calidad del medicamento, ya que el hecho de declarar el fabricante del principio activo implica que queda cerrada la posibilidad por parte del fabricante o titular de la especialidad de comprar el principio activo a subasta es decir, al proveedor que en cada momento ofrece el mejor precio, con el peligro real de que al ir cambiando de proveedor cambie alguna de las características de dicho principio activo. Estas características, que pueden tener influencia en la calidad final del medicamento, y que hoy son conocidas, no se identificaban, no se buscaban y por tanto no se encontraban.

► El apartado IV también debe ser tenido en cuenta ya que **por primera vez se solicita un documento de certificación:** el documento acreditativo de que el o los fabricantes están autorizados por las autoridades sanitarias del país donde estuviera establecido y, si procede, copia del contrato de fabricación. Se inicia una **nueva forma de proceder** en las que algunos requerimientos quedarán cumplimentados por el aporte de alguna o algunas certificaciones oficiales, esa situación irá en aumento y la inclusión de compromisos y certificaciones se convertirá en el futuro en una práctica cada vez más habitual.

B. Resumen de las características del producto

El resumen de las características del producto o ficha técnica, como se conoce en España, debe presentar una estructura definida establecida en el anexo III de este

Real Decreto. Los datos recogidos en este documento tienen que corresponder al contenido del registro que una vez autorizado, es el documento de referencia para toda la información que se deba suministrar sobre el producto (publicidad, información al médico etc.). También es la base para la elaboración del prospecto de información al usuario. Especialmente importante para cualquier información posterior es el punto 4, datos clínicos, que es el que más afecta a la utilización del medicamento.

I-propuesta de resumen de las características del producto

II- bocetos o maquetas del embalaje exterior y especificaciones de los tipos de envase

ANEXO III-Contenido de la ficha técnica

- 1. Nombre del medicamento.*
- 2. Composición cualitativa y cuantitativa.*
- 3. Forma farmacéutica.*
- 4. Datos clínicos:*
 - a) Indicaciones terapéuticas.*
 - b) Posología y forma de administración.*
 - c) Contraindicaciones.*
 - d) Advertencias y precauciones especiales de empleo.*
 - e) Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.*
 - f) Embarazo y lactancia.*
 - g) Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.*
 - h) Reacciones adversas.*
 - i) Sobredosificación.*
- 5. Propiedades farmacológicas:*
 - a) Propiedades farmacodinámicas.*
 - b) Propiedades farmacocinéticas.*
 - c) Datos preclínicos sobre seguridad.*
- 6. Datos farmacéuticos:*
 - a) Relación de excipientes.*
 - b) Incompatibilidades.*
 - c) Período de validez.*
 - d) Precauciones especiales de conservación.*
 - e) Naturaleza y contenido del recipiente.*
 - f) Instrucciones de uso/manipulación.*
 - g) Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización.*

► Se solicitan las **características del envase**, aunque no se especifica hasta donde se debe concretar, por tanto, es habitual encontrar expedientes de registro de este período en que la descripción del tipo de envase se limita a especificar datos tan ambiguos como “blister” o “ampolla de vidrio”.

C. informes de experto

► Una novedad muy importante para la calidad del medicamento es la **intervención de expertos** en la elaboración del expediente de solicitud de una especialidad farmacéutica, como parte importante de la nueva estructura de registro.

La Ley del medicamento ya preveía esta exigencia pero en este Decreto se puntualiza la forma en que se deben realizar e incluir en el dossier.

Artículo 6. Intervención de expertos.

1. De acuerdo con lo establecido en el anexo II, en la preparación de la documentación de registro intervendrán expertos que habrán de elaborar un informe crítico de evaluación sobre los siguientes aspectos de la documentación de registro:

a) Documentación química, farmacéutica y biológica (pruebas analíticas, químicas, físico-químicas, biológicas o microbiológicas).

b) Documentación toxicológica y farmacológica (pruebas preclínicas).

c) Documentación clínica.

2. Según sus cualificaciones, la función de estos expertos consistirá en:

a) Evaluar los trabajos relacionados con su disciplina (análisis, toxicología, farmacología y ciencias experimentales análogas, ensayos clínicos) y emitir un juicio crítico sobre los resultados obtenidos.

b) Describir las comprobaciones que se hayan realizado, así como dictaminar especialmente:

1. En el caso del experto en la documentación química, farmacéutica y biológica, si el producto guarda conformidad con la composición declarada, proporcionando para ello todas las justificaciones pertinentes en relación con los métodos de control que utilizará el fabricante.

2. En el caso del experto en la documentación toxicológica o farmacológica, cuál es la toxicidad del producto y cuáles son sus propiedades farmacológicas comprobadas.

3. En el caso del experto en la documentación clínica, si ha podido encontrar en las personas tratadas con el producto los efectos correspondientes a los informes aportados por el solicitante; si el producto se tolera bien; qué posología aconseja y cuáles son las eventuales contraindicaciones y efectos secundarios.

c) Justificar el recurso eventual a la documentación bibliográfica en las solicitudes abreviadas

No cabe duda que la intervención de expertos representó un paso de gigante en la calidad de la información contenida en el expediente. La evaluación y el consiguiente resumen de la parte correspondiente de la documentación por parte del experto, comportaron que el experto exigiera que bajo su supervisión y responsabilidad la documentación tuviera un mínimo de calidad.

Desde otro ángulo, este mismo punto fue un gran motivo de preocupación para los laboratorios ya que en principio muchos de ellos interpretaron que el experto debía ser necesariamente una persona de reconocida y pública solvencia sin relación con el laboratorio. La contratación de unos expertos desde este punto de vista significaba un coste económico importante. Si se analiza el contenido del Decreto no parece que exista inconveniente en que el experto pueda ser una persona vinculada al laboratorio siempre que su currículum demuestre con claridad que es realmente un experto en el campo del que se trate mediante la descripción de su formación, trayectoria profesional y publicaciones. El Decreto establece únicamente que **debe declararse la relación entre el experto y el laboratorio** sin especificar en ningún momento que quede excluido ningún tipo de vinculación.

Anexo II-C. Informes de expertos.

De conformidad con el artículo 6 de este Real Decreto, las partes farmacéutica, farmacotoxicológica y clínica del expediente completo deberán contar con un informe de experto.

*El informe de experto consistirá en una **evaluación crítica de la calidad del producto y de los estudios realizados en animales y seres humanos** y deberá poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación. Deberá estar redactado de modo que el lector pueda comprender las propiedades, calidad, especificaciones propuestas y métodos de control, seguridad y eficacia, ventajas e inconvenientes del producto.*

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice al informe del experto, incluyendo, siempre que sea posible, tablas y gráficos. El informe de experto y los resúmenes contendrán referencias cruzadas precisas a la información que figure en la documentación principal.

*Cada informe de experto será elaborado por **una persona con la debida formación y experiencia.** El experto lo firmará y fechará; se adjuntará al informe una breve reseña sobre la titulación, formación y experiencia profesional del experto. **Se hará constar la relación profesional que guarda el experto con el solicitante***

► De acuerdo con la estructura de este R.D. se siguen exigiendo datos agrupados en tres apartados claramente diferenciados (documentación química, farmacéutica y biológica; documentación toxicológica y farmacológica; y documentación clínica) y en cada uno se debe incluir su propio informe de experto, así pues, en el expediente de registro se incluirán:

- Informe de experto de la documentación química farmacéutica y biológica.
- Informe de experto sobre la documentación toxicológica y farmacológica.
- Informe de experto sobre la documentación clínica.

Dichos informes esencialmente consisten en un resumen y evaluación crítica del contenido de la parte correspondiente con la finalidad de responsabilizar a unas personas cualificadas de la calidad técnica del dossier después de haberlo revisado en profundidad.

Las tres partes siguientes del expediente son de contenido eminentemente técnico.

SEGUNDA PARTE- PRUEBAS QUÍMICAS, FARMACÉUTICAS Y BIOLÓGICAS

Antes de describir detalladamente cada uno de los puntos se establecen unas premisas generales referentes a los procedimientos analíticos:

- Los **procedimientos analíticos deben estar validados** y se incluirán los resultados de los estudios de validación.
- Los **procedimientos analíticos se deben describir de forma detallada** a fin de que puedan reproducirse.
- Para los **procedimientos analíticos descritos en la Farmacopea Europea** o la Farmacopea de un Estado miembro podrán sustituirse la descripción de los mismos por una **referencia precisa a la Farmacopea**.

A- Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes

- ▶ Se establece la obligación de declarar todos los componentes tanto **sustancias activas** como **excipientes** y los **componentes de la cobertura exterior** (p.ej. cápsulas de gelatina que sean ingeridas por el paciente).
- ▶ También debe describirse la información útil sobre el envase y los dispositivos para administración que se suministran con el medicamento.
- ▶ Se establece la **terminología usual** que debe usarse para la designación de los componentes y el orden de preferencias siguiente: si se encuentra en la Farmacopea Europea o en la de algún Estado miembro se utilizará el nombre de la monografía, en los otros casos y por este orden la denominación común internacional recomendada por la OMS, la denominación científica exacta y en su defecto su origen y el modo de obtención. Los colorantes por su indicativo “E”.
- ▶ En la composición cuantitativa se establece la forma en que se deben expresar los principios activos en masa o número de unidades de actividad biológica por unidad de masa o de volumen. Los principios activos en forma de compuestos o

derivados se designarán por su masa total y si fuera necesario la masa de la fracción activa de la molécula. La composición de un principio activo sal o hidrato se expresará desde la primera comercialización en términos de **fracción activa de la molécula y manteniendo para las sucesivas comercializaciones la misma expresión.**

► **Desarrollo Farmacéutico:** aparte de justificar la formulación y la elección de los excipientes aparece un concepto que no había sido tratado anteriormente de forma regulatoria, la **sobredosificación** en la fabricación, que debe indicarse y justificarse.

La práctica de la **sobredosificación** de los principios activos se producía con cierta frecuencia pero no se declaraba ni se documentaba. Si el contenido en principio activo disminuía con el tiempo de tal manera que para la fecha de caducidad prevista dicha concentración podía situarse en valores inferiores al mínimo aceptable (normalmente 90%), entonces se recurría a sobredosificar el principio activo de forma que al final de período de validez el contenido en principio activo cumpliera los límites especificados. Esta práctica la mayoría de las veces no obedecía a unos cálculos detallados ni estaba avalada por unos estudios de estabilidad precisos.

Con este Real Decreto no se prohíbe la sobredosificación sino que se ordena y, sobre todo, se obliga a justificarla especificando el **porcentaje** que ya quedará establecido para todos los lotes de producción. Además, si la sobredosificación del principio activo fuera importante, se deberá estudiar cual es la alteración que sufre esta sustancia y sus consecuencias, caracterizando sus productos de degradación y realizando un estudio toxico-farmacológico.

..... “Cuando de los datos suministrados conforme a lo dispuesto en el apartado B) se desprenda que en la fabricación del medicamento se utiliza una sobredosis importante de un ingrediente activo, la descripción de los métodos de control del producto acabado deberá incluir, en su caso, **el estudio químico y, si fuera necesario, el estudio toxicofarmacológico de la alteración sufrida por esta sustancia, con caracterización, dosificación o ambas cosas, si ha lugar, de los productos de degradación**”.

B-Descripción del método de preparación

► Establece que deben describirse las diferentes fases del proceso e informar de las medidas para garantizar la homogeneidad en el caso de fabricaciones en serie. Además cabe destacar el apartado referente a la forma de expresar la **fórmula real de fabricación**, en cuanto a contemplar las pequeñas variaciones en la cantidad real de excipiente e incluir en la fórmula las sustancias que desaparecen.

“3° la fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas las sustancias que se hayan utilizado, pudiéndose no obstante, indicar las cantidades del excipiente de forma aproximada, en la medida en que la presentación farmacéutica lo exija; se hará mención de las sustancias que desaparezcan en el transcurso del proceso de fabricación; deberá indicarse y justificarse toda sobredosificación en la fabricación”

Como dato anecdótico, apenas un año antes, Farmaindustria⁴¹ remitía a sus asociados una Circular informando que, según consultas efectuadas a las Autoridades Sanitarias con referencia a la modificación en la fabricación de la cifra cuantitativa en la cantidad de azúcar declarada, dicha modificación no requería otro trámite que la notificación a la Dirección General de Farmacia. Según dicha Circular *“tal circunstancia no supone ningún tipo de problema en orden a la calidad del producto ni sus concretas especificaciones, significando, en bastantes casos, incluso una mejora de orden terapéutico”* **Anexo III.2 Circular Farmaindustria 87/92**

⁴¹ FARMAINDUSTRIA. Circular 87/92. *Azúcar en excipiente*. 23 de julio de 1992.

- ▶ Se empieza a exigir la **validación del proceso de fabricación aunque únicamente para procedimientos poco habituales.**

El concepto de validación del proceso de fabricación responde a una idea preexistente y que normalmente los implicados en la fabricación describían con frases del tipo “hay que conseguir que siempre salga bien” y que no es sino otra manera de decir que se pretende un proceso consistente y validado. Por tanto, la validación de un proceso de fabricación no es una exigencia contraria al sentido común pero aún siendo así su implementación fue muy costosa y difícil para los laboratorios, especialmente en lo que se refiere al establecimiento de puntos críticos, y la documentación de las pruebas y operaciones, por eso no es extraño que la exigencia de la validación se estableciera en principio para los procesos poco habituales o de importancia decisiva.

5° estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando este sea poco habitual o sea de importancia decisiva para el producto.

C- Control de los materiales de partida

Se especifica la documentación que se exige y que se debe presentar con el expediente de registro que difiere en función de si el producto está incluido o no en la Farmacopea Europea o la de algún Estado miembro.

- ▶ **Materias primas incluidas en la Farmacopea** Europea o de algún Estado miembro: se deben aplicar las prescripciones de la misma y en este caso no se requiere aportar ninguna otra documentación adicional aparte de la justificación de dicha inclusión, excepto si el método de preparación pudiera generar unas impurezas no descritas en la Farmacopea, lo cual requeriría de información adicional.

Algunos laboratorios interpretaron que se debía copiar el contenido de la monografía de la Farmacopea, otros que era necesario incluir una fotocopia de la misma y algunos, los menos, optaron por citar únicamente la referencia bibliográfica de la Farmacopea. Cualquiera de las tres opciones implica que la descripción corresponde exactamente a la monografía de la versión de la Farmacopea incluida o citada, por tanto el laboratorio solicitante, cuando disponga de la autorización, quedará obligado a actualizar por la vía de modificaciones los cambios que la Farmacopea Europea vaya incluyendo en las sucesivas versiones de la misma. Únicamente en el caso en que en la referencia a la Farmacopea se hubiera hecho constar “Edición vigente” la referencia a la monografía no debe modificarse, pero el laboratorio estará obligado a mantener actualizadas las especificaciones y métodos de análisis con respecto a la versión vigente y si fuera necesario solicitar la variación correspondiente. **Esta actualización muchos laboratorios no se preocuparon de realizarla** y los expedientes con el tiempo fueron quedando obsoletos.

► **Materias primas no incluidas en la Farmacopea** Europea o la de algún Estado miembro: debe aportarse una información completa que cubra la necesaria información sobre el producto: nombre, estructura molecular, método de síntesis, identificación, controles de pureza etc.

1. La denominación de la sustancia, que cumplirá los requisitos del apartado A, 2, se completará con sinónimos comerciales o científicos.

*2. La **definición de sustancia**, redactada de forma similar a la que se emplea en la farmacopea europea, se acompañará de todas las explicaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular, si ha lugar; éstas explicaciones deberán ir acompañadas de una descripción adecuada del método de síntesis....*

*3. Los medios de identificación, que podrán **describirse en forma de técnicas completas que se siguen para la obtención del producto** y en forma de **pruebas que deban efectuarse rutinariamente**.*

*4. Los **controles de pureza** se describirán en función del conjunto de las impurezas previsibles, especialmente de las que puedan producir efectos nocivos y, de ser necesario, de aquellas que, teniendo en cuenta la asociación de medicamentos que sean objeto de la*

solicitud, puedan influir negativamente en la estabilidad del medicamento o perturbar los resultados analíticos.

Para las materias primas se establece también por primera vez el **período de almacenamiento antes de un nuevo análisis**.

6. Cuando se utilicen materias de origen animal o humano, se describirán las medidas para asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos.

7. Por lo que respecta a los radionucleidos, se indicará la naturaleza del radionucleido, la identidad de isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica.

*8. Cualquier precaución especial que deba tomarse para la conservación del material de partida y, de ser necesario, **el período máximo de almacenamiento antes de un nuevo análisis.***

► Tanto si el producto está inscrito en la Farmacopea como si no lo está, se requiere aportar una serie de informaciones referente a las **características físico-químicas en el caso que puedan afectar a la biodisponibilidad**.

*c) Caracteres físicoquímicos que **pueden modificar la biodisponibilidad**.*

*1. **Forma cristalina** y coeficientes de solubilidad.*

*2. **Dimensión de las partículas**, en su caso tras pulverización.*

*3. **Estado de hidratación**.*

*4. **Coefficiente de separación aceite/agua**. (Se podrán solicitar también los valores pK/pH si estiman que esta información es indispensable.)*

Los tres primeros párrafos no se aplicarán a las sustancias que se utilicen únicamente en solución.

► Cuando un principio activo no está descrito en la Farmacopea o se prepara siguiendo un método que produzca impurezas no descritas en la Farmacopea y cuya calidad no pueda ser controlada por la monografía de la Farmacopea, el solicitante de la autorización de comercialización de un medicamento puede **hacer referencia a la documentación que el fabricante del principio activo ha presentado a las Autoridades Sanitarias (Drug Master File: DMF)** siempre

que este fabricante garantice por escrito que comunicará al solicitante cualquier cambio y actualizará la información a las Autoridades Sanitarias.

► Para los medicamentos biológicos, tales como vacunas, sueros, toxinas, productos alérgicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos especifica también las características que deben cumplir las materias primas.

A efectos del presente apartado, se entenderá por material de partida toda sustancia empleada en la fabricación del medicamento, incluidos los componentes del medicamento y, cuando sea necesario, de su envase, como se indica en el apartado A.1 anterior, al igual que los materiales básicos tales como microorganismos, tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos (incluida la sangre) de origen humano o animal, así como diseños celulares biotecnológicos. Se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida.

La descripción del material de partida comprenderá la estrategia de producción, los procedimientos de purificación o inactivación, junto con su validación, y todos los procedimientos de control durante el proceso cuya finalidad sea asegurar la calidad, seguridad y homogeneidad de los lotes del producto acabado.

a) Cuando se usen bancos de células, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en los pasos empleados para la producción y posteriormente.

b) Los materiales de siembra, los bancos de células, las mezclas de suero o plasma sin elaborar y demás materiales de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales básicos de los que se hayan obtenido deberán someterse a pruebas para comprobar que estén libres de agentes adventicios.

Cuando sea inevitable la presencia de agentes adventicios potencialmente patogénicos, solamente se utilizará el material si el tratamiento posterior garantiza su eliminación o inactivación, extremo que deberá demostrarse.

c) Siempre que sea posible, la producción de vacunas deberá basarse en un sistema de lotes de siembra y de bancos de células establecidos; para los sueros, se emplearán lotes definidos de materiales de partida.

En el caso de vacunas bacterianas y víricas, las características del agente infeccioso deberán demostrarse en los materiales de siembra. Además, para las vacunas vivas, si no es suficiente la prueba de la estabilidad de las características de atenuación del material de siembra, deberán demostrarse, en la fase de producción, las características de atenuación del o de los agentes infecciosos.

d) En el caso de productos alérgicos se describirán las especificaciones y los métodos de control de los materiales básicos. La descripción deberá incluir datos referentes a la recogida, el tratamiento previo y el almacenamiento.

- d) *Cuando se trate de medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos, deberán describirse y documentarse el origen y los criterios de recogida, transporte y almacenamiento de los materiales básicos. Deberán emplearse mezclas definidas de materiales básicos.*

D- Pruebas de Control efectuadas en una fase intermedia de la fabricación

► En este R.D. se especifica la **obligación de realizar controles intermedios durante el proceso de fabricación** y, si se atiende cuidadosamente a este párrafo, cabe interpretar la posibilidad de que de forma excepcional se podría autorizar un método de control que no incluyera todas las pruebas en el análisis final. No se define nada respecto a los casos y condiciones para este supuesto pero queda abierta una puerta para el futuro y se ponen unos cimientos muy rudimentarios sobre la liberación paramétrica.

Segunda parte: apartado D-Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia de fabricación...

Tales pruebas serán indispensables para comprobar la adecuación de la especialidad farmacéutica a la fórmula en los casos excepcionales en que el solicitante proponga, para probar el producto final, un método analítico que no incluya la determinación de la totalidad de los principios activos(o de aquellos componentes del excipiente sometidos a las mismas exigencias que los principios activos).

Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto final dependa de las pruebas que se efectúen durante la fabricación, especialmente en caso de que el producto se defina principalmente por su proceso de preparación.

E. Pruebas de control del producto final

► El apartado referente a las pruebas sobre producto acabado comienza con la **definición de lote** de producto acabado que, a pesar de ser una definición sencilla, ha generado muchas controversias y discusiones a lo largo del tiempo. En el caso de que interviniesen diferentes fases en la producción o durante la fabricación se

realizasen varias subpartidas, los laboratorios a veces no tenían muy claro como se debía considerar que una determinada cantidad de producto constituía un lote.

E. Pruebas de control del producto final.

*1. A efectos de control del producto acabado, se entenderá **por lote de un producto acabado** el conjunto de unidades de una forma farmacéutica que provenga de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidos a la misma serie de operaciones de fabricación y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continuo, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.*

► Otro punto general de importancia práctica es la **posibilidad de no realizar un determinado control de forma rutinaria en todos los lotes**, sino únicamente de forma periódica, siempre que se especifique debidamente esta circunstancia en el expediente de registro. En consecuencia, la eliminación de un determinado control de forma rutinaria en todos los lotes, para pasarlo a realizar en algunos lotes con una frecuencia especificada, representaría un cambio en el expediente de registro y requeriría la correspondiente autorización.

En la solicitud de autorización sanitaria figurará una lista de las pruebas que se realicen de forma sistemática sobre cada lote de productos acabados. Se hará constar la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán los límites de entrega.

► Las **formas farmacéuticas** en cuanto a sus características se ajustarán a monografías de la Farmacopea Europea o de algún Estado miembro. Si se aplican métodos o límites distintos se debe demostrar que aplicando los descritos en la Farmacopea el producto cumpliría con las mencionadas Farmacopeas.

► Se debe atender también a la Farmacopea Europea o de algún Estado miembro en cuanto a los **métodos y equipos autorizados** ya que en caso contrario dichos métodos y aparatos deben describirse minuciosamente.

► Para todos los controles de medicamentos biológicos, tales como vacunas, sueros, toxinas, productos alergénicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, que no estén especificados en la Farmacopea Europea o, en defecto de la misma, la de algún Estado miembro, servirán como directrices los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones de la OMS (requisitos para sustancias biológicas).

► De forma general **las pruebas que deben aplicarse sobre los productos acabados** son las siguientes:

- Masas medias y desviaciones máximas
- Caracteres organolépticos
- Características físicas (densidad, pH, índice de refracción, etc.)
- Identificación y determinación del/los principios activos: se establece de forma general una desviación a máxima de $\pm 5\%$ en el momento de la fabricación. En función de la estabilidad se pueden establecer límites distintos para el final del período de caducidad
- Prueba biológica in vitro o in vivo si los métodos físico-químicos no bastan. Deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico para calcular los límites de confianza
- En caso de una sobredosis importante de un ingrediente activo el estudio químico y, si fuera necesario, el estudio toxico-farmacológico de la alteración sufrida por esta sustancia, con caracterización, dosificación o ambas cosas, si ha lugar, de los productos de degradación
- Identificación de los colorantes
- Pruebas límite superior e inferior para los conservantes
- Pruebas límite para cualquier excipiente que pueda influir en la biodisponibilidad

- Pruebas de seguridad
 - Esterilidad
 - Endotoxinas bacterianas
 - Pirógenos
 - Tolerancia local en animales

- Pruebas de estabilidad
 - Investigaciones para determinar el período de validez
 - Condiciones recomendadas para la conservación
 - Período de validez propuesto
 - Especificaciones propuestas al final del período de validez.
 - Productos de degradación, métodos de caracterización y procedimientos analíticos
 - Nivel máximo de productos de degradación al final del período de validez
 - Estudios de interacción entre el producto y el recipiente

Entre todas estas exigencias, merecen la pena comentar por su interés y por representar un avance desde el punto de vista de la calidad del medicamento respecto a la legislación anterior, sea porque se refieren a otros componentes distintos de los principios activos, que no estaban legislados o que la normativa al respecto era muy precaria y que ya muestran su trascendencia desde el punto de vista de la calidad del medicamento las siguientes:

- Constatación de que algunos **excipientes** pueden tener un papel importante en la biodisponibilidad y establecimiento para los mismos de **pruebas límite**.

..... *“a una prueba límite superior cualquier otro constituyente del excipiente que pueda ejercer una actividad desfavorable en las funciones orgánicas; el excipiente será sometido obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior si pudiera actuar sobre la biodisponibilidad de una sustancia activa, a menos que la biodisponibilidad esté garantizada por otras pruebas apropiadas.*

- **Identificación de los colorantes.** La entrada en la Unión Europea también comportó la obligación de que los colorantes utilizados en la fabricación de los medicamentos fueran únicamente los autorizados para este fin en la Unión Europea, según la Directiva 78/25/CEE modificada por la Directiva 81/464/CEE e incluidos en este Real Decreto en el Anexo IV

La técnica presentada para la identificación de los colorantes deberá permitir verificar que son los que figuran en la relación del anexo IV de este Real Decreto

ANEXO IV

Relación de materias colorantes autorizadas para la coloración de medicamentos

E-100 Curcumina.	c Capsatina, capsorubina
E-101 Lactoflavina (riboflavina).	d) Licopeno.
E-102 Tartracina.	e) Beta-apo-8-carotenal.
E-104 Amarillo de quinoleína.	d) Licopeno.
E-110 Amarillo anaranjado S.	e) Beta-apo-8-carotenal.
E-120 Cochinilla, ácido carmínico.	f) Ester etílico del ácido beta-apo-8-carotenoico (C30).
E-122 Azorubina.	E-161 Xantófilas:
E-123 Amaranto.	a) Flavoxatina.
E-124 Rojo cochinilla A (Ponceau 4R).	b) Luteína.
E-127 Eritrosina.	c) Ciptoxatina.
E-131 Azul patentado V.	d) Rubixantina.
E-132 Indigotina (carmin de indigo).	e) Violoxantina.
E-140 Clorofilas.	f) Rodoxantina.
E-141 Complejos cúpricos de clorofilas y clorofilinas.	g) Cantaxantina.
E-142 Verde ácido brillante BS (Verde lisamina).	E-162 Rojo de remolacha y betanina.
E-150 Caramelo.	E-163 Antocianos.
E-151 Negro brillante BN.	E-170 Carbonato cálcico.
E-153 Carbón medicina vegetal.	E-171 Bióxido de titanio.
E-160 Carotenoides:	E-172 Oxidos e hidróxidos de hierro.
a) Alfa, beta y gamma caroteno	E-173 Aluminio.
b) Bixina, norbixina (Rocou Annato)	E-174 Plata.
	E-175 Oro

- **Límites superior e inferior para los conservantes** a fin de asegurar que se encuentran en la cantidad necesaria para que su función quede garantizada y no se sobrepasen los niveles establecidos y, en consecuencia, no quede afectada la seguridad del medicamento.

Serán sometidos obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior los agentes conservantes.

- **Estudios de estabilidad** concluyentes que permitan fijar debidamente la fecha de caducidad, dejando establecido sin ninguna duda que la **fecha de caducidad se establece a través de estos estudios de estabilidad** y no por cualquier otra vía.

Pruebas de estabilidad.

1. Los datos y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes:

- Deberán **describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el período de validez, las condiciones recomendadas para la conservación y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante.**

- Cuando un producto acabado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante deberá señalarlos, indicando los métodos de caracterización y los procedimientos analíticos.

- Las conclusiones deberán incluir los resultados de los análisis, justificando el período de validez propuesto en las condiciones de conservación que se recomiendan, así como las especificaciones del producto acabado al final de su período de validez, en dichas condiciones recomendadas de conservación.

- Deberá indicarse el **nivel máximo aceptable de los productos de degradación al final del plazo de validez.**

- Se presentará un **estudio de interacción del producto y del recipiente** en los casos en que dicha interacción sea posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables o de aerosoles para uso interno.

• **Especificaciones a final de período de validez como consecuencia de las pruebas de estabilidad.** De las pruebas de estabilidad deben concluirse además del período de validez, las **condiciones de conservación y las especificaciones al final del período de validez** en las condiciones de conservación recomendadas.

• Finalmente se solicita un estudio de **interacción entre el producto y el recipiente**, pero no de forma rutinaria sino en los casos en que se considere posible, especialmente en inyectables y aerosoles de uso interno. Este punto no deja claro con que criterios se define esta posibilidad.

Es importante señalar que es la primera vez que aparece la dualidad de especificaciones a la liberación y al final del período de validez. Con esto se hace patente y se recoge legalmente que el producto cambia a lo largo del tiempo y no es el mismo a lo largo de su período de vigencia.

Asimismo se reconoce, por primera vez en la legislación, la **relación directa entre estabilidad y condiciones de conservación**, de manera que las condiciones de conservación son consecuencia de la estabilidad, o viceversa, las condiciones de conservación modifican la estabilidad y por tanto, la calidad al final del período de validez depende en gran parte de las condiciones de conservación.

Debido a estos cambios que ocurren a lo largo de la vida útil del medicamento, se hace imprescindible dejar fijadas las características mínimas que debe tener el producto al final del período de conservación, estableciendo las correspondientes especificaciones al final del período de validez, con especial atención a las impurezas y sus niveles máximos permitidos.

TERCERA PARTE: PRUEBAS TOXICOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

Las pruebas toxicológicas y farmacológicas se detallan extensamente. Entre las exigencias establecidas se deben destacar las siguientes:

- Se debe acreditar el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio. (BPL).
- Las pruebas han de conducir a **evaluar la toxicidad potencial que podría tener en humanos y las propiedades farmacológicas** utilizando métodos fiables y de aplicación general. Si es conveniente hay que aplicar procedimientos matemáticos y estadísticos para evaluar los resultados.
- Se debe investigar la toxicología y farmacocinética de un excipiente que se utiliza por primera vez dentro del ámbito farmacéutico.

- Si se generan **productos de degradación** durante el almacenamiento del producto es preciso considerar **la toxicología** de los mismos.
- En los productos de uso tópico es preceptivo determinar la absorción en las diferentes superficies de aplicación del producto. Sólo si se comprueba que la absorción sistémica es despreciable, se pueden omitir las pruebas por administración reiterada, toxicidad fetal y función reproductora. Deben realizarse pruebas de sensibilización y carcinogénesis.
- En la administración repetida se debe considerar la **posible inducción de anticuerpos**.
- Los medicamentos biológicos requerirán que el solicitante explique el plan de pruebas previstas para el producto.
- En los radiofármacos se estima que la toxicidad puede ir asociada a las dosis de radiación, pero precisamente la radiación va asociada a su utilidad. Se debe estudiar la radiación absorbida en órganos y tejidos con arreglo a sistemas reconocidos internacionalmente.

En general los estudios deben incluir:

- Toxicidad
- Función reproductora
- Toxicidad embrionaria, fetal y perinatal
- Potencial mutágeno y carcinógeno
- Farmacodinamia
- Farmacocinética
- Tolerancia local

Toxicidad:

Toxicidad por dosis única

- Dos ó más especies de mamíferos
- Dos vías (la prevista en el hombre y otra de exposición sistémica)
- Entre 7 y 14 días
- Autopsia de los animales muertos durante el ensayo y de los sobrevivientes

Toxicidad por administración continuada

- Corto plazo: 2 a 4 semanas
- Largo plazo: tres a seis meses
- Dos especies de mamíferos (uno de ellos no roedor)
- Las vías de administración previstas para su uso terapéutico y posibilidades de absorción

Se evaluará:

- Comportamiento
- Crecimiento
- Fórmula sanguínea
- Pruebas funcionales

Función reproductora:

Se debe realizar **si algún otro ensayo hace suponer algún efecto nocivo** para la prole o la función reproductora.

Toxicidad embrionaria, fetal y perinatal:

Pretende observar los efectos teratógenos cuando el medicamento se administra a la hembra durante la gestación. Se realizan en dos especies animales, una de ellas no roedor y si hay una especie de metabolismo semejante al humano debe

incluirse. El Decreto reconoce que estas pruebas tienen únicamente valor de predicción provisional en lo que respecta a la extrapolación a la especie humana.

Potencial mutágeno:

Obligatorio para cualquier sustancia nueva. Este Decreto no especifica la forma de realizar los ensayos y resultado dejándolo abierto a la situación del estado de la ciencia en cada momento.

Poder cancerígeno:

Se exigirán para:

- Productos con analogía química con otros cancerígenos o co-cancerígenos
- Productos que en los estudios toxicológicos u otros hayan resultado sospechosos
- Productos que pueden administrarse por un período prolongado de la vida

Igual que con el poder mutágeno dejaba la realización a la situación del estado de la ciencia, por tanto en esta determinación como en la anterior **cada laboratorio aplicaba su propio criterio.**

Farmacodinamia:

Este Decreto establece que los estudios se realicen siguiendo dos planteamientos.

- Descripción de las acciones en que se basan las aplicaciones terapéuticas recomendadas de forma cuantitativa (curva dosis efecto, curva tiempo-efecto) y comparativo si es posible.

- Caracterización farmacológica general del producto con referencia a los posibles efectos secundarios.

El Decreto pone especial atención al caso de las **combinaciones** ya que exige poner en evidencia las interacciones que justifiquen su uso clínico o bien si la combinación se pretende justificar por su uso clínico.

Las pruebas de combinaciones de sustancias activas podrán justificarse, bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas.

En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner en evidencia aquellas interacciones que hagan recomendable la combinación para el uso clínico.

En el segundo caso, cuando la experiencia clínica tenga por fin justificar científicamente la combinación de sustancias, se exige que el investigador compruebe si los efectos esperados de la combinación pueden demostrarse en animales y que investigue, como mínimo, la importancia de los efectos secundarios.

En caso de que una combinación incluya una nueva sustancia activa, esta última deberá haber sido objeto de un minucioso estudio previo.

Farmacocinética:

El estudio de las distintas fases (absorción, distribución, biotransformación y excreción) puede llevarse a cabo con métodos físicos, químicos y biológicos o de la observación de la actividad farmacodinámica general del producto. Los datos de distribución y eliminación serán necesarios cuando sean indispensables para determinar la dosis a administrar a los seres humanos.

Tolerancia local:

Se deben determinar si las sustancias activas y los excipientes, se toleran bien en los lugares del cuerpo en contacto con estos productos.

► En conjunto, así como la parte química tenía ya un documento oficial de referencia en la Farmacopea la parte toxicológica seguía apoyándose en la literatura científica disponible especialmente libros y artículos, por tanto, los

ensayos podían no estar lo suficientemente unificados entre diferentes laboratorios.

CUARTA PARTE: DOCUMENTACIÓN CLÍNICA

Los ensayos clínicos son una parte fundamental del expediente de registro y la autorización del producto depende tanto del resultado de los mismos como de su buena realización ya que de no realizarse siguiendo estrictamente toda la normativa establecida al respecto, los resultados pueden quedar invalidados. Este Real Decreto establece unas normas generales para asegurar con antelación la **validez del ensayo**, exigiendo seguir estrictamente unos procedimientos y la presentación detallada de resultados.

Como normas generales:

- La realización de los ensayos clínicos se debe ajustar al **Real Decreto que los regula**.
- El investigador antes de comenzar el ensayo clínico debe disponer del **manual del investigador** consistente en toda la documentación conocida sobre el producto

*Los ensayos clínicos deberán ir siempre precedidos de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales, efectuadas con arreglo a lo dispuesto en la tercera parte del presente anexo. El investigador deberá conocer las conclusiones de los exámenes farmacológico y toxicológico y, por tanto, el solicitante deberá proporcionarle, como mínimo, el **manual de investigador**, que consistirá en toda la información pertinente conocida antes del inicio de un ensayo clínico, e incluirá datos químicos, farmacéuticos y biológicos, datos toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales así como los resultados de ensayos clínicos anteriores, con datos útiles que justifiquen la naturaleza, la escala y la duración del ensayo propuesto; a petición del investigador se deberán suministrar los informes farmacológicos y toxicológicos completos. Cuando se trate de materias de origen humano o animal, se emplearán todos*

los medios disponibles, antes del inicio del ensayo, para garantizar que no se transmiten agentes infecciosos.

► Se debe suministrar a la Administración la documentación siguiente:

- Protocolo
- Certificados de auditoría
- Lista de investigadores con sus datos y la información relativa a los pacientes
- Informe final firmado por los investigadores (si es multicéntrico) o por el investigador responsable de la coordinación
- Para cada ensayo indicar :
 - nº de pacientes por sexo
 - selección y distribución por edad de los grupos experimental y control
 - no de pacientes retirados del ensayo y motivos
 - el grupo control indicar:
 - Si no ha recibido ninguna terapia
 - Si ha recibido placebo
 - Si ha recibido otro producto conocido
 - Ha recibido tratamiento no medicamentoso
- Frecuencia de los efectos secundarios observados
- Precisiones para sujetos con sensibilidad especial (ancianos, niños etc.)
- Parámetros para evaluar la eficacia y resultados
- Evaluación estadística de los resultados

Farmacología clínica:

Farmacodinamia

- Relacionada con la eficacia
 - relación dosis-respuesta y su curso temporal
 - justificación de la posología y forma de administración
 - modo de acción si es posible
- Se describirá la acción farmacodinámica no relacionada con la eficacia

Farmacocinética

- Absorción (velocidad y magnitud)
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción

Interacciones

- Con los medicamentos
- Con otras sustancias de probable ingestión (alcohol, cafeína, tabaco, nicotina)

Biodisponibilidad /Bioequivalencia

- Debe realizarse la biodisponibilidad cuando sea necesario por ejemplo cuando la dosis terapéutica y la tóxica son cercanas o bien cuando se hayan evidenciado anomalías farmacodinámicas como la absorción variable
- En caso que se quiera demostrar la bioequivalencia.

Debe tenerse en cuenta que en el momento de la publicación de este Real Decreto no estaba todavía desarrollada la exigencia de estudios de bioequivalencia como condición necesaria para garantizar la intercambiabilidad de los productos genéricos, ni se regulaba la realización de dichos estudios mediante las correspondientes guías.

Eficacia y seguridad clínicas:

- Se recomienda realizar el ensayo clínico frente a un medicamento bien conocido y no frente a un placebo
- Debe incluirse la descripción de los métodos estadísticos
- Se deben contrastar todas las declaraciones sobre eficacia o seguridad
- El valor de los datos aumenta si proceden de varios investigadores competentes que trabajan de forma independiente
- Se señalarán y comentarán uno por uno todos los acontecimientos adversos

Experiencia posterior a la comercialización:

Si el medicamento ya está autorizado en otros países, se debe aportar información sobre reacciones adversas del producto y de medicamentos con los mismos principios activos así como los estudios de seguridad disponibles a escala mundial.

► Como se ha podido observar, el formato del expediente de registro experimenta una gran transformación, abre un camino en el que el solicitante irá encontrando cada vez más las exigencias y condiciones necesarias para cada una de las partes,

Se podría decir que ya se sabe que es lo que se necesita pero, a la vez, va siendo cada vez más difícil “esconder” una falta de documentación o enmascarar un resultado poco favorable.

► No acaban aquí las novedades y nuevas exigencias. Este Decreto tiene otro punto fundamental que colabora al mantenimiento correcto del expediente, como es el establecimiento **del sistema de modificaciones** de un expediente de registro y la **obligación del titular de hacer los cambios necesarios** para adecuar el contenido del expediente al estado de la ciencia.

Para cualquier cambio que el titular de la autorización desee hacer en su expediente debe solicitar la autorización a las Autoridades Sanitarias mediante la presentación de la documentación correspondiente para la evaluación del mismo.

Art. 34. Obligación de observar las condiciones de la autorización.

1-El titular de una autorización de una especialidad farmacéutica está obligado a observar en la comercialización, además de las obligaciones generales que señala la legislación vigente, las condiciones en las que se concedió la autorización de comercialización

2- Cualquier modificación de las condiciones de la autorización establecidas en los artículos 23 y 24, así como la de los procedimientos de fabricación y los controles no podrán realizarse sin autorización.

Artículo 36. Obligación de actualizar el expediente y el procedimiento de fabricación.

1. Conforme establece el artículo 26, el titular de una autorización deberá actualizar el expediente con arreglo al estado de la ciencia y de la técnica

2. En particular, el titular de la autorización deberá tener en cuenta, con relación a los métodos de control, los avances de la técnica y el progreso de la ciencia e introducir las modificaciones necesarias para que la especialidad sea controlada según métodos científicos generalmente aceptados. Estas modificaciones habrán de ser aprobadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo

3. La no actualización del expediente podrá ser causa de suspensión o revocación de la autorización.

Cualquier modificación que pueda afectar a la biodisponibilidad, requiere dictamen de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos, en concreto las referidas a:

- sustancias medicinales
- Indicación terapéutica
- Información sustancial de la ficha técnica
- Dosificación
- Forma farmacéutica
- Excipientes

Este Real Decreto incluye el listado de las modificaciones, pero no especifica que ensayos o que documentación requiere cada una de ellas. En algunas es obvio, como en el caso de cambio de titular, pero en otras muchas fue realmente difícil interpretar que es lo que la Administración consideraría que se debía aportar.

Listado de modificaciones según RD 767/1993
--

Modificaciones referidas al titular o fabricante

Modificaciones del titular.

Modificación del fabricante o fabricantes autorizados.
--

Modificaciones referidas a la especialidad

Modificación de las sustancias activas.

Supresión o sustitución de las sustancias activas.

Modificaciones en el proceso de producción que influyan en las características de las sustancias activas.

Modificación de las indicaciones.

Modificación de la información sustancial de la ficha técnica.

Modificación en la dosificación de la especialidad.

Modificación de la forma farmacéutica (misma vía).

Modificación no sustancial de la información de la ficha técnica.

Modificación de los excipientes.

Modificación de los materiales de envasado u acondicionamiento (con trascendencia analítica).

Modificación de los formatos autorizados.

Modificación del proceso de fabricación o control.

Modificaciones en la información del etiquetado y prospecto.

Tabla 3.2 Modificaciones

A título de ejemplo se adjunta una solicitud de cambio de excipientes presentada el año 1994 con su autorización y petición de información complementaria. **Anexo III.3 a y b-solicitud y autorización modificación año1994**

► Como punto final del análisis de este R.D. no podemos dejar de detenernos en las disposiciones transitorias segunda y tercera por las que se dispone **actualizar los datos administrativos en el momento de la revalidación**. No obliga a revisar las partes 2, 3 y 4, pero se deja entrever que la Administración es consciente de que existen expedientes muy antiguos que es necesario revisar.

Disposición transitoria segunda. Revisión de los expedientes de registro.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización revisarán los expedientes de registro conforme a lo establecido en el presente Real Decreto.

En particular, presentarán en el acto de la revalidación quinquenal las informaciones debidamente actualizadas a las que se refiere el apartado 2 del artículo 7, excepto las previstas en las partes segunda, tercera y cuarta de dicho artículo.

Disposición transitoria tercera. Acuerdos de revisión de especialidades autorizadas.

Se autoriza a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios a suscribir acuerdos con los representantes de la industria farmacéutica para la revisión sistemática de las especialidades autorizadas con anterioridad a la entrada en vigor de este Real Decreto.

La aplicación de este Decreto comportaba muchos cambios en la forma de elaboración del expediente y fue necesaria la publicación de la circular 17/93 con las pautas de presentación especialmente el modelo de solicitud (unificado al formato europeo vigente) y el índice de presentación de los documentos. **Anexo III.4 Circular 17/93**

En esta Circular es interesante el Anexo III que recoge la información establecida por el R.D. como Primera Parte del expediente de registro. Como puntos novedosos la inclusión del fabricante o fabricantes del medicamento, el lugar de liberación del lote y todos los datos del fabricante de la sustancia medicinal con indicación del nº del registro de principios activos (Drug Master File) de la documentación entregada directamente por el fabricante a la Autoridad Sanitaria Española.

► Al revisar detenidamente la documentación adicional que se debe incorporar a esta parte aparece la necesidad de aportar diversos **documentos, declaraciones y certificados**, por ejemplo:

- Justificación de que el fabricante está autorizado en su país.
- Copia del contrato de fabricación.
- Declaración de que se dispone en cantidad suficiente muestras de las materias primas productos intermedios, producto final y muestras de impurezas, material de envasado primario y dosificadores para realizar un control completo y para la validación de los métodos de control propuestos.

- Certificado del cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación de los fabricantes que intervienen en la elaboración de la especialidad.

Por tanto, para la evaluación del expediente de registro cada vez la Administración se apoya más en **declaraciones y certificaciones**, por ejemplo la idoneidad de un fabricante viene dada por el certificado de Normas de Correcta Fabricación en vigor y las responsabilidades del fabricante o fabricantes por el correspondiente contrato de fabricación. Se ha iniciado un camino que irá en aumento, consistente en que **cada implicado tome su responsabilidad** y esta quede reflejada en los certificaciones y declaraciones correspondientes.

3.2.3 Real Decreto 898/1993 de 11 de junio por el que se regula la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos.

Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 16-julio-1993)

La ley 25/90 ya disponía en el artículo 21.5 que los expedientes de registro fueran examinados por la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos (CONEM):

21.5 El expediente en su conjunto, se someterá al dictamen de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos, ante la cual podrá comparecer el solicitante en defensa de su solicitud.

Mediante el real Decreto 898/1993 se regulan las funciones de dicha comisión y que se describen en el artículo 2.

Artículo 2. Funciones de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos.

1. Son funciones de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos:

a) Emitir informe preceptivo en el procedimiento de evaluación del expediente de solicitud de autorización. También emitirá dictamen preceptivo sobre las actualizaciones de los expedientes a los efectos de las exigencias de cooperación

establecidas en la Comunidad Europea o aquellas otras que puedan derivar de compromisos de mutuo reconocimiento que España tenga suscritos con terceros países.

b) Informar preceptivamente en los supuestos de autorizaciones sometidas a reservas y de alteración del régimen, previstos en los artículos 22 y 25 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

c) Informar preceptivamente sobre la renovación de las autorizaciones de las especialidades farmacéuticas, cuando existan razones sanitarias para su denegación o modificación sustancial.

d) Emitir informe preceptivo en las solicitudes de mutuo reconocimiento por el procedimiento multiestado y en el de concertación.

e) Emitir dictamen preceptivo en los casos en que España sea ponente o co-ponente en el procedimiento de concertación.

f) Emitir dictamen preceptivo previo para la admisión de un medicamento de alta tecnología al procedimiento de concertación.

g) Proponer a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios la petición de dictamen al Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Comunidad Europea en aquellas solicitudes que se consideren de interés comunitario.

h) Emitir informe preceptivo, reconociendo o no la validez de la evaluación practicada por el primer Estado miembro, en el procedimiento de mutuo reconocimiento de las evaluaciones.

i) Prestar asesoramiento técnico a los representantes españoles en los Comités Farmacéuticos de la Comunidad Europea.

j) Emitir los informes que le solicite la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios relacionados con la autorización de especialidades farmacéuticas.

2. Los informes que emita la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos, en ningún caso tendrán carácter vinculante.

3.2.4 Circular nº 3/ 94 de 24 de enero de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Certificación de conformidad de la Farmacopea Europea.

(Archivo Grupo Ferrer)

- Certificación de conformidad de la Farmacopea Europea.(CEP).

Esta circular recoge un hecho de gran trascendencia en cuanto a la operativa de algunos expedientes de registro. Cuando un fabricante de materia prima ha obtenido el Certificado de Conformidad de la Farmacopea Europea, el titular-solicitante de una Autorización únicamente necesita incluir copia de este

certificado (endosado a su nombre) para cumplir con toda la información requerida en la parte referida a este principio activo en el expediente de registro.

Para el solicitante es una facilidad y una garantía ya que, siempre que el certificado esté en vigor, la Administración no requerirá información adicional.

El certificado de conformidad permitirá a los fabricantes acreditar que la pureza de sus sustancias medicinales es controlada adecuadamente por la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea, preservando al mismo tiempo la confidencialidad de los datos.

3.2.5 Circular nº 10/ 94 de 24 de marzo de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios . Revalidación Quinquenal de Especialidades Farmacéuticas.

(Archivo Grupo Ferrer)

- **Actualización del expediente en la revalidación quinquenal.**
- Inclusión de los datos de farmacovigilancia en la documentación para solicitar la revalidación quinquenal del medicamento.
- Modelo de impreso de solicitud para la revalidación quinquenal.

Esta circular entre algunas otras viene a clarificar algunos aspectos previstos en el R.D. 767/1993. Concretamente el Artículo 32.1 el que disponía:

La revalidación de la autorización comportará, en su caso, la revalidación del expediente, actualizado conforme al avance del estado técnico y científico.

La disposición transitoria segunda añadía:

Los titulares de las autorizaciones de comercialización revisarán los expedientes de registro conforme a lo establecido en este Real Decreto.

► Ya se ha comentado anteriormente que las Autoridades Sanitarias se encontraron con la existencia de expedientes antiguos que no se habían

actualizado desde su autorización. La Administración consciente de que no era factible ni para los laboratorios ni para la propia Administración establecer un período para presentar los expedientes actualizados, optó por una solución coherente y realista consistente en exigir la **actualización del expediente** en el momento de la revalidación, con lo cual en un lapso de 5 años todas las especialidades se habrían revalidado y consecuentemente revisado.

Esta disposición creó bastante confusión en los laboratorios ya que se hicieron varias interpretaciones de la misma. Algunos interpretaron que debían revisarse íntegramente todos los expedientes de registro y presentar todos los cambios en el momento de la revalidación sin más requerimiento, otra interpretación, más de acuerdo con el criterio de la Dirección General de farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS), era que efectivamente el expediente se debía revisar y adecuar al estado actual de la ciencia, pero las modificaciones que fuera necesario introducir, debían solicitarse paralelamente como modificaciones del expediente, a fin de que fueran evaluadas y autorizadas mediante el correspondiente oficio de autorización.

Quizá la interpretación más correcta fuera que las deficiencias del dossier quedaran plasmadas en los correspondientes informes de experto en la revalidación y como consecuencia de los mismos se solicitara al mismo tiempo la actualización del expediente mediante la correspondiente variación y adjuntando la documentación necesaria. De hecho en el Decreto 767/1993 ya quedaba explícitamente establecido así para el caso de cambios en el prospecto.

Para los laboratorios que optaron por la primera vía su documentación efectivamente quedó en poder de la DGFPS, pero no se incorporó al expediente, con lo cual en algún caso al solicitar futuras modificaciones del registro fue difícil saber exactamente lo que realmente se podía considerar autorizado. De hecho la DGFPS no emitió ningún documento de aceptación de la actualización excepto en

los casos en que se solicitó expresamente esta actualización con las correspondientes modificaciones.

Para ilustrar hasta que punto llegaba el desconcierto en la revalidación, en la nota en que Farmaindustria remite a sus miembros para adjuntar la Circular 10/94 incluye el siguiente comentario:

“En resumen, nos encontramos ante una revalidación quinquenal administrativa donde la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios quiere responder ante la CE demostrando que los expedientes españoles de registro están en formato europeo y se adaptan a la normativa CE. Esto no significa revisión del mercado, que tendría otras características y en la que existiría evaluación de los dossiers, ya que solo se pide que cada laboratorio aporte la documentación de que dispone pero estructurada en un formato comunitario. Aunque parezca repetitivo, hay que recalcar una vez más que la revalidación es un acto administrativo aunque pudiera constituir una documentación básica para conocer la situación de cada especialidad.”

A la luz de la legislación revisada no parece que esta interpretación correspondiera a la finalidad real de la revalidación, sino no se entendería la finalidad de la documentación solicitada especialmente los informes de experto ¿Sería correcto detectar deficiencias en los expedientes y no proceder a corregirlas?

► En cuanto a la documentación necesaria para proceder a la revalidación se establece que debe presentarse por duplicado con los siguientes epígrafes:

- a) Datos administrativos
- b) Características de la especialidad
- c) Informes de experto

- d) Documentación adicional de actualización del expediente
- e) Otros

► La revalidación quinquenal comportaba, según este Real Decreto, **la adecuación de los expedientes de registro al estado de la ciencia.**

Al proceder a actualizar algunos expedientes antiguos los laboratorios se encontraron con serias dificultades, entre otras: métodos de análisis imposibles de validar, métodos de fabricación obsoletos, fallos en la estabilidad, difícilmente subsanables. Si el medicamento no tenía un gran interés comercial optaron por no revalidar y anular la especialidad, con lo cual el número de medicamentos disminuyó, especialmente los antiguos y las fórmulas complejas que de por sí son difíciles de actualizar. En forma resumida la documentación exigida era:

- **Datos administrativos** y contrato entre el titular y fabricante y/o entre titular y comercializador.
- **Las características de la especialidad** incluyendo los textos del embalaje, acondicionamiento primario, prospecto y la ficha técnica (en caso de que existiera una ficha técnica autorizada).
- **Informes de experto** de las partes Química/farmacéutica/biológica, fármaco-toxicológica y clínica en castellano (si es una traducción también se adjuntará el texto original).
 - Informe de experto de la parte II:
 - Composición, desarrollo farmacéutico
 - Método de preparación, validación de procesos
 - Control de los materiales de partida, productos intermedios y producto acabado
 - Estabilidad de principios activos y producto terminado.

- Informe de experto de la parte III:
 - Si solo existieran pocos datos debido a su fecha de autorización el informe consistiría en un comentario general.

- Informe de experto de la parte IV:
 - Debía basarse en la documentación clínica existente y en los estudios post comercialización, farmacovigilancia o justificación de ausencia de resultados.

► A la vista del contenido de la revalidación podemos destacar algunos puntos novedosos, entre ellos en la parte química/ farmacéutica/biológica: la validación de los procesos de fabricación y los estudios de estabilidad y en la parte clínica la exigencia de datos de farmacovigilancia y estudios de post-comercialización.

► Respecto a la **ficha técnica**, la revalidación no comportaba la redacción de una ficha técnica para las especialidades que no disponían de ella. Si el laboratorio deseaba redactar y presentar una ficha técnica debía solicitar una modificación.

La modificación para autorizar una ficha técnica comporta siempre una evaluación complicada por parte de las Autoridades Sanitarias puesto que el contenido de la misma es consecuencia y está soportado por toda la documentación incluida en expediente de registro. Si algunos expedientes antiguos eran deficientes: ¿en base a qué se debía evaluar una ficha técnica nueva?

La situación ideal de que todo medicamento disponga de su ficha técnica autorizada tardaría aún muchos años, en concreto hasta el plazo marcado a este fin por el R.D. 1345/2007 (antes de haber transcurrido cinco años desde la entrada en vigor de la Ley 29/2006, de 26 de julio. concretamente 28 de julio de 2011).

► Finalmente se establece que la documentación debe presentarse 3 meses antes de la fecha de revalidación acompañado de los impresos establecidos al efecto.

Anexo III.5. modelo de solicitud de revalidación quinquenal(circular10/94)

Después de estas aclaraciones el sistema quedaba establecido y, en efecto, durante un tiempo no sufrió cambios dignos de destacar, únicamente desde el punto de vista operativo, la Circular 27/94 de la DGFPS estableció que en las especialidades farmacéuticas autorizadas para las que se solicitase una actualización del expediente de registro, que requiriera un dictamen preceptivo de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos debería presentarse adicionalmente al resto de la documentación:

16 copias adicionales del informe de experto clínico

16 copias de la ficha técnica y el prospecto, en las que queden indicadas de manera clara las modificaciones introducidas y las adiciones o supresiones que se solicitan.

3.2.6 Creación de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos

Es evidente que la creación en 1993 de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos por el Reglamento (CEE) 2309/93, representa un nuevo punto de inflexión en cuanto a la normativa sobre la regulación del registro de medicamentos. En la parte siguiente de este trabajo trataremos de los cambios regulatorios desde el uno de enero de 1995, fecha de entrada en vigor de la mayoría de artículos del Reglamento que procede a su creación.

3.3 Discusión de los acontecimientos de este período

Esta parte, a diferencia de las anteriores, abarca un período de tiempo corto tan solo apenas unos 4 o 5 años, pero en tan poco espacio de tiempo se produjeron grandes avances en la legislación del medicamento y consecuentemente en su calidad.

Como se ha descrito ampliamente en páginas anteriores, al inicio de este período nos encontramos con otro de los grandes cambios en cuanto a la legislación y normativa del registro de especialidades farmacéuticas: el paso de la dimensión estrictamente nacional a la dimensión supranacional con la integración en la Comunidad Europea.

Este salto implicó muchos cambios tanto a nivel regulatorio como a nivel de organización y de procedimiento. Tantos cambios en tan poco tiempo fueron difíciles de asumir y de organizar. Todos los implicados tuvieron que pasar por momentos muy difíciles de adaptación a una legislación sobre la que, al contrario de otros países de la UE donde ya estaba vigente, no se tenía ninguna experiencia sobre su aplicación y que además no se había podido intervenir como parte implicada en su elaboración.

- En el **aspecto legislativo** el hecho de que la UE no optara de entrada por un sistema comunitario común de registro y autorización de medicamentos, sino por el reconocimiento de los registros y condiciones de autorización y comercialización nacionales de los distintos Estados miembros, trajo implícita la obligación de dichos Estados miembros de adaptar sus legislaciones internas.

En el caso de España el foro de debate sobre lo que en este aspecto debería acontecer en 1992 se inició mucho antes, de hecho desde la firma del Tratado de Adhesión en 1986.

Uno de los primeros en poner el tema a debate fue Farmaindustria aportando un análisis muy claro de los aspectos legislativos nacionales que, por estar en contraposición a la normativa europea vigente, debían cambiar.

Un hecho fundamental en el cambio regulatorio y sobre el que ya se ha escrito y debatido mucho, pero que es necesario citar en este análisis, es la adhesión al Convenio para la Patente Europea (CPE) o convenio de Munich de 5 de octubre de 1973, por el cual deja de existir la exclusión de patentabilidad de los productos químicos, farmacéuticos y alimenticios, y que como ya se ha comentado se aplicó en España a partir de 1992.

La adaptación a la legislación comunitaria se produjo mayoritariamente a través del Real Decreto 1564/1992 de 18 de diciembre y, especialmente, el Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo, en los que se realiza la transposición de varias Directivas Comunitarias referidas a los requerimientos relativos a pruebas químicas, farmacéuticas y biológicas, exigibles para autorizar un medicamento y a las Normas de Correcta Fabricación.

- **Los laboratorios**, que se enfrentaban con el reto de tener que seguir adelante con su negocio y su trabajo, se encontraron frente a un desconocimiento sobre la forma en que debían aplicar esta nueva legislación.

Aparte de la valiosa información y actualización jurídica que Farmaindustria iba aportando a sus laboratorios asociados, la Industria, representada aquí por sus técnicos, que eran quienes en última instancia debían aplicar la nueva normativa a

su trabajo diario, fuese desde el desarrollo del medicamento y elaboración del correspondiente expediente de registro fuese desde la fabricación y análisis industrial del mismo, se encontraba perdida en un inmenso vacío de información.

En este momento jugó un papel crucial la ya citada Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria en la que muchos de sus miembros de forma totalmente desinteresada se organizaron en grupos de trabajo para aprender y profundizar en muchos de los temas más difíciles y novedosos. Fruto de este trabajo fueron las diferentes monografías publicadas y las ponencias presentadas en los diversas Jornadas y Symposium organizados, algunos de los cuales ya han sido citados.

- **En cuanto a la Administración** también se encontró atrapada en la gran cantidad de cambios y en el reto de no solamente adaptar la normativa Europea, sino de establecer además unos procedimientos y plazos de adaptación a la misma de forma realista, con el objetivo que los laboratorios pudieran asumir el proceso de adaptación de todos sus procedimientos y especialidades de la forma menos traumática posible.

Como ejemplo de este proceder, se puede citar la disposición de actualizar los expedientes de registro paralelamente a la revalidación quinquenal, en lugar de exigir la actualización de todos ellos a una fecha determinada, lo que evitó una acumulación de tareas tanto a los laboratorios en la preparación de estas actualizaciones como a la administración en la evaluación de las mismas.

Parece que en aquellos momentos de exigencia a todos los niveles se desencadenó y así hemos creído verlo a través de toda la documentación analizada, especialmente Circulares, Ponencias etc., una voluntad de hacer las cosas bien sin regatear esfuerzos individuales.

- Finalmente en cuanto **al procedimiento** de preparación también la normativa europea trajo cambios importantes, nos encontramos con el salto del expediente de “modelos” al expediente de “partes”.

En el aspecto meramente formal es un expediente mucho más claro y organizado con una delimitación bien establecida entre todas las partes y con la gran novedad de la exigencia un informe de experto para cada una de ellas.

- **El informe de experto** implica un compromiso por parte del mismo, de haber revisado y analizado la documentación. A partir de la lectura de este informe se puede, al menos, intuir el grado de calidad de dicho expediente, además cabe suponer que un experto serio no procedería jamás a avalar con su firma datos que no fueran ciertos y veraces.

- La autorización de **diversos tipos de expediente** en función de la categoría del producto solicitado conlleva por un lado ahorro en procesos de evaluación de productos ya conocidos o ya evaluados, como ocurre en las solicitudes abreviadas y simplificadas, y por otro lado, regulación a nivel europeo con criterios válidos para todos los países de la Unión para los productos que podríamos calificar de mayor riesgo como los productos de biotecnología o nuevas entidades químicas.

- No se debe olvidar que paralelamente a estos **avances, la informática** también había avanzado espectacularmente dando un soporte incalculable tanto a la redacción de expedientes como a la gestión de la documentación mediante la ofimática.

- En cuanto a la **evolución de la calidad del medicamento**, entre las principales aportaciones en este período podríamos citar:

- **Las Normas de Correcta Fabricación** se adaptan a las europeas y las visitas rutinarias al laboratorio que ya estaban establecidas se convierten en inspecciones de cumplimiento de dichas normas, disponiéndose además de una guía explicativa para su cumplimiento e inspección.

- **Adaptación de los procesos a las especificaciones:** en esta misma línea se da pleno contenido al concepto de Garantía de Calidad como exponente de la calidad global del medicamento vigilando que se cumplan los compromisos adquiridos en el expediente de registro; especialmente las especificaciones aprobadas a las cuales deben adaptarse todos los procesos y no al revés.

- En cuanto a las diferentes **etapas del desarrollo** cabe destacar el hecho, que se cita por primera vez, que debe hacerse constar y justificar debidamente la **sobredosificación** en caso de que sea necesaria y la obligación de cumplir todas las **normas sobre calidad, seguridad y eficacia**; así como haber seguido toda la normativa sobre experimentación animal.

- En la elaboración del expediente el solicitante está obligado a suministrar **toda la información disponible para evaluar el medicamento sea cual sea**. Con esto recae sobre el solicitante la responsabilidad en el caso hipotético de que surgieran problemas en la comercialización del medicamento por haberse ocultado información.

- **Las materia primas** también quedan afectadas por los cambios por un lado se exige tener identificado al/los fabricantes con lo que se ponen trabas al cambio arbitrario y continuo de proveedor que podría ocasionar cambios en la calidad.

Desde el punto de vista del fabricante de materias primas se le permite presentar directamente su expediente, Drug Master File (**DMF**), a la Autoridad Sanitaria sin

tener que entregar toda la documentación al solicitante. Al final de este período aparece el Certificado de Conformidad de la Farmacopea Europea (**CEP**) con lo cual siempre que el solicitante incorpore dicho certificado al expediente queda eximido de presentar cualquier otra documentación relativa a este apartado.

- En los **procesos de fabricación** se exige la **validación** correspondiente y se instaura la obligación de realizar controles intermedios.

- Deben describirse todos los controles a realizar y tanto en la materia prima como en el producto terminado incluyendo en lo posible la **descripción y caracterización de impurezas y productos de degradación**.

- Todos estos requerimientos conducen finalmente al establecimiento de unas **especificaciones** completas tanto para el momento de la liberación como al final del período de validez. Estas últimas son las que debe cumplir el producto durante toda su vida útil. Normalmente difieren poco de las de liberación excepto en el perfil de impurezas.

- Quedan bien establecidos **los estudios de estabilidad** y como consecuencia de los mismos adquiere pleno sentido el establecimiento de un período de validez fundamentado en los resultados de dichos estudios.

- Quedan también definidas todas las **pruebas preclínicas** a realizar. Es especialmente interesante mencionar la exigencia de toxicología y farmacocinética de un **excipiente que se usa por primera vez** en el ámbito farmacéutico así como la inclusión de estudios de toxicidad embrionaria y fetal, poder cancerígeno y mutagénesis.

- En un aspecto más formal y operativo queda definido y amplia su contenido el **documento de autorización** y la información a incluir en el resumen de las características del producto (ficha técnica).
- Finalmente a lo largo de este período queda establecida la **normativa para las modificaciones y la revalidación quinquenal**, especialmente como momento adecuado para la actualización del expediente.

En resumen, al final de este período quedaron bien establecidos los estándares de calidad así como los mecanismos y la normativa para alcanzarlos.

Como contrapunto no se puede dejar de mencionar el período de dudas, indecisiones y errores que vivieron todos los Estamentos implicados desde la Administración hasta la Industria, con todos sus miembros tanto los laboratorios como los propios técnicos quienes tuvieron que sufrir un rápido período de adaptación sin apenas maestros con quien aclarar sus dudas y apoyarse en sus decisiones.

CUARTA PARTE

Evolución del Registro Farmacéutico desde la creación de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos hasta la actualidad.

4.1 Introducción

Tan solo poco tiempo después de la transposición de la normativa comunitaria a la legislación española, se publica un nuevo Reglamento que modifica los procedimientos de autorización. Mientras que en España se acababa de entrar en una situación regulatoria absolutamente nueva y distinta, el resto de la UE ya hacía tiempo que la estaba aplicando, esto explica que ya se estuvieran preparando modificaciones y actualizaciones fruto de la experiencia en su aplicación.

Por otro lado se estaban empezando a materializar los movimientos encaminados a una armonización de las normativas aplicables a medicamentos más allá del ámbito de la UE implicando a Estados Unidos y Japón.

España, una vez pasado el cambio de forma de proceder que supuso la adaptación a la normativa comunitaria se encontraba más preparada para los nuevos cambios, la Industria había adquirido experiencia y la Administración participaba en los foros de discusión de las nuevas normativas lo que facilitaba mucho la adaptación.

4.2 Resultados

4.2.1 Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993 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 de Medicamentos.

(DO n° L 214 de 24. 8. 1993, p. 1)

Este reglamento modificó en forma importante la evaluación de medicamentos en la Unión Europea. Al tratarse de un Reglamento fue de aplicación en nuestro País sin ningún otro requisito, el mismo día de su entrada en vigor, el 1 de enero de 1995. Por este motivo se estudian sus disposiciones dentro del ámbito de este trabajo.

- Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.
- Procedimiento centralizado.
- Inclusión de los datos de farmacovigilancia en la documentación para solicitar la revalidación quinquenal del medicamento.

► Se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) con la función de coordinar los recursos científicos que las autoridades competentes de los Estados miembros pongan a su disposición para la evaluación y supervisión de medicamentos.

La Agencia estará compuesta por el Comité de Medicamentos, encargado de preparar los dictámenes de la Agencia sobre cualquier cuestión relativa a la evaluación de los medicamentos de uso humano y el Comité de Medicamentos Veterinarios, con idéntica función referida a los medicamentos veterinarios.

Las atribuciones que este Reglamento concede a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos son muy amplias, de tal forma que en muchas cuestiones pasa a ejercer un control y vigilancia considerable sobre las disposiciones de los Países miembros.

A tal fin, la Agencia desempeñará, por conducto de sus Comités, las funciones siguientes:

- a) coordinar la evaluación científica de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos cuya comercialización esté sujeta a procedimientos comunitarios de autorización;*
- b) transmitir informes de evaluación, resúmenes de características de productos y etiquetados y prospectos de los medicamentos;*
- c) coordinar la vigilancia, en condiciones reales de empleo, de los medicamentos que hayan sido autorizados dentro de la Comunidad y facilitar asesoramiento sobre las medidas necesarias para garantizar el empleo eficaz y seguro de estos medicamentos, en particular mediante la evaluación y difusión, a través de un banco de datos, de información sobre las reacciones adversas de dichos medicamentos (farmacovigilancia);*
- d) asesorar sobre los niveles máximos de residuos de medicamentos veterinarios que pueden aceptarse en alimentos de origen animal, con arreglo al Reglamento (CEE) n° 2377/90;*
- e) coordinar la comprobación del cumplimiento de los principios de prácticas correctas de fabricación, clínicas y de laboratorio;*
- f) aportar, cuando se le solicite, un apoyo científico y técnico para mejorar la cooperación entre la Comunidad, sus Estados miembros, las organizaciones internacionales y terceros países en lo relativo a las cuestiones científicas y técnicas relacionadas con la evaluación de medicamentos;*
- g) llevar un registro de las autorizaciones previas a la comercialización de medicamentos que se hayan expedido con arreglo a los procedimientos comunitarios;*
- h) facilitar asistencia técnica para la gestión de un banco de datos sobre medicamentos que esté a disposición pública;*
- i) ayudar a la Comunidad y a los Estados miembros a facilitar a los profesionales de los servicios sanitarios y a la población información sobre los medicamentos evaluados por la Agencia;*
- j) en caso necesario, asesorar a las empresas sobre la realización de las diferentes pruebas y estudios necesarios para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.*

► El Reglamento crea un nuevo tipo de registro en la Comunidad, el **procedimiento centralizado**, el cual viene a sustituir el procedimiento de

concertación, vigente pero con algunas connotaciones distintas, ya que en su tramitación y autorización interviene únicamente la Agencia Europea a través del Comité de Medicamentos.

El Comité de medicamentos, creado en virtud del artículo 8 de la Directiva 75/319/CEE, denominado en este título «el Comité», estará encargado de formular el dictamen de la Agencia sobre cualquier cuestión relativa a la admisibilidad de los expedientes presentados según el procedimiento centralizado, la concesión, la modificación, la suspensión o la retirada de una autorización de comercialización de un medicamento de uso humano, de conformidad con lo dispuesto en el presente título, así como la farmacovigilancia.

También se establece que los medicamentos autorizados se inscribirán en el Registro Comunitario de medicamentos y se les adjudicará un número que deberá figurar en el embalaje.

El procedimiento centralizado queda establecido de forma obligatoria para los medicamentos que se relacionan en la parte A del Anexo al Reglamento pudiendo solicitarse también, si se desea, para los de la parte B. En este último caso la Agencia valorará si el medicamento cumple con los requisitos para adaptarse al procedimiento centralizado.

Artículo 3

1. No podrá comercializarse en la Comunidad ningún medicamento mencionado en la parte A del Anexo a no ser que la Comunidad haya concedido una autorización previa a la comercialización de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento.

2. El responsable de la comercialización de alguno de los medicamentos mencionados en la Parte B del Anexo podrá solicitar que la Comunidad conceda una autorización para comercializar el medicamento de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento

Anexo parte A

- *Medicamentos obtenidos a partir de uno de los procedimientos biotecnológicos siguientes:*
 - *Tecnología del ADN recombinante*
 - *Expresión controlada en los genes que codifican las proteínas biológicamente activas en procariontes y eucariotes, incluidas las células de mamífero transformadas*
 - *Métodos basados en hibridomas y anticuerpos monoclonales*
- *Medicamentos veterinarios, incluidos los no obtenidos por biotecnología, empleados principalmente como potenciadores para fomentar el crecimiento o aumentar el rendimiento de los animales tratados.*

Anexo parte B

- Medicamentos obtenidos mediante otros procedimientos biotecnológicos que, en opinión de la Agencia, constituyan una innovación importante
- Medicamentos cuyo modo de administración constituya, en opinión de la Agencia, una innovación importante
- Medicamentos para una indicación totalmente nueva que, en opinión de la Agencia, presente un interés importante en el plano terapéutico
- Medicamentos a base de radioisótopos que, en opinión de la Agencia, presenten un interés importante en el plano terapéutico
- Medicamentos nuevos obtenidos a partir de sangre o plasma humanos
- Medicamentos cuya fabricación se base en procedimientos que, en opinión de la agencia, supongan un avance técnico importante, como, por ejemplo, la electroforesis bidimensional en microgravedad
- Medicamentos de uso humano que contengan una sustancia activa nueva que, en la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento, no esté autorizada por ningún Estado miembro en ningún medicamento de uso humano.
- Medicamentos veterinarios para animales de abasto que contengan una sustancia activa nueva que, en la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento, no esté autorizada por ningún Estado miembro para el empleo en animales de abasto.

En la figura 4.1 se presenta un esquema y los organismos que intervienen en el procedimiento centralizado tal como queda establecido en este Reglamento.

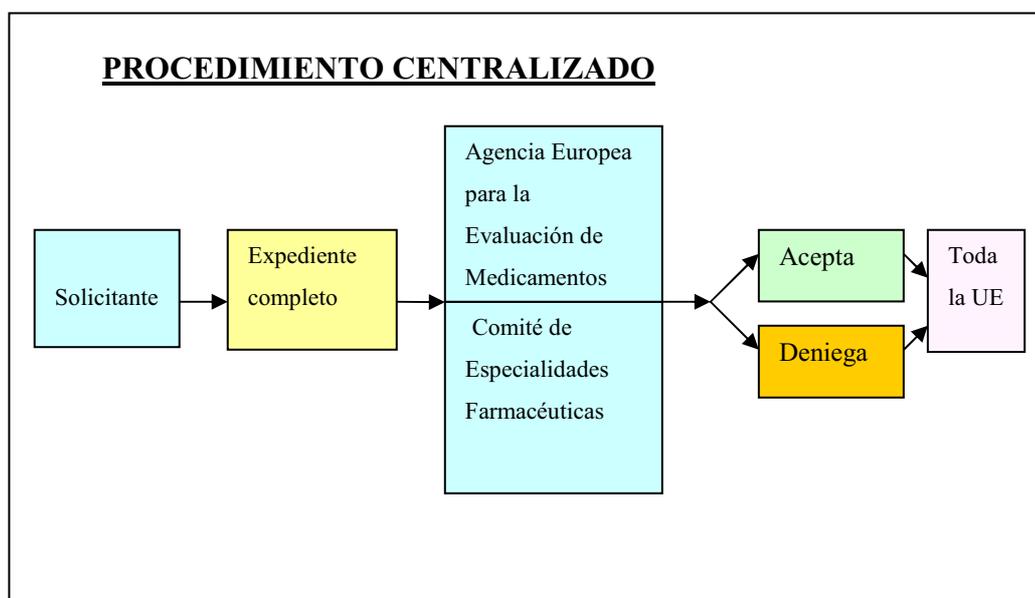


Fig. 4.1 Procedimiento centralizado según Reglamento(CEE) n° 2309/93

(Elaboración propia)

► En cuanto a las autorizaciones nacionales que sean objeto de reconocimiento mutuo en otros Estados Miembros, este reglamento prevé el arbitraje de la misma Agencia Europea en casos de desacuerdo entre Estados Miembros o respecto a la calidad, seguridad y eficacia. Este procedimiento se mantiene con el nombre de reconocimiento mutuo.

► Otra nueva aportación de este Reglamento es la inclusión de **datos de farmacovigilancia para la renovación de la autorización de comercialización.**

Artículo 13

*1. La autorización será válida durante cinco años y podrá renovarse por períodos de cinco años, previa solicitud del titular, presentada al menos tres meses antes de la fecha de expiración y previo examen, por parte de la Agencia, de un informe que contenga **datos actualizados sobre farmacovigilancia.***

En general establece la necesidad de incrementar la farmacovigilancia y en este sentido, el Reglamento dedica a este apartado todo el Capítulo 3 estableciendo, entre otras, la obligación por parte del titular de la Autorización de Comercialización de disponer permanentemente de una persona **responsable de farmacovigilancia**, detallando las obligaciones de la misma.

El Reglamento preveía su entrada en vigor al día siguiente a aquel en el que las autoridades competentes adoptaran una decisión sobre la sede de la Agencia, pero especificaba que sin perjuicio del párrafo primero, los títulos I, II, III y V se debían aplicar a partir de 1 de enero de 1995.

► En la tercera parte de este trabajo se ha comentado que cómo guía para la presentación de los expedientes de registro debía utilizarse la establecida en el Notice to Applicants (NTA), del cual en el momento de la publicación de este Reglamento se encontraba a punto de aparecer la tercera actualización (1993) En ella ya se indicaba que se iba a proceder a una revisión completa del mismo según

el siguiente esquema, que debía finalizar simultáneamente a la entrada en vigor del Reglamento (CEE) 2309/93. En la figura 4.2 se reproduce la secuencia de actuaciones previstas para esta revisión.

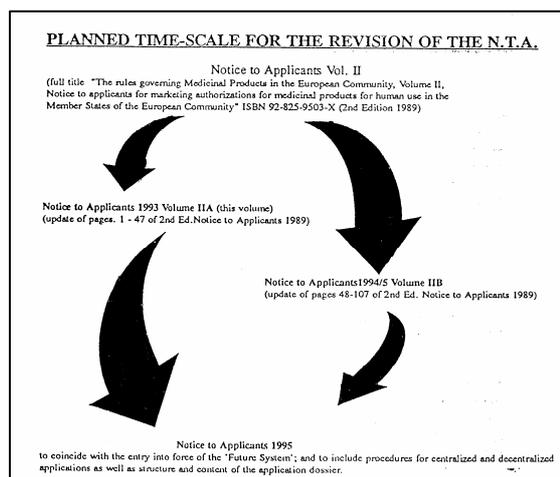


Fig. 4.2 secuencia de actuaciones (NTA 1993 vol IIA)

4.2.2 Real Decreto 2000/1995 de 7 de diciembre por el que se modifica el Real Decreto 767/1993.

Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 12-enero-1996).

Las aportaciones y modificaciones introducidas por el Reglamento (CEE) 2309/1993 modificaban en parte lo establecido en el R.D. 767/1993 y, por tanto, al entrar en vigor dicho Reglamento fue preciso modificar dicho R.D. a fin de adaptarlo a las provisiones del citado Reglamento.

Las modificaciones que introduce este Real Decreto, de interés desde el punto de vista de este trabajo, son esencialmente las que hemos comentado en el Reglamento (CEE) 2309/1993.

La lectura e interpretación conjunta de los Reales Decretos, 767/1993 y 2000/1995, resulto complicada para los técnicos de la industria farmacéutica, puesto que no se publicó un documento que refundiera los dos sino que se debían leer conjuntamente lo que dificultaba su manejo.

4.2.3 Ley 13/1996 de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. .

Jefatura del Estado. (B.O.E 31-diciembre-1996).

Esta Ley firmada y publicada a final de año fue una Ley de acompañamiento a los presupuestos del Estado y por tanto incluye mayoritariamente medidas de índole económica.

Por lo que respecta al ámbito de esta memoria, esta Ley en su artículo 169 modifica algunos artículos de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento con referencia a las Especialidades Farmacéuticas Genéricas.

Se define la **especialidad farmacéutica genérica** y sus características, estableciendo que deben tener la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y que debe demostrarse la bioequivalencia. Por esta razón se añaden a la ley 25/90:

1- Apartado 6 bis al artículo 8 con la siguiente redacción:

*«6 bis. **Especialidad farmacéutica genérica:** La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Las diferentes formas*

farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia.»

2-. Dos párrafos al apartado 1 del artículo 16 con la siguiente redacción:

«Cuando la denominación de la especialidad farmacéutica sea una marca comercial o nombre de fantasía y sólo contenga una sustancia medicinal, deberá ir acompañada de la Denominación Oficial Española (DOE) o, en su defecto, de la Denominación Común Internacional (DCI).

Cuando se trate de especialidad farmacéutica genérica, la denominación estará constituida por la Denominación Oficial Española o, en su defecto, por la denominación común o científica acompañada del nombre o marca del titular o fabricante. Las especialidades farmacéuticas genéricas se identificarán por llevar la sigla EFG en el envase y etiquetado general.»

Con estas modificaciones se abre el camino para la comercialización de Especialidades Farmacéuticas Genéricas en el mercado español.

4.2.4 Circular nº 3/97 de 6 de febrero de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Procedimiento de tramitación de especialidades farmacéuticas genéricas. Ministerio de Sanidad y consumo.

- Tramitación de Especialidades Farmacéuticas Genéricas.

Una vez definidas las Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG), esta Circular organiza el registro de las mismas, estableciendo los requisitos y las condiciones mediante las instrucciones que se resumen en la tabla 4.1.

Características	Requerimientos
Formula	Igual composición cualitativa y cuantitativa en principio activo que la especialidad de referencia
Forma farmacéutica	Misma forma farmacéutica
Perfil de eficacia y seguridad bien establecido	10 años desde la autorización en España de la especialidad original de referencia
Principio activo	No tener margen terapéutico estrecho ni características especiales de biodisponibilidad Listado establecido (Orden de 28 de mayo de 1986)
Identificación	DOE o DCI del principio activo + marca del fabricante
Esencialmente similar	Estudios de bioequivalencia con la especialidad de referencia
Calidad	Drug master file y validación
Etiquetado	Siglas EFG
Especialidad de referencia	Especialidad farmacéutica de investigación original de referencia autorizada en España en base <u>a un expediente completo</u> conteniendo los datos experimentales originales preclínicos y clínicos

Tabla 4.1 Especialidades Farmacéuticas Genéricas (Elaboración propia)

CONDICIONES QUE DEBEN REUNIR LAS ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS GENÉRICAS PARA SER AUTORIZADAS

- a) Estar formulada con la **misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo** y con la misma forma farmacéutica que una especialidad farmacéutica de investigación original de referencia autorizada en España en base a un expediente completo conteniendo los datos experimentales originales preclínicos y clínicos, obtenidos en el proceso de I&D descubridor del medicamento.
- b) **Tener un perfil de eficacia y seguridad bien establecido y acreditado por su continuado uso clínico.** En general, esta condición se entenderá cumplida por haber transcurrido diez (10) años desde que fue autorizada en España la especialidad farmacéutica de investigación original de referencia o por estar autorizada como especialidad farmacéutica genérica en un país de la UE en el que hubiera sido posible obtener la protección de una patente de producto para el principio activo.
- c) Que el **principio activo no esté incluido en la relación** que, en desarrollo del Artículo 90.3 de la Ley 25/1990 del Medicamento y del Artículo 11.6 del R.D.767/93, determine el Ministerio de Sanidad y Consumo o en la que incluye la Orden de 28 de mayo de 1986, por cuanto su formulación como Especialidad Farmacéutica Genérica no es aconsejable

por su "estrecho margen terapéutico o sus características específicas de biodisponibilidad".

d) Haber demostrado poseer una calidad contrastada, mediante un Drug Master File y los correspondientes procesos de validación.

e) Haber **demostrado ser esencialmente similar** a la especialidad farmacéutica autorizada que se toma como referencia, mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia, en su caso.

f) Estar identificada con la DOE, o en su defecto con la DCI del principio activo, seguida del nombre o marca del titular o fabricante.

g) Figurar en el etiquetado las siglas EFG.

► Las especialidades farmacéuticas genéricas, pueden tramitarse por procedimiento nacional o descentralizado (reconocimiento mutuo).

► El expediente de registro pasa a ser del tipo de solicitud abreviada en la que no es necesario incluir la Parte III y en la que la Parte IV consiste en la **demonstración de la bioequivalencia con la especialidad farmacéutica original de referencia.**

II.- PROCEDIMIENTO NACIONAL

1.- Las solicitudes de autorización de Especialidades Farmacéuticas Genéricas seguirán el procedimiento establecido en el Artículo 11.3 del Real Decreto 767/1993, modificado por el Real Decreto 2000/1995, y concretamente incluirán:

PARTE I

PARTE I A

Anexo I. Solicitud de comercialización

Anexo III. Datos Administrativos

PARTE I B

I-B-1. Ficha Técnica

I-B-2. Material de Acondicionamiento

PARTE I C

Informes del Experto

PARTE II

II-A. Composición

II-B. Método de preparación. Guía y Métodos de Validación

II-C. Ensayos de control de los materiales de partida

II-D. Prueba de control sobre productos intermedios

II-E. Ensayos de control sobre producto terminado. Guía y Métodos de Validación

II-F. Estabilidad

II-Q. Otras Informaciones

PARTE IV

Estudios de bioequivalencia según las normas vigentes sobre Medicamentos de la Comunidad Europea

III.- PROCEDIMIENTO DESCENTRALIZADO. (RECONOCIMIENTO MUTUO)

Las solicitudes de autorización de medicamentos genéricos que se formulen en aplicación del procedimiento descentralizado (reconocimiento mutuo) establecido en la Directiva 75/319/CEE modificada, tendrán la condición de Especialidades Farmacéuticas Genéricas en los términos de la presente Circular, siempre que cumplan los requisitos de calidad, eficacia y seguridad y se adapten a lo establecido en la Directiva 65/65/CEE modificada, Artículo 4.8a)iii.

- ▶ Si se autoriza la especialidad se añadirá al nombre las siglas **EFG**

- ▶ Las especialidades existentes en el mercado, si el Titular lo desea y lo solicita debidamente, pueden pasar a genéricas si acreditan cumplir las condiciones y adaptan su nombre a lo dispuesto para las Especialidades Farmacéuticas Genéricas.

A partir de este momento, en que quedan establecidas y clarificadas las normas del Registro de Especialidades Farmacéuticas Genéricas, se empieza a desarrollar de forma creciente el registro de dichas especialidades a medida que van expirando las patentes de las especialidades originales. No debe confundirse la exigencia de que la especialidad de referencia esté autorizada en el mercado español con una anterioridad de 10 años con los periodos de protección derivados de los derechos de patentes.

- ▶ El punto crucial para el registro de un Medicamento Genérico reside en la demostración de la **bioequivalencia con el original** y en este punto es donde más cambios se han ido produciendo para este tipo de registro.

En el momento de publicarse esta circular estaba vigente la primera “Guideline on Investigation of Bioavailability and Bioequivalence” publicada en Diciembre 1991

(entrada en vigor Diciembre 1992)⁴². Este documento era, en aquel momento, únicamente una Directriz y por tanto, se interpretaba como una recomendación a seguir, pero no era obligatorio conducir los estudios de bioequivalencia siguiendo la misma.

Entre las condiciones que debe cumplir una Especialidad Farmacéutica Genérica está establecido que debe ser “**esencialmente similar**”. La definición de esencialmente similar se encontraba ya en el Decreto 767/1993, pero en esta Directriz (guideline) encontramos una matización a tener muy en cuenta puesto que clarifica que para poder considerar un producto como el innovador y por tanto utilizarlo como producto de referencia para los estudios de bioequivalencia, éste debe haber sido **autorizado en base a un expediente de registro con documentación completa:**

Pharmaceutical products essentially similar to an “innovator” product are usually designated as “generics” or “branded generics”. A product is an “innovator” product if its marketing authorisation has been obtained on the basis of a dossier with full documentation

Más adelante, en el momento que la Directriz pasa a ser de obligado cumplimiento, podremos considerar la evolución de las exigencias de la misma.

4.2.5 Circular nº 7/97 de 27 de febrero de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Seguridad viral de medicamentos.

Ministerio de Sanidad y Consumo.

⁴² (Notice to Applicants Volumen III addendum nº 2 –may 1992)" Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1992,ISBN 92-826-4550-9 <http://bookshop.europa.eu> (catalogue number CO-75-92-558-EN-C)

Esta Circular refiere la documentación que debe adjuntarse a los expedientes de registro en que un producto biológico (de origen animal o humano) intervenga como principio activo, excipiente o producto utilizado en el proceso de producción.

Esta documentación, que se incluirá como parte II V Documentación Viroológica, consta de los siguientes apartados generales:

1. Breve presentación del producto terminado
2. Materiales de partida y reactivos biológicos utilizados en la producción
3. Proceso de producción
4. Estudios de validación viral en el proceso
5. Pruebas de control virológico durante el proceso de producción
- 6 Farmacovigilancia (vigilancia de la seguridad viral)
- 7 Informe del experto

► Se exige garantizar la seguridad de los materiales de partida, tanto de origen humano como animal, así como el origen de las células utilizadas en la producción de un clon celular. También se exige el control de los reactivos biológicos utilizados en el proceso de producción, identificándolos, así como el proveedor del que proceden estos materiales de partida. Para estos mismos materiales de partida y reactivos se exigen las correspondientes pruebas microbiológicas.

2.3 Calidad microbiológica de los materiales de partida y reactivos

2.3.1. Materiales de partida

a) Sangre, u otro fluido biológico, tejidos y órganos: marcadores virales investigados, especificando las pruebas llevadas a cabo en cada una de las mezclas.

b) Producción del clon celular: pruebas realizadas para detección de virus adventicios o endógenos (cocultivo; test HAP (hamster antibody production) test MAP (mause antibody production), microscopía electrónica etc. Se debe especificar en que bancos de células se han realizado las pruebas

c) Virus: cepa viral, pruebas y cualificación del stock viral

2.3.2. Reactivos biológicos

Se indicará si el producto ha sido sometido a un paso de inactivación viral o si ha sido sometido a control virológico antes de su uso

Se indicará si es posible si el producto ya está siendo utilizado para la fabricación de un medicamento ya autorizado

Se indicará si el producto es producido en particular por el solicitante (p.ej. anticuerpos por inmunopurificación), en este caso se deberá aportar un expediente completo sobre seguridad viral referente a este reactivo siguiendo las mismas indicaciones que en esta parte.

► Toda la documentación debe estar avalada por el correspondiente **informe de experto** sobre dicha seguridad viral del medicamento y en el que deben constar los siguientes puntos:

En el informe de experto farmacéutico deben constar los siguientes puntos referentes a la seguridad viral del medicamento

- a) los riesgos virológicos que presenta el producto, teniendo en cuenta el origen de los materiales de partida, la capacidad del sistema de producción y purificación para eliminar o inactivar el virus*
- b) Identificación y caracterización de las etapas capaces de reducir el riesgo (origen de los materiales, procesos de eliminación/ inactivación viral etc*
- c) Evaluación de los virus modelo y/o los virus relevantes utilizados en los estudios de validación*
- d) Evaluación de las técnicas empleadas en los estudios de validación (reducción de escala, carga viral inicial y métodos de titulación de virus, precisión y exactitud de los factores de reducción calculados y los factores de reducción globales); cumplimiento de las GLP*
- e) Para las pruebas biológicas llevadas a cabo rutinariamente (durante la producción o en el producto final) evaluación de la relevancia de las pruebas propuestas (riesgos de falsos positivos/negativos) y su contribución a la seguridad global del medicamento*

De nuevo aparece otra demostración de que a medida que se van conociendo e identificando posibles fuentes de peligro en la composición o proceso de elaboración de una especialidad, se generan nuevos requerimientos de calidad en los expedientes de registro a fin de que dichos peligros estén controlados y se establecen medidas para asegurar dicho control.

4.2.6 Creación de la Agencia Española del Medicamento

Es preciso mencionar que la Ley 66/1997⁴³ de 30 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social en sus artículos 89 al 98 creó la **Agencia Española del Medicamento**. Los estatutos los estableció el Real Decreto 520/1999 de 26 de marzo⁴⁴.

A partir de este hecho la evaluación de los expedientes de registro y las autorizaciones pasó a depender de dicha Agencia, por tanto desaparecieron o cambiaron de nombre y dependencia muchos de los organismos que intervenían en la autorización de una especialidad y se crearon otros nuevos. Se suprimió, entre otros, el Centro Nacional de Farmacobiología.

La evaluación de los expedientes corresponde dentro de la Agencia Española del Medicamento al Comité de Evaluación de Medicamentos de uso humano.

Disposición adicional segunda. Supresión de órganos, centros y servicios.

Una vez constituida de forma efectiva la Agencia Española del Medicamento, quedarán suprimidos los siguientes órganos, centros y servicios:

- a) La Subdirección General de Evaluación de Medicamentos, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.*
- b) La Subdirección General de Control Farmacéutico, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.*
- c) El Centro Nacional de Farmacobiología, del Instituto de Salud Carlos III.*

....

Disposición adicional cuarta. Órganos colegiados de la Agencia Española del Medicamento.

La Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos y la Comisión Nacional de Farmacovigilancia pasarán a denominarse, respectivamente, Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano y Comité de Seguridad de Medicamentos, los cuales estarán adscritos a la Agencia Española del Medicamento. Así mismo, la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios se denominará Comité de Evaluación de Medicamentos Veterinarios, y la Subcomisión Nacional de

⁴³ Ley 66/1997 de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social. (BOE 31 de diciembre 1977)

⁴⁴ Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el estatuto de la Agencia Española del Medicamento (BOE núm. 77 de 31 marzo)

Farmacovigilancia Veterinaria se denominará Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Veterinario.

2. Se adscribe a la Agencia Española del Medicamento la Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española.

4.2.7 Orden de 3 de marzo de 2000 por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo.

Ministerio de Sanidad y Consumo.(B.O.E 17-marzo-2000).

- Normativa Europea sobre Encefalitis Espongiforme Transmisible.

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) son neuropatías degenerativas crónicas caracterizadas por la acumulación de una isoforma anormal de una glucoproteína celular denominada PrP o proteína del prión. La isoforma anormal de la PrP (PrPSc) difiere de la proteína normal PrP (PrPc) en su gran resistencia a la proteasa y a los tratamientos de desnaturalización térmica. La PrPSc se considera el agente infeccioso responsable de la transmisión de las EET.

La transmisión de las EET entre especies se ve restringida por una serie de barreras naturales, pero estas barreras entre especies se pueden atravesar en condiciones apropiadas. En 1986 en el Reino Unido se reconoció la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) que afectó a gran cantidad de animales especialmente a la ganadería vacuna. Se demostró que la EEB es una enfermedad de transmisión alimentaria asociada con una alimentación a base de carne y huesos procedentes de animales infectados por EET. En otros países también se presentaron casos de EEB en animales importados del Reino Unido o autóctonos.

Por otro lado parece demostrado que una variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob está causada por el agente responsable de la EEB.

La Comisión Europea a la luz de estos acontecimientos consideró que se debía regular la utilización de materiales biológicos procedentes de animales pertenecientes a especies infectadas naturalmente por EET (especialmente bovinos) para la fabricación de medicamentos.

Como consecuencia se procedió a modificar convenientemente la Directiva de la Comisión 1999/82/EC de 8 de Septiembre. Se modificó la segunda parte del anexo II, incluyéndose un apartado C.Bis:

"C.Bis. Medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de las encefalopatías espongiformes animales.

*El solicitante debe demostrar que **el medicamento ha sido fabricado de acuerdo con la nota explicativa** sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía espongiforme animal a través de los medicamentos, y sus actualizaciones, publicada por la Comisión Europea en el volumen 3 de su publicación "Normas sobre Medicamentos de la Unión Europea".*

En España se modificó, en consecuencia, el anexo II del Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo. En esta modificación del R.D. 767/1993 aparece por primera vez la obligación de asegurar el cumplimiento de la normativa Europea sobre riesgo de transmisión de la Encefalopatía Espongiforme Transmisible, que según la "Note for Guidance on the Risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products", (CPMP/BWP/1230/98 rev. 1 septiembre 2000), han de cumplir los titulares de especialidades autorizadas o de solicitudes en trámite de registro.

En este caso mediante la citada Directiva de la Comisión 1999/82/EC queda establecida la obligatoriedad de cumplir todo lo especificado en la Directriz y sus actualizaciones, por tanto la Directriz deja de ser una recomendación pasando a ser de obligado cumplimiento.

La Directriz Europea ha ido sufriendo varias actualizaciones desde la primera edición⁴⁵ hasta la revisión actualmente en vigor de la directriz EMEA 410/01.Rev 2⁴⁶, pero según dispone esta Orden Ministerial las sucesivas actualizaciones son de aplicación para la elaboración de los expedientes de registro desde su entrada en vigor.

4.2.8 Circular 15/00 de la Agencia Española del Medicamento. Minimización del riesgo de transmisión de los agentes de encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos.

(<http://www.aemps.es/actividad/documentos/circulares/home.htm#2000>)

Esta circular especifica la forma en que los laboratorios deben cumplir lo establecido en la Orden de 3 de marzo de 2000.

Teniendo en cuenta el importante número de especialidades autorizadas y en trámite de registro, parece conveniente establecer la presentación de la documentación agrupada en un dossier único que presentará cada titular, conteniendo una declaración del cumplimiento del Anexo al Real Decreto 767/1993 modificado por la citada Orden Ministerial del 3 de marzo de 2000.

Dicho dossier único deberá además contener sendos Anexos en los que se incluirán la totalidad de las especialidades⁴⁷ del titular y de las solicitudes en trámite, expresando, según proceda, su situación respecto a las exigencias recogidas en la Directriz.

El cumplimiento de esta Orden resultó muy dificultoso para los laboratorios puesto que implicaba garantizar el cumplimiento de la Directriz en todos los principios activos, excipientes y sustancias utilizadas en la fabricación. De

⁴⁵ EMEA, 1996. Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products. CPMP/BWP/877/96

⁴⁶ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf

⁴⁷ Las especialidades farmacéuticas presentadas por procedimiento centralizado no están incluidas en el ámbito de aplicación de esta Circular, puesto que es la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) la responsable directa, pero sí les aplica la Directriz Europea..

muchos de estos productos el laboratorio debía requerir del proveedor un certificado que garantizara, o bien que el producto no era de origen animal o si lo era, que cumplía las prescripciones de la Directriz. Algunos proveedores no querían dar información sobre el procedimiento de fabricación, con lo cual no se podía garantizar el cumplimiento de la Directriz. Otros, situados en países que no estaban afectados por la encefalopatía espongiforme transmisible, simplemente no querían saber nada de la cuestión aduciendo que su zona no estaba afectada.

Como consecuencia de esta exigencia algunos laboratorios incluso cambiaron el origen de alguno de los excipientes siempre que fuera posible. Este cambio debió realizarse solicitando la correspondiente modificación en el expediente de registro. Un caso muy extendido fue el cambio del estearato de magnesio de origen animal (sebo) por un estearato de magnesio de origen vegetal.

Uno de los productos de origen animal más ampliamente utilizados son las cápsulas de gelatina, para las cuales, los fabricantes de las mismas debían garantizar el cumplimiento de las prescripciones de la Directriz para todos los fabricantes de gelatina que les suministraban.

La Farmacopea Europea puede emitir Certificados de Conformidad (CEP) para el cumplimiento de la Directriz para aquellos fabricantes que los soliciten aportando la documentación necesaria. Si el fabricante dispone del correspondiente CEP no es necesario solicitarle ninguna documentación adicional. Este hecho facilita en gran manera los trámites para asegurar el cumplimiento de la Directriz. En el caso de los fabricantes de cápsulas de gelatina este es el procedimiento más utilizado. Los fabricantes de gelatina obtienen de la Farmacopea Europea el correspondiente certificado de cumplimiento de la Directriz, que remiten al fabricante de las cápsulas de gelatina y éste, a su vez, remite al laboratorio los certificados

correspondientes, procedentes de los fabricantes de la gelatina que se ha utilizado en la fabricación de las cápsulas que le suministra.

La inclusión de la exigencia de garantizar la minimización del riesgo de transmisión de EET para todos los materiales implicados en la fabricación de medicamentos, es un claro ejemplo de exigencias de calidad para un medicamento originadas por una circunstancia imprevisible como fue la aparición de EEB en el Reino Unido.

4.2.9 Circular 12/2002 Agencia Española del Medicamento. Instrucciones para la solicitud de asesoramiento científico.

(<http://www.aemps.es/actividad/documentos/circulares/home.htm#2002>)

Los estatutos de la Agencia Española del Medicamento ya preveían el asesoramiento científico. Mediante esta Circular se establece que se puede solicitar dicho asesoramiento científico sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento de uso humano o de uso veterinario, durante las etapas de investigación y desarrollo del mismo, para iniciar un procedimiento de reconocimiento mutuo y otros tipos de asesoramientos.

El asesoramiento no es vinculante por parte de la Agencia, pero, aún así, puede ser de gran utilidad en determinados puntos del desarrollo de un medicamento y especialmente cuando se desea elevar a reconocimiento mutuo un registro nacional y la Agencia del Medicamento debe avalar el expediente.

4.2.10 Circular 21/2002 Agencia Española del Medicamento. Formato de solicitud de autorización de especialidades farmacéuticas de uso humano.

(<http://www.aemps.es/actividad/documentos/circulares/home.htm#2002>)

El Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, ya disponía que la solicitud de Autorización para una especialidad farmacéutica debería efectuarse en los modelos previstos, que serían acordes con los que se establecieran en la Unión Europea y que se irían actualizando conforme a los avances científicos y técnicos.

La Comisión Europea revisó la parte 1A del Notice to Applicants estableciendo un nuevo modelo de solicitud⁴⁸. Este modelo estaba ya adaptado a la nueva estructura de Documento Técnico Común que se comentará más adelante.

En principio, este modelo se debía aplicar tanto a las solicitudes tramitadas según el NTA (volumen 2B Presentación y Contenido del dossier. Edición 1998) y las que se tramitasen según NTA (volumen 2B- Documento Técnico Común. Módulo 1 información administrativa), Edición 2001: En consecuencia la Agencia Española del Medicamento mediante la Circular 21/2002 anuló la circular 17/93 estableciendo también el nuevo modelo de solicitud o de modificación de Autorización.

Este nuevo modelo de solicitud recoge una información más amplia que el modelo anterior y los datos en él contenidos o modificados durante la revisión del expediente, son los que quedarán recogidos en el documento de autorización.

⁴⁸ Notice to Applicants volumen 2B Presentación y contenido del expediente. Resumen de la parte 1A del expediente . Julio 2002. Eudra-lex.

El modelo de solicitud consta de dos partes: el modelo de solicitud propiamente dicho y los datos administrativos.

A continuación se presentan unas tablas comparativas de la información solicitada entre la circular 17/93 y la circular 21/2002.

La tabla 4.2 compara los modelos de solicitud y la tabla 4.3 compara el AnexoIII (Parte 1A Datos Administrativos) de la Circular 17/93 y el apartado 2 (Datos de la Solicitud de Autorización de Comercialización) de la Circular 21/2002.

Tabla 4.2 Comparativa entre las Circulares 10/93 y 21/2002 (elaboración propia)

Modelo de solicitud circular 17/93	Modelo de solicitud circular 21/2002
<p style="text-align: center;">Anexo I</p> <p>Solicitud de autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica</p> <p>Nombre de la especialidad</p> <p>Esta solicitud corresponde a:</p> <p>A Solicitud Nacional</p> <p>B Solicitud CEE Dir 83/870/CEE (Multiestado)</p> <p>C Solicitud CEE Dir 87/22/CEE (Concertación)</p> <p>INFORMACIONES SOBRE LA SOLICITUD</p> <ul style="list-style-type: none"> o Solicitud referente a otra previa (art 7.6 R.D.787/1993) o Modificaciones del procedimiento de concertación o Solicitud que corresponde a una petición anterior o Medicamento conteniendo una sustancia medicinal (principio activo) nueva o Medicamento conteniendo una asociación nueva de sustancias medicinales conocidas o Medicamento con nueva indicación o Otro caso o Solicitud abreviada <ul style="list-style-type: none"> o Artículo 11.1 del R.D.767/1993 (Dir 65/65 art.4.8 a) i) o Artículo 11.2 del R.D.767/1993 (Dir 65/65 art.4.8 a) ii) o Artículo 11.2 del R.D.767/1993 (Dir 65/65 art.4.8 a) iii) o Otras solicitudes abreviadas:: <ul style="list-style-type: none"> o Diferente derivado/sal/éster o Diferente indicación terapéutica o Diferente vía de administración o Diferente forma farmacéutica o Diferente pauta posológica o Diferente dosificación o Medicamentos con superbiodisponibilidad o Otros o Otra información o Especialidad farmacéutica publicitaria o Especialidad con denominación genérica <ul style="list-style-type: none"> ▪ Con denominación genérica ▪ Con marca comercial 	<p>1. TIPO DE SOLICITUD</p> <p>1.1. Esta solicitud corresponde a procedimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1.1 CENTRALIZADO (reglamento del consejo nº 2309/93) 1.1.2. RECONOCIMIENTO MUTUO (art. 28 dir. 2001/83/ec) 1.1.3. NACIONAL <p>1.2. ¿se ha solicitado la calificación como medicamento huérfano?</p> <p>1.3. Es una solicitud para un cambio fundamental en una autorización de comercialización(anexo ii de reglamentos ce nº 541/95 o nº 542/95 actualizados? <input type="radio"/> no <input type="radio"/> Sí</p> <p>1.3.1. El cambio se considera una extensión de línea.</p> <ul style="list-style-type: none"> o cambio o adición de una nueva forma farmacéutica o adición de nueva dosis/concentración / cambio cuantitativo del principio(s) activo(s) o adición de una nueva vía de administración o cambio de propiedades farmacocinéticas (incluye biodisponibilidad) o adición / cambio de una indicación en área terapéutica diferente o cambio cualitativo en el principio activo, no definido como principio activo nuevo <ul style="list-style-type: none"> • sustitución sal/éster, complejo/derivado (misma fracción terapéutica) • sustitución por diferente isómero, o de mezcla por un isómero aislado • sustitución de una sustancia de origen biológico o por biotecnología • otro(s) cambio(s), especificar: <p>1.3.2. El cambio no se considera una extensión de línea.</p> <ul style="list-style-type: none"> o adición de uno o más principios activos o eliminación de uno o más principios activos o cambio cualitativo en principio activo, definido como un principio activo nuevo <ul style="list-style-type: none"> • sustitución sal/éster, complejo/derivado (misma fracción terapéutica) • sustitución por diferente isómero o de mezcla por un isómero aislado • sustitución de una sustancia de origen biológico o por biotecnología • Otros cambios (especificar) <p>1.4. ESTA SOLICITUD SE PRESENTA DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO DE LA DIRECTIVA 2001/83/EC:</p> <p>1.4.1. Solicitud completa e independiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Artículo 8.3(i) de la Directiva 2001/83/EC: Solicitud completa (expediente completo) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Principio activo nuevo ▪ Principio activo conocido o Artículo 10.1(a)(ii) Directiva 2001/83/EC: Solicitud bibliográfica <p>1.4.2. Solicitud abreviada:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Artículo 10.1(a)(i) Directiva 2001/83/EC: Solicitud con consentimiento informado o Artículo 10.1(a)(iii) de la Directiva 2001/83/EC <ul style="list-style-type: none"> o Primer párrafo - solicitud de un genérico Último párrafo <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diferencia(s) con respecto a la especialidad original: diferente forma farmacéutica ▪ diferente dosis/concentración (cambio cuantitativo del principio(s) activo(s)) ▪ diferente vía de administración ▪ diferente farmacocinética (incluye diferente biodisponibilidad) ▪ diferente utilización terapéutica ▪ otra(s) diferencia(s) <p>1.4.3. Solicitud de asociación a dosis fijas:</p> <p>Artículo 10.1(b) de la Directiva 2001/83/EC: contiene principios activos conocidos que no se han usado anteriormente en asociación a dosis fijas</p>

- En esta primera parte cabe destacar que en la circular 21/2002 se explica en que casos una nueva solicitud se puede considerar como una extensión de línea.

El concepto de extensión de línea contempla todos los cambios incluidos dentro del ámbito de aplicación del anexo II de los Reglamentos (CEE) 541/95 y 542/95 actualizados, excepto aquellos en los que el principio activo se considera como una “Sustancia activa nueva” según lo definido en el Anexo III del capítulo 1 del volumen 2A de la Guía para el solicitante⁴⁹

ANNEX III

DEFINITION OF A NEW ACTIVE SUBSTANCE

A new chemical, biological or radiopharmaceutical active substance includes:

- a chemical, biological or radiopharmaceutical substance not previously authorised as a medicinal product in the European Union;*
- an isomer, mixture of isomers, a complex or derivative or salt of a chemical substance previously authorised as a medicinal product in the European Union but differing in properties with regard to safety and efficacy from that chemical substance previously authorised;*
- a biological substance previously authorised as a medicinal product in the European Union, but differing in molecular structure, nature of the source material or manufacturing process;*
- a radiopharmaceutical substance which is a radionuclide, or a ligand not previously authorised as a medicinal product in the European Union, or the coupling mechanism to link the molecule and the radionuclide has not been authorised previously in the European Union.*

Una **sustancia activa nueva** es pues a una sustancia que no ha sido autorizado anteriormente como medicamento en la UE., o que presenta diferencias importantes con los medicamentos autorizados (isómeros con diferentes propiedades, biológicos con distinto origen o distinto proceso de fabricación etc.)

⁴⁹ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf

► En cuanto a la segunda parte referente a los datos técnicos se añaden diversas informaciones especialmente destinadas a dejar constancia de las personas del laboratorio responsables de diversas cuestiones técnicas.

<i>Tabla 4.3 Comparativa datos administrativo: circulares 10/93 y 21/2002(elaboración propia)</i>	
circular 17/93	circular 21/2002
ANEXO III PARTE I A DATOS ADMINISTRATIVOS	2 DATOS DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
<p>. Nombre comercial propuesto para la especialidad farmacéutica</p> <p>1.1. Nombre la(s) sustancia(s) medicinal (es)/ principio(s) activo(s)</p> <p>1.2. Clasificación farmacoterapéutica (Orden 13 de octubre 1989)</p> <p>2. Forma farmacéutica y dosificación</p> <p>2.1. Vía de administración</p> <p>2.2. Envases/cierres/dispositivos de administración.</p> <p>2.2.1. Contenido de los envases(formato) y código nacional:</p> <p>2.2.2. Período de validez</p> <p>2.2.3. Período de validez (después de haber abierto el envase)</p> <p>2.2.4. Período de validez (después de la reconstitución)</p> <p>2.2.5. Condiciones de almacenamiento y conservación</p> <p>2.3 Dispensación propuesta por el solicitante /titular :</p> <p>Con receta</p> <p>Sin receta</p> <p>2.3.1. Con receta :</p> <p>con receta ordinaria</p> <p>con receta para tratamiento de larga duración</p> <p>con receta médica. Uso Hospitalario</p> <p>con receta médica. Diagnóstico Hospitalario</p> <p>con receta médica. Especial Control Médico</p> <p>con receta médica de estupefacientes.</p> <p>2.3.2. Sin receta:</p> <p>Publicidad dirigida al público</p> <p>Publicidad dirigida a profesionales sanitarios</p>	<p>.1. Nombre(s) comercial(es) y Clasificación farmacoterapéutica (código ATC)</p> <p>2.1.1. Nombre propuesto (de fantasía)</p> <p>2.1.2. Nombre del principio(s) activo(s):</p> <p>2.1.3. Clasificación farmacoterapéutica. Código ATC:</p> <p>2.2. Dosis/Concentración, forma farmacéutica, vía de administración, envases y presentaciones</p> <p>2.2.1. Dosis/Concentración y forma farmacéutica (en los términos estándar de la Farmacopea Europea)</p> <p>Forma farmacéutica: Principio(s) activo(s):</p> <p>Dosis/Concentración(es):</p> <p>2.2.2. Vía(s) de administración (términos estándar de la Farmacopea Europea)</p> <p>2.2.3. Envases/cierres/dispositivos de administración, incluyendo descripción del material</p> <p>Para cada tipo de envase:</p> <p>2.2.3.1. Tamaño del envase (Presentación)</p> <p>2.2.3.2 Período de validez propuesto:</p> <p>2.2.3.3. Período de validez propuesto (después de la primera apertura):</p> <p>2.2.3.4. Período de validez propuesto (después de reconstitución o dilución)</p> <p>2.2.3.5 Condiciones de conservación propuestas:</p> <p>2.2.3.6 Condiciones de conservación propuestas después de la primera apertura:</p> <p>Adjuntar la lista de bocetos o muestras/ejemplares</p> <p>2.3. Condiciones de prescripción y dispensación:</p> <p>2.3.1. Clasificación/Condiciones de dispensación propuestas Artículo 1(19) de la Directiva 2001/83/EC</p> <p>Con receta médica</p> <p>Sin receta médica</p> <p>2.3.2. Para especialidades que se dispensen con receta médica:</p> <p>con receta ordinaria</p> <p>con receta para tratamiento de larga duración</p> <p>con receta médica. Uso Hospitalario</p> <p>con receta médica. Diagnóstico Hospitalario</p> <p>con receta médica. Especial Control Médico</p> <p>con receta médica de estupefacientes</p> <p>Otras,indicar</p> <p>2.3.3. Para especialidades que puedan dispensarse sin receta médica:</p> <p>dispensación a través de Oficina de Farmacia</p> <p>dispensación a través de otros canales y de Oficina de Farmacia (si procede)</p> <p>2.3.4. Publicidad de especialidades sin receta médica</p> <p>Publicidad dirigida a profesionales sanitarios</p> <p>Publicidad dirigida al público y a profesionales sanitarios</p>

<p>3. Titular/Solicitante (futuro titular de la autorización de comercialización)</p> <p>3.1. Nombre del Director Técnico</p> <p>3.2. Persona autorizada para comunicaciones durante el procedimiento</p> <p>3.3. Entidad que va comercializar la especialidad si difiere del Titular</p> <p>3.4. Fabricante/s de la especialidad farmacéutica terminada y lugares de fabricación incluyendo una descripción de los procesos que realizan y el nombre del Director Técnico.</p> <p>3.4.1. Almacenamiento de la especialidad farmacéutica terminada</p> <p>3.5 Entidad encargada de la liberación del lote en la CEE(Laboratorio importador)</p> <p>3.5.1. Lugar donde se libera el lote</p> <p>3.6. Fabricante/s de la sustancia/s medicinal/es</p> <p>3.7 Empresas contratadas para el proceso de fabricación y/o control</p> <p>4. Composición cualitativa y cuantitativa completa expresada por forma farmacéutica, unidad de administración</p> <p style="padding-left: 40px;">Componentes en exceso (sobredosificación).</p>	<p>2.4. Titular de la autorización de comercialización/Personas de contacto/Compañía</p> <p>2.4.1. Titular de la autorización de comercialización</p> <p>2.4.2. Persona autorizada para las comunicaciones durante el procedimiento</p> <p>2.4.3. Persona autorizada para las comunicaciones entre el titular y Autoridad(es)</p> <p>2.4.4. Persona cualificada en el EEE para <i>Farmacovigilancia</i></p> <p>2.4.5. <u>Servicio científico</u> del titular de la autorización en el EEE</p> <p>2.4.6. Laboratorio comercializador</p> <p>2.5. Fabricantes</p> <p>2.5.1. Fabricante(s) autorizado(s) (o importadores) responsables de la liberación de lotes en el EEE</p> <p>2.5.1.1. Fabricante(s) autorizado(s) (o importadores) responsables de la liberación de lotes en el EEE para <u>defectos y retiradas del producto del mercado.</u></p> <p>2.5.1.2. Acuerdos para la realización del control/análisis de los lotes:</p> <p>2.5.2. Fabricante(s) de la especialidad farmacéutica y lugar (es) de fabricación: diagrama de flujo Si el lugar de fabricación está en el EEE, Adjuntar las autorizaciones de fabricantes Si el lugar de fabricación está fuera del EEE, Adjuntar autorización del fabricante Informe inspección de NCF por la EEE o equivalente</p> <p>2.5.3. Fabricante(s) del principio(s) activo(s):</p> <p>Certificado de Conformidad de la Farmacopea Europea Drug Master File (Expediente Maestro)?: Inspección por un país de la UE/EEE</p> <p>Empresas contratadas para la realización de ensayos de biodisponibilidad o bioequivalencia o utilizadas para la validación de procesos de fabricación de hemoderivados.</p> <p>2.6. Composición cualitativa y cuantitativa</p> <p>2.6.1. Composición cualitativa y cuantitativa completa en principios activos y excipientes Cualquier sobredosificación, no debe ser incluida en la composición, sino a continuación:</p> <p>2.6.2. Lista de materiales de origen animal y/o humano contenidos o utilizados en el proceso de fabricación</p> <p>2.6.3. organismos modificados genéticamente (OMG)</p> <p>3. ASESORAMIENTO CIENTÍFICO</p> <p>4. PROGRAMA DE DESARROLLO EN PEDIATRÍA</p>
---	--

En esta tabla comparativa es interesante **destacar como nuevas exigencias o ampliaciones**, los puntos siguientes:

► En el apartado referente a envases y material de acondicionamiento se exige la especificación **de la naturaleza del envase**, así como el período de validez después de apertura o reconstitución.

► Obligación de **declarar el nombre de los responsables de farmacovigilancia, del servicio científico del laboratorio y la persona de contacto para defectos y retiradas de productos del mercado.**

Este apartado es un exponente más de la tendencia general de dejar bien establecidas y clarificadas las responsabilidades del laboratorio en cuanto a la calidad continua del medicamento durante todo su ciclo de vida. El seguimiento del producto en el mercado se establece como una continuación natural de los compromisos adquiridos en el expediente de registro.

► En cuanto al **fabricante del medicamento**, para el cual ya se requería que hubiera sido inspeccionado, en este nuevo impreso se exige explícitamente aportar **el Certificado de Normas de Correcta Fabricación** vigentes.

Con este requerimiento se pretende que todo medicamento registrado y comercializado en cualquier país comunitario independientemente del lugar donde haya sido fabricado, responda al estándar de calidad comunitario.

Este punto no presenta problemas cuando el fabricante se encuentra establecido en la Comunidad Europea o con acuerdos de Inspección, pero se puede convertir en una dificultad importante cuando el fabricante se encuentra en un país tercero ya que debe ser inspeccionado por una Autoridad de algún país comunitario.

► Para los principios activos las exigencias son bastante semejantes ya que se requiere una inspección por parte de una autoridad comunitaria del cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación para los fabricantes de estos productos.

► Con referencia a **la composición** aparecen dos nuevos requerimientos ya que debe adjuntarse:

- La lista de **materiales de origen animal** o humano que pueden intervenir en la fabricación y para ellos se debe certificar en el **expediente, el cumplimiento de la Directriz sobre minimización del riesgo de transmisión de la encefalopatía espongiforme transmisible**
- La **información sobre organismos genéticamente modificados** que puedan estar incluidos en la composición, entendiéndose por tales los definidos según la Directiva 2001/18/EC⁵⁰: *«organismo modificado genéticamente (OMG)», el organismo, con excepción de los seres humanos, cuyo material genético haya sido modificado de una manera que no se produce naturalmente en el apareamiento ni en la recombinación natural.*

► Finalmente en este nuevo modelo de solicitud se recogen los datos referentes al **asesoramiento científico** previsto en la circular 12/2002, en el caso que para la solicitud de autorización que se presenta se haya producido dicho asesoramiento.

Este nuevo formato de solicitud debemos interpretarlo como un avance a los cambios que iba a representar la revisión que en aquel momento estaba en curso del Notice to Applicants.

⁵⁰ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:106:0001:0038:ES:PDF>

4.2.11 LA ARMONIZACIÓN: ICH Y EL DOCUMENTO TÉCNICO COMÚN

La evolución y aumento de las reglamentaciones, que hemos visto hasta ahora, sobre la presentación de datos para los expedientes de registro de los medicamentos en España, se puede comparar a los procesos similares que vivieron otros países más o menos al mismo tiempo. En general entre 1960 y 1970 se produjo en todos ellos un aumento de su legislación en este ámbito.

La Industria farmacéutica por otro lado, en su búsqueda y expansión de nuevos mercados, se encontró con la dificultad de que, aunque las exigencias de calidad podían no diferir mucho de un país a otro, el sistema y la forma de elaborar y presentar la documentación, sí que era muy diferente. Este hecho obligaba, en muchas ocasiones, a generar estudios paralelos (por ejemplo estudios de estabilidad) puesto que las condiciones exigidas para su realización diferían de un país a otro. No tardó en hacerse evidente la necesidad de racionalizar y armonizar la reglamentación. De hecho la Comunidad Europea ya había empezado, tal y como hemos visto, este proceso para todos sus Estados miembros y se demostró que la armonización era viable.

En el año 1989, en el transcurso de la conferencia organizada por la OMS de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA), celebrada en París, se empezaron a materializar algunos planes de acción para la Armonización, a la vez que se producían contactos entre Europa Japón y Estados Unidos con este mismo fin. Poco después los miembros de la International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA) se reunieron para discutir la posición de la industria en la reglamentación internacional.

A consecuencia de estos contactos, durante una reunión organizada en Bruselas por la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) en Abril de 1990, se creó la International Conference of Harmonisation (ICH).⁵¹ En la primera reunión ya se acordó que los temas a estudiar para la armonización se dividirían en seguridad, calidad y eficacia que, de hecho, se corresponde con los criterios para la aprobación y autorización de un nuevo medicamento. Se tendrían en cuenta los intereses del consumidor y la salud pública, para evitar innecesariamente la duplicidad de ensayos clínicos en humanos y reducir al mínimo los ensayos con animales sin que quedaran afectadas la seguridad y la eficacia.

La ICH constituía una oportunidad única para que las Autoridades Regulatoras y la Industria llegaran a un consenso sobre las medidas necesarias por conseguir la armonización de normas técnicas y criterios por el desarrollo de los medicamentos. Se consideró prioritaria la armonización de las condiciones técnicas para la presentación de los datos a través de las tres regiones: Europa, Japón y Estados Unidos.

En la primera conferencia celebrada en Bruselas en Noviembre de 1991 se llegó ya a importantes acuerdos entre los que se puede citar:

- Establecimiento de un protocolo tripartito de **pruebas de estabilidad** para nuevas sustancias que será adoptado a finales de 1992.
- Plan de acción para implementar nuevas guías sobre determinación de **impurezas y estereoquímica**.
- **Armonización de las Farmacopeas** Europea, Japonesa y de los Estados Unidos.
- **DL50:** será **abandonada** y reemplazada por estudios científicamente diseñados de incremento de tolerancia de dosis. Se **utilizará toxicidad aguda en no roedores cuando sea necesario**.

⁵¹ <http://www.ich.org/about/history.html>

- **Toxicidad crónica:** Reducción de los estudios en **roedores a 6 meses.**
- **Toxicidad sobre reproducción:** se adaptará un protocolo tripartito a principios de 1993 mientras tanto serán aceptados por los otros bloques los estudios realizados con las actuales Directrices.
- **Biotecnología :** hay un importante consenso para los estudios ineditados.

La segunda conferencia tuvo lugar en octubre 1993, en Orlando (Florida), y se alcanzaron también importantes acuerdos para la elaboración de nuevas directrices (guidelines) para la elaboración de los medicamentos, especialmente en los siguientes aspectos:

- Toxicidad de la reproducción.
- Duración de la **conservación en función del calor y la humedad.**
- Aspectos específicos de los nuevos medicamentos destinados a las **personas ancianas.**

Desde estas primeras actuaciones la ICH no ha dejado de funcionar elaborando nuevas guías.

Desde el punto de vista de la **presentación del expediente de registro**, la primera directriz ICH para armonizar el formato de presentación de los datos fue la “E3 contenido y formato de los informes de estudios clínicos”, adoptada en Europa en diciembre de 1995 como CPMP/ICH/137/95 ⁵², que establece un formato único por la presentación de los informes de los estudios clínicos básicos de la sección clínica de un expediente de registro.

Un paso fundamental lo constituyó la aparición, en el año 2000, de la Directriz ICH M4, Documento Técnico Común (CTD), que constituye un contenido y un formato armonizado para las solicitudes de nuevos productos.

⁵² <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

Paralelamente, en Europa la legislación referida a medicamentos sufrió, el año 2001, una reestructuración consistente en refundir toda la normativa existente anteriormente en una Directiva única: “Directiva 2001/83/CE⁵³ por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano”. Posteriormente, para adaptar la Legislación comunitaria a la ICH se publicó la Directiva 2003/63/CE⁵⁴, que modificaba la 2001/83/CE y posteriormente las Directrices (Guidelines) correspondientes.

España como Estado miembro estaba obligada a hacer la adaptación correspondiente mediante la transposición de la Directiva 2003/63/CE.

Las diferencias entre la Directiva y el R.D. 767/1993 sólo afectaban al Anexo II, por tanto, para la adaptación sólo fue necesaria la publicación de una Orden Ministerial modificando el mencionado anexo.

4.2.12 Orden SCO/3461/2003 de 26 de noviembre por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo.

Ministerio de Sanidad y Consumo (B.O.E. 12-Diciembre-2003)

- Contenido y formato armonizado para las solicitudes de nuevos productos (CTD). Inclusión de las Directrices de referencia.
- Calidad del principio activo ligada a su fabricante.

⁵³ Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DOCE nº L 311 de 28.11.2001)

⁵⁴ Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DOCE nº L 159 de 27/06/2003)

- Dossier del fabricante para principios activos.
- CEP (Certificate of suitability) de la Farmacopea Europea.
- Incremento de exigencias, especialmente impurezas, disolventes residuales, etc.
- Control del riesgo de transmisión de la encefalopatía espongiforme transmisible.
- Organismos genéticamente modificados.
- Documentación y requisitos para realizar cambios en el expediente.
- Gran cantidad de certificaciones y compromisos en el expediente.
- Reformateo a CTD de los expedientes anteriores.

Esta Orden recoge la modificación del Anexo II del RD 767/1993 en lo referente a la estructura de presentación de los datos, adaptándola a la estructura del CTD. Se trata de una modificación total del mencionado Anexo II. A pesar de que recoge la presentación de expedientes de registro en la estructura CTD, recoge también los avances de calidad que se habían ido produciendo y que ya han sido comentados.

También regula la aportación de los datos correspondientes a la realización de estudios complementarios para determinadas autorizaciones de comercialización en condiciones especiales.

Se adjunta el contenido del anexo II de esta orden como **Anexo IV.1 Orden SCO/3461/2003 anexo II**

El CTD es el formato finalmente acordado internacionalmente para la preparación de solicitudes de autorización de comercialización en Europa, Estados Unidos y Japón. Corresponde a una estructura cerrada con unos apartados prefijados y siguiendo un índice incorporado al propio documento a fin de que el contenido técnico quede asignado directamente a la sección correspondiente. Su finalidad principal es el ahorro de tiempo y recursos para revisar la documentación, pero **no**

establece la calidad de la información del expediente. Más adelante se verá como se establece y garantiza esta calidad.

El CTD no corresponde al documento completo ya que cada una de las tres regiones implicadas en la armonización dispone de la primera parte (Módulo 1) para incluir la información de su propio interés. Este módulo se considera que no forma parte del CTD. Un expediente de registro en formato CTD corresponde a la siguiente estructura:

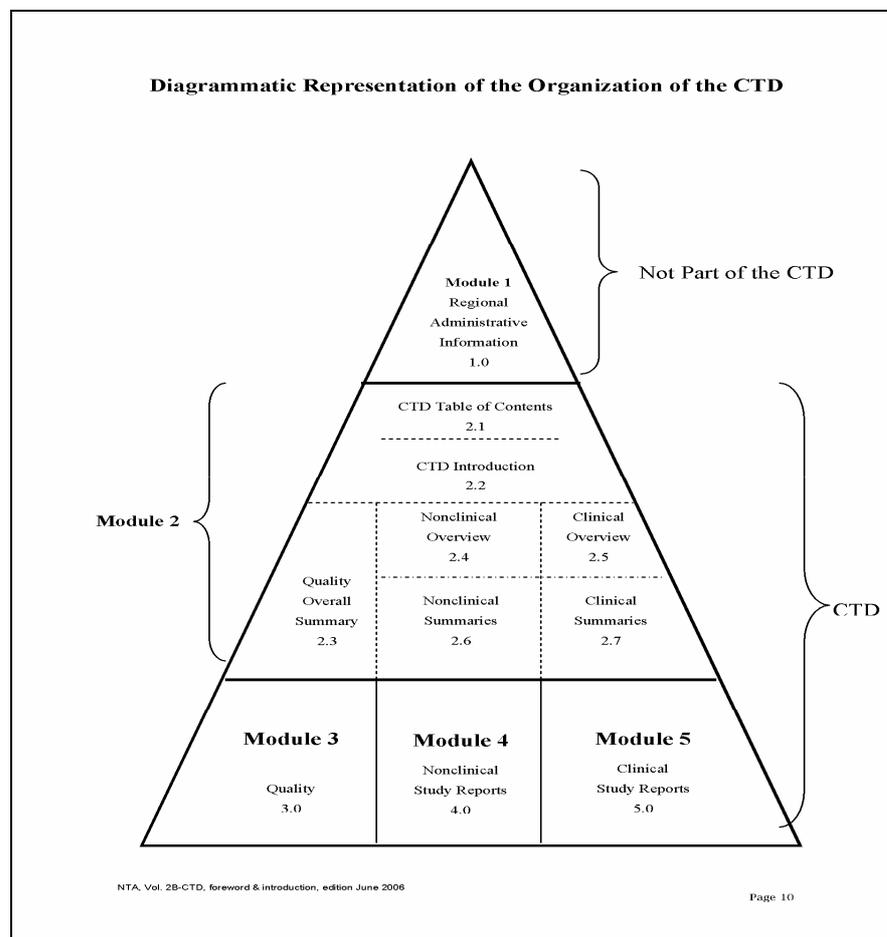


Fig.4.3 Diagrama de la estructura del CTD (NTA)

En la Comunidad Europea, punto de interés de este trabajo, la estructura del CTD vigente en Europa (EU-CTD) se encuentra incluida en la edición vigente del

“Notice to Applicants volumen 2B presentation and content of the dossier”, y se actualiza periódicamente.⁵⁵

La actualización no comporta una nueva versión del documento completo, sino que se van publicando nuevas versiones de los distintos módulos, cada uno con su fecha de la última actualización.

Introduction Edition June 2006

Module 1 Edition May 2008

Module 2 Edition July 2003

Module 3 Edition July 2004

Module 4 Edition July 2004

Module 5 Edition July 2004

Herbals Edition July 2003

Desde el día 1 de Julio de 2003 todos los expedientes de registro, sean de la clase que sean, que se presenten en cualquier país de la Unión Europea deben corresponder obligatoriamente a este formato. El anexo II de la Orden SCO/3461/2003 corresponde al del CTD vigente en el Notes to Applicants en el momento de la publicación de la Orden, pero se debe entender que en la presentación de un expediente de registro, es preciso tomar en consideración la edición vigente en el momento de la presentación del expediente.

El Documento Técnico Común se estructura en 5 Módulos y proporciona un índice numerado para todos los módulos, que se debe respetar incluyendo las diferentes informaciones y datos numerados en la sección correspondiente. Este hecho constituye una gran ventaja porque en caso de modificación sólo se requiere sustituir el apartado correspondiente sin alterar el resto del documento.

⁵⁵ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm

MÓDULO 1.

Tal y como ya se ha dicho, el contenido de este módulo corresponde a documentación propia de cada región armonizada. Para la Unión Europea lo definió la Comisión Europea después de consultar con la Agencia Europea del Medicamento y las partes interesadas. Este módulo contiene los datos administrativos como, por ejemplo, el formulario de solicitud, la ficha técnica propuesta y las características del etiquetado y prospecto.

Los módulos 2, 3, 4, y 5 son comunes por todas las Regiones ICH.

MÓDULO 2.

Contiene el resumen general de calidad (QOS Quality overall summary), el resumen global y el sumario de la parte no clínica (Non Clinical Written Summaries), y los resumen global y el sumario de la parte clínica (Clinical Written Summaries). Estos resúmenes los deben preparar **personas cualificadas y expertas**, y son el equivalente a los informes de experto que se incorporaban al expediente en la parte 2 del antiguo formato NTA. Los informes han de ir firmados y el currículum del experto se ha de incorporar al módulo 1. (Sección 1.4).

MÓDULO 3. Documentación química, farmacéutica y biológica

La estructura de esta documentación esta descrita en la directriz ICH M4Q-Calidad.

Comprende todos los datos químicos y farmacéuticos incluyendo también los productos biológicos y biotecnológicos.

MÓDULO 4 . Documentación no clínica

Tanto para el principio activo, como para el producto acabado, hace falta incluir los informes escritos de las pruebas toxicológicas y farmacológicas efectuadas.

Los informes se deben presentar siguiendo la directriz ICH M4S- Seguridad (Non Clinical Summaries and Organisation of Modulo 4).

MÓDULO 5 . Documentación clínica

Se deben presentar los informes correspondientes a todas las pruebas clínicas efectuadas al principio activo o al producto acabado, siguiendo la directriz ICH M4E-Eficacia.

La **estructura del CTD es totalmente diferente** a las otras que habían existido anteriormente, dado que es sobradamente conocido y utilizado por todos los laboratorios solicitantes de autorizaciones de comercialización por ser el actualmente vigente en la Unión Europea, Estados Unidos y Japón, no parece adecuado profundizar en la descripción del mismo. No obstante es interesante comentar algunos aspectos:

► El documento en sí no incluye ninguna especificación de calidad ni indicación del contenido de los apartados. La garantía de que el contenido global del documento responde a los estándares de calidad vigentes, queda establecida en **la inclusión en cada apartado del CTD de las directrices de referencia**. Estas directrices se van actualizando y, por este motivo, al redactar un nuevo expediente es preciso consultar cuales son las directrices de aplicación vigentes.

Como ejemplo ilustrativo de lo que acabamos de exponer, reproducimos uno de los apartados correspondientes al módulo de calidad concretamente a la sección 3.2.S.3.2.⁵⁶ correspondiente a las impurezas del principio activo. A modo de modo de indicación, se incluyen las directrices de referencia, a las cuales deben ajustarse

⁵⁶ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

la realización de los estudios, las especificaciones etc. que se incluirán en cada apartado:

3.2.S.3.2 *Impurities (name, manufacturer)*

Information on impurities should be provided.

Reference CPMP-ICH Guidelines: "Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", "Impurities: residual solvents", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products", "Specifications – Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products – Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products"

Reference CPMP-Guidelines: "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances"

- ▶ El hecho de que el documento tenga una estructura y unos apartados establecidos es muy útil para conseguir que el expediente sea técnicamente completo y se incluyan todos los datos necesarios. En el caso que no sea necesario cumplimentar alguno de los apartados, se debe incluir igualmente, indicando "no procede" o similar. Si el motivo de la no inclusión es otro, debe aportarse la correspondiente justificación. Esta estructura permite la sustitución de una o más partes del dossier con motivo de una variación y así se puede disponer siempre de una versión completa del dossier vigente.

- ▶ Por primera vez se fija en Europa el tipo de letra para todo el contenido del documento así como el tipo de indexación y paginación.

- ▶ En la introducción se sugiere la **posibilidad de reformatear a CTD** los expedientes existentes aunque no hay obligación de hacerlo. No se recomienda el reformateo para los estudios no clínicos, clínicos y partes de la documentación. Sin embargo, **para la parte de calidad se anima a las empresas titulares al reformateo de manera voluntaria**, especialmente para facilitar el manejo de las variaciones y extensiones de línea después del 1 de julio de 2003. Tal cambio de formato debe involucrar el módulo de calidad completo incluyendo todas las variaciones aprobadas.

En el expediente reformateado **debe certificarse que no se ha producido ningún cambio** en el contenido del dossier, mediante una declaración firmada por el Titular de la Autorización de Comercialización, en la que debe indicarse que el contenido / datos del Módulo de Calidad es idéntico a la parte aprobada de calidad y que no ha habido cambios en el expediente como resultado del cambio de formato. La Administración deja pues a la **responsabilidad de los titulares la veracidad de la información incluida en el expediente reformateado**.

El reformateo no es una tarea sencilla, los expedientes ya aprobados normalmente lo fueron según una base legal con menos exigencias técnicas que las establecidas para el CTD, por tanto, en algún caso deberán quedar apartados vacíos de información y en otros casos será difícil reubicar la información existente. En el propio documento se incluyen unas tablas de correspondencia entre los apartados del CTD (NTA, Vol. 2B, edition May 2006) vs. NTA, Vol. 2B (edition 1998)

Anexo IV.2 Tablas de correspondencia

Tal como hemos comentado el CTD en cuanto a estructura documental no comportaba ninguna exigencia de calidad, pero esto no significa que durante este período no hubiesen evolucionado las mismas.

A continuación comentamos brevemente los puntos más destacables en cuanto a la **calidad del medicamento** durante este período y que podemos considerar englobados y recogidos en esta orden:

- La calidad del **principio activo** debe quedar bien establecida y ligada a un fabricante determinado, de tal forma que si se cambia de fabricante de principio activo se exige que el nuevo demuestre que es capaz de dar la misma calidad. Además, como ya se ha visto, el fabricante debe cumplir las Normas de Correcta

Fabricación para fabricantes de principios activos (API) y el titular es el responsable de certificarlo.

Las exigencias o especificaciones de calidad deben ser las de la Farmacopea Europea vigente si el producto está incluido en la misma y si no lo está, deben quedar establecidas y justificadas en el expediente.

La parte del dossier correspondiente a la materia prima puede ser sustituida por una referencia al dossier que el propio fabricante ha presentado a las Autoridades Sanitarias y por la cual el fabricante autoriza al laboratorio a hacer uso y referencia en su expediente (carta de acceso) y se compromete a informar al titular del medicamento de todos los cambios que introduzca, para que el titular pueda hacer la correspondiente actualización del dossier.

También se puede sustituir la parte de calidad del principio activo por el correspondiente “Certificate of Suitability” (CEP), que emite la Farmacopea Europea para un producto y un fabricante determinado. Si el producto que se incluye dispone de CEP, basta con añadir el compromiso del fabricante de comunicar las actualizaciones para que quede cumplimentado todo el apartado de calidad del principio activo. La calidad la garantiza el cumplimiento de la Farmacopea Europea.

Las exigencias de calidad se han ido incrementando, especialmente con respecto a la identificación de impurezas y residuos de disolventes procedentes del proceso de síntesis.

► **Los excipientes** han sufrido un aumento considerable en las exigencias de calidad. Los que se utilizan por primera vez en la industria farmacéutica deben ser tratados como los principios activos. Si un excipiente ya es de uso en la industria farmacéutica, si está incluido en la Farmacopea Europea debe cumplir las

especificaciones de la misma, o bien, detallarse la metódica analítica completa si no está incluido en dicha Farmacopea.

Tanto para principios activos como para excipientes y cualquier otro producto que intervenga en la elaboración del medicamento (cápsulas de gelatina, sustancias de origen animal etc.), se debe acreditar el cumplimiento de la normativa Europea sobre ausencia de riesgo de la encefalopatía espongiforme transmisible (**EET**) y también el cumplimiento de las disposiciones sobre organismos genéticamente modificados (**GMO**).

► La parte correspondiente a la **calidad del producto acabado** está fundamentada en el **desarrollo galénico**, que adquiere la máxima importancia y trascendencia.

Se exigen más pruebas que justifiquen la elección de una fórmula determinada entre varias posibles. De un desarrollo galénico bien hecho puede surgir un espacio de diseño, es decir, unas zonas de variación del excipiente y/o características del producto, que permitan asegurar que las oscilaciones de la fórmula y las características dentro de este entorno, no afectarán a la calidad del producto y no será necesario solicitar ninguna modificación a las Autoridades Sanitarias.

El concepto de **espacio de diseño** es relativamente nuevo y no es todavía de uso frecuente. Pese a que se incrementa el coste del desarrollo galénico, a la larga permite abaratar el coste global y optimizar los recursos puesto que disminuye el número de futuras variaciones.

Se han incrementado también las exigencias en las **validaciones** tanto de procedimientos de fabricación como de metódicas analíticas.

Se da la importancia necesaria al **tamaño de lote** que queda fijado en el expediente de registro, siendo necesario justificar cualquier cambio mediante la correspondiente variación.

► La parte **clínica** también ha visto incrementado su nivel de exigencia. Ha quedado fijada la forma y la tabulación de los datos, y se han introducido cambios para recoger los casos en que se puede prescindir de la presentación de estos estudios mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia.

Se establece una relación con las características de los lotes que se han utilizado para la clínica o la bioequivalencia, de tal manera que determinado tipo de cambio sobre la fórmula o las características del producto, especialmente las físico-químicas, pueden cuestionar la validez de estos estudios.

► Actualmente los expedientes de registro se apoyan cada vez más en una serie de documentos que representan **compromisos y certificaciones**. Esto quiere decir que debe constar y ser conocido quien toma responsabilidad sobre lo que se certifica. Como ejemplos, poder citar los mismos informes de experto del Módulo 2, la certificación por parte del titular de que el fabricante del principio activo cumple las Normas de Correcta Fabricación, el compromiso del fabricante del principio activo de informar de los cambios, el certificado de ausencia de riesgo de transmisión de la EET etc.

► **Modificaciones en el expediente de registro.** La Normativa Europea define claramente qué variaciones son posibles en un expediente de registro y los requerimientos y documentación necesaria para solicitarlas. Cada cambio tiene establecidos sus propios requerimientos para que puedan ser autorizados por las Autoridades Sanitarias.

Para las modificaciones de los registros, se debe presentar la documentación correspondiente en formato CTD, aunque los expedientes estén elaborados en otros formatos diferentes. En consecuencia, hay expedientes que tienen partes en CTD y partes en otros formatos.

Versión electrónica del CTD: e-CTD

No cambia la estructura del dossier ni el contenido. Cambia la forma de almacenar y transmitir los datos por vía electrónica. La información queda incorporada a carpetas informáticas y se modifica la intercomunicación por vía telemática con las Agencias del Medicamento. **El sistema es diferente pero las exigencias son iguales**, por lo tanto, para el objetivo de este trabajo no es necesario profundizar más en su descripción.

En resumen, la utilización del CTD permite elaborar un dossier fácil y completo que puede ser evaluado indistintamente en la U.E. Japón y Estados Unidos. La seguridad de que las exigencias son las mismas permite ahorrar gastos y optimizar recursos.

El modelo de solicitud que se incluía en el CTD en el momento de su publicación lo recogía básicamente la ya citada Circular1/2002.

4.2.13 Circular 5/2004 Agencia Española del Medicamento. Modificación de las condiciones de autorización de las especialidades farmacéuticas de uso humano.

(http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/circular_5-2004.pdf)

- Clasificación de las variaciones.
- Inclusión del informe de experto sobre la documentación relativa a la variación.
- Recomendación del reformato a CTD del módulo 3 con las modificaciones referidas a este módulo.

Esta Circular corresponde a la adaptación de la legislación Española en cuanto a variaciones a lo dispuesto en el Reglamento (CE) nº 1084/2003 de la Comisión de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios.

► Las modificaciones de importancia menor de la autorización de comercialización se clasifican en modificaciones **Tipo IA** y modificaciones **Tipo IB**, las modificaciones de importancia mayor quedan como **Tipo II**.

Las modificaciones consecuentes bien Tipo IA o Tipo IB y que se producen, necesariamente, a consecuencia de una modificación principal, bastará con presentar una solicitud que incluya todas las modificaciones relacionadas.

Cuando una variación Tipo II entrañe modificaciones consecutivas, bastará presentar una única solicitud para abarcarlas todas. En este caso la solicitud describirá la relación existente entre la modificación principal y las relacionadas. En caso de que la variación principal no sea resuelta positivamente, tanto en su fase de validación como de tramitación, el resto de las variaciones ligadas a la misma no se tramitarán.

► Cabe destacar que las modificaciones menores **Tipo I A**, según esta Circular, no sufren ninguna evaluación por parte de la Agencia del medicamento, la cual

únicamente comprobará que se presenta toda la documentación requerida. Nuevamente **recae sobre el solicitante la responsabilidad** de la idoneidad y veracidad de la solicitud para este tipo de modificaciones menores.

QUINTA: Tramitación

La tramitación prevista en esta instrucción es la establecida en el Reglamento 1084/2003.

1- MODIFICACIONES TIPO I

Las modificaciones menores de las condiciones de autorización de comercialización de un medicamento, de acuerdo con el Reglamento 1084/2003 CE se diferencian en modificaciones Tipo IA y modificaciones Tipo IB.

MODIFICACIONES TIPO IA

(..)La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, verificará que la documentación presentada se ajusta a lo previsto en la presente Circular esto es que la modificación Tipo IA solicitada cumple con las condiciones y que se presenta la totalidad de la documentación justificativa correspondiente a dicha modificación previstas en el Anexo 2.

*Durante el período de 30 días a contar desde el siguiente a la presentación de la solicitud, la Agencia comunicará al interesado su admisión a trámite, o en su caso los defectos que hayan de ser subsanados. En el caso de **que la solicitud sea válida podrá implementarse desde el momento de la recepción de la comunicación** de la Agencia.*

MODIFICACIONES TIPO IB

(...)La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, verificará que la documentación presentada se ajusta a lo previsto en la presente Circular, esto es, que la modificación Tipo IB solicitada cumple con las condiciones previstas del Anexo 2 y que presenta la totalidad de la documentación justificativa correspondiente a dicha modificación. En el el plazo de quince días, a contar desde el día siguiente a la presentación de la solicitud, se comunicará al interesado su admisión a trámite o, en su caso, remitirá un escrito motivado exponiendo los defectos de la solicitud que deben ser subsanados,

*En caso de admisión a trámite de la solicitud, en el plazo de 30 días a contar desde el día siguiente a su comunicación al interesado conforme a lo previsto en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y **Productos Sanitarios remitirá al interesado resolución autorizando la modificación solicitada o, por el contrario, propuesta de resolución por la que se deniega la solicitud.***

MODIFICACIONES TIPO II

(...) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de quince días, a contar desde el día siguiente a la presentación de la solicitud, comunicará al interesado su admisión a trámite o, en su caso, remitirá un escrito exponiendo los defectos de la solicitud que deben ser subsanados, en el plazo de 90 días a contar desde el día siguiente a su comunicación al interesado conforme a lo previsto en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá al interesado resolución autorizando la modificación solicitada o, por el contrario, propuesta de resolución por la que se deniega la solicitud. El interesado dispondrá de un plazo de 15 días para presentar las alegaciones correspondientes.

Para la implementación de la modificación solicitada será necesaria la autorización expresa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

► Para las solicitudes de Tipo II se introducen dos nuevos requerimientos muy interesantes desde el punto de vista de la calidad.

- Deben incluir un **informe de experto sobre la modificación solicitada**. El experto puede ser distinto del que avaló la parte correspondiente del expediente inicial. Si es así el experto solo tiene responsabilidad sobre la modificación.
- Se recomienda explícitamente que **para las modificaciones Tipo II de Calidad se proceda al formateo del Módulo 3 del dossier en CTD incluido el DMF (Drug master file) de la materia prima**.

Las solicitudes de modificación Tipo II habrán de ajustarse al siguiente formato:

Módulo 1

1.0 Escrito de presentación

1.1 Índice de contenidos

1.2 Modelo de solicitud

1.3 Ficha Técnica y material de acondicionamiento, si procede

1.4 Información relativa al experto (Currículo Vitae del experto más declaración firmada del mismo). El experto puede ser diferente al que avaló la visión general y resumen del Modulo correspondiente o del antiguo informe de experto, en este caso solo tendrá la responsabilidad sobre la modificación presentada)

Módulo 2

*Cualquier modificación Tipo II deberá estar acompañada por la **visión general del experto**, y el resumen y la documentación técnica que avale la modificación solicitada*

Se recomienda reformatear la documentación de calidad del medicamento de acuerdo con el Módulo 3, de la estructura del expediente CTD (incluido el DMF), con el fin de facilitar la presentación de las modificaciones referentes a la calidad del medicamento. El contenido de la documentación deberá ser idéntico al contenido de la estructura NTA-98 con la incorporación de las modificaciones autorizadas hasta ese momento. El titular de la autorización de comercialización deberá realizar una declaración firmada en la que se manifieste que el contenido y los datos de la documentación de calidad no han sido modificados en el Modulo 3presentado en estructura CTD, respecto al contenido y datos que figuran en la antigua estructura NTA-98.

La documentación de calidad adaptada a la estructura del Módulo 3 - CTD se presentará simultáneamente a la modificación de las condiciones autorización solicitada, pero por separado.

Posteriormente la AEMPS en su web incluye el siguiente párrafo, a fin de indicar que para la solicitud de modificaciones debe aplicarse la Directriz Europea correspondiente. En dicha Directriz (Guideline) se indica tanto las

condiciones como la documentación necesaria para la presentación de las variaciones.

*NUEVO: Para las solicitudes de modificación de autorización de medicamentos de uso humano será de aplicación la “Guideline on dossier requirements for Type IA and IB variations”, de fecha 07-07-2006, publicada en:
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/postguidance/q04>*

La circular 5/2004 tiene como anexo el modelo de impreso de solicitud de modificación de una autorización de comercialización y el listado de modificaciones de Tipo I con las condiciones a cumplir y la documentación necesaria. **Anexo IV.3 Anexo circular 5- 2004**

4.2.14 Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Jefatura del Estado (B.O.E. 27-julio-2006

- Desaparición del concepto de especialidad farmacéutica.
- Incorporación de los medicamentos veterinarios.
- Disposiciones para el registro de medicamentos genéricos (cláusula Bolar).
- Disposiciones para medicamentos especiales.
- **Autorización definitiva después de la primera renovación.**
- Autorización para los fabricantes de principios activos.

Como consecuencia de la transposición de la Directiva 2004/27/CE y la Directiva 2004/28/CE aparecen una serie de novedades en el panorama general del medicamento, algunas de ellas tienen también relación con los procedimientos de registro y autorización de los medicamentos.

- ▶ En primer lugar **desaparece el concepto de especialidad** farmacéutica, tal como establecen las Directivas comunitarias, y por tanto, a partir de la publicación de esta Ley cualquier referencia a especialidad farmacéutica debe ser sustituida por medicamento. De hecho el término especialidad farmacéutica estaba tan arraigado en la terminología farmacéutica española, que aún actualmente aparece este término en alguno de los múltiples documentos que genera la práctica diaria en un laboratorio farmacéutico.
- ▶ Se modifica la definición de medicamento haciendo distinción entre la definición de medicamento de uso humano y medicamento veterinario, incluyendo la definición de este último.

«Medicamento de uso humano»: toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

«Medicamento de uso veterinario»: toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico veterinario. También se considerarán «medicamentos veterinarios» las «premezclas para piensos medicamentosos» elaboradas para ser incorporadas a un pienso.

- ▶ Esta Ley incorpora, como novedad, la **referencia a los medicamentos veterinarios** que hasta entonces habían seguido normativas particulares. Se regulan como medicamentos dotados de características propias, ya que por efecto de la normativa comunitaria europea de aplicación, los citados medicamentos han de cumplir las garantías generales de calidad, seguridad y eficacia para la salvaguardia de la salud y el bienestar de los animales, así como la salud pública. La evaluación de los mismos implica al Ministerio de Sanidad y Consumo y al de Agricultura, Pesca y Alimentación.

► Respecto a la autorización de **medicamentos genéricos**, es interesante destacar que queda definitivamente aclarado que todos los derivados, sales, isómeros, etc. de un principio activo se considerarán el mismo principio activo, excepto si tienen propiedades diferentes que afecten a la seguridad y eficacia. Se debe por tanto interpretar que cada derivado, sal, isómero debe ser estudiado, en cuanto a su seguridad y eficacia, cuidadosamente antes de poder considerarlo un mismo principio activo con respecto a uno preexistente.

Por otro lado se reafirma que las diferentes formas orales de liberación inmediata se consideran, a los efectos de los medicamentos genéricos, la misma forma farmacéutica.

Finalmente se define claramente la posibilidad de exención de presentación de biodisponibilidad remitiendo para los criterios de aplicación a las directrices correspondientes.

- f) *«Medicamento genérico»: todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.*

Respecto también a los medicamentos genéricos, queda establecido en esta Ley el **sistema de exclusividad de datos**, que pretende favorecer que existan genéricos disponibles lo más rápidamente posible una vez haya expirado la patente. Para este fin aparecen dos disposiciones:

- La primera permite que el solicitante de un medicamento genérico presente el expediente de solicitud si han transcurrido ocho años desde la autorización del medicamento de referencia en la Unión Europea, de tal manera que el expediente puede ser tramitado y autorizado antes de transcurridos los 10 años de exclusividad del medicamento de referencia. No obstante, este medicamento no podrá comercializarse hasta transcurridos estos 10 años (u once si obtiene una indicación adicional con beneficio clínico significativo).
- La segunda disposición es la incorporación de la cláusula Bolar, según la cual, se modifica la Ley de patentes con el resultado de que no se considera violación del derecho de patente, la realización con fines experimentales de los estudios y ensayos necesarios para la autorización de medicamentos genéricos, a fin de tener disponible la autorización para la salida al mercado.

Todas estas disposiciones conducen al hecho de que los dos años anteriores a la extinción del período de exclusividad de un medicamento se preparen muchos expedientes de solicitud de los correspondientes genéricos, ya que los laboratorios quieren disponer de la autorización para comercializar tan pronto como se cumpla el plazo.

Este procedimiento ha tenido como consecuencia una verdadera carrera en las solicitudes de autorización, de tal forma que incluso puede suceder, y de hecho ha sucedido ya, que un medicamento genérico haya salido al mercado con un período de validez inferior al medicamento de referencia, como consecuencia de que los estudios de estabilidad que se presentan en el expediente de registro, no han alcanzado el tiempo suficiente para que les pueda ser autorizada una caducidad como mínimo igual al medicamento de referencia. En estos casos el laboratorio ha preferido la salida al mercado con un período de validez más reducido a cambio de ser de los primeros en comercializar el medicamento genérico.

► **Los fabricantes** de medicamentos para la exportación, productos intermedios y principios activos utilizados como materias primas **deben tener autorización administrativa y cumplir las Normas de Correcta Fabricación**. Por su parte, los laboratorios deberán utilizar únicamente, como materias primas, principios activos fabricados de conformidad con las directrices detalladas en las Normas de Correcta Fabricación de dichas materias primas.

► Desaparece la revalidación cada cinco años quedando sustituida por la validez de la autorización inicial que es de 5 años. A los 5 años debe reevaluarse el beneficio-riesgo de la misma. Si esta reevaluación es positiva la **validez de la autorización pasa a ser indefinida**, salvo excepciones que determina la propia Administración, normalmente debido a que cree conveniente establecer una nueva reevaluación.

1. La autorización de medicamentos tendrá una duración de cinco años.

2. La autorización podrá renovarse transcurridos cinco años, previa reevaluación de la relación beneficio riesgo. La renovación de la autorización tendrá carácter indefinido, salvo que razones de farmacovigilancia justifiquen su sometimiento a un nuevo procedimiento de renovación

► Finalmente esta Ley dedica artículos especiales para tratar de todos los productos que se relacionan y que son considerados medicamentos especiales..

Artículo 45. Vacunas y demás medicamentos biológicos.

Artículo 46. Medicamentos de origen humano.

Artículo 47. Medicamentos de terapia avanzada.

Artículo 48. Radiofármacos.

Artículo 49. Medicamentos con sustancias psicoactivas con potencial adictivo.

Artículo 50. Medicamentos homeopáticos.

Artículo 51. Medicamentos de plantas medicinales.

Artículo 52. Gases medicinales.

4.2.15 Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones

de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Ministerio de sanidad y Consumo. (B.O.E 7-noviembre-2007).

- **Unificación de la legislación para todos los tipos de medicamentos,** incluyendo los que tenían legislación propia.
- Inclusión del procedimiento de registro descentralizado.
- **Procedimiento de registro simplificado para medicamentos tradicionales a base de plantas.**
- Posibilidad de presentar alguna parte de la documentación en otro idioma distinto del castellano.
- Disposiciones para medicamentos genéricos.
- Disposiciones para el etiquetado, prospecto y ficha técnica.
- Registro de medicamentos de terapia avanzada.
- Registros de medicamentos biológicos, derivados del plasma.
- Registros de medicamentos radiofarmacos.
- Relaciones con la administración por medios telemáticos.

La transposición de la Directiva Europea 2004/27/CE implica la modificación, entre otras normas, del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas de uso humano y otros medicamentos fabricados industrialmente, y otras disposiciones. Dado que se modifican gran cantidad de disposiciones, este Decreto integra las nuevas disposiciones y las existentes, así como, sus modificaciones en un único documento, siguiendo la tendencia ya existente en Europa de refundir las legislaciones sobre un mismo asunto en un único documento.

Entre las aportaciones más interesantes, desde el punto de vista de esta memoria se encuentran las siguientes procedentes mayoritariamente de la transposición de la Directiva 2004/27/CE.

► Se unifican en una **legislación única todos los tipos de medicamentos de uso humano**, incluyendo los medicamentos especiales que tenían hasta este momento legislación propia, por tanto, los medicamentos radiofármacos, medicamentos derivados de la sangre y plasma humano, medicamentos inmunológicos, medicamentos homeopáticos de uso humano de fabricación industrial y gases medicinales, quedan unificados en este Decreto en sus diversos apartados, con un procedimiento común, aunque incluyendo para cada tipo sus particularidades en cuanto al procedimiento y las exigencias de registro.

► Se establece un **nuevo tipo de procedimiento de registro: el descentralizado** bastante similar en su mecanismo al de reconocimiento mutuo, con la diferencia que el medicamento que se presenta simultáneamente en varios estados miembros no está autorizado en ninguno de ellos. Este procedimiento, del mismo modo que el de reconocimiento mutuo, requiere la presentación de expedientes idénticos en todos los estados miembros concernidos. Para la evaluación uno de los países se debe constituir en Estado miembro de referencia, su Agencia del Medicamento será la encargada de realizar el proyecto de informe de evaluación, el cual ser aceptado por los demás países conducirá a la Autorización definitiva. En caso de discrepancias, el comité de Evaluación de Medicamentos de la Agencia Europea será el encargado del correspondiente arbitraje.

En la figura 4.4 se presenta un esquema del procedimiento y los organismos que intervienen en el procedimiento descentralizado tal como queda establecido en este Real Decreto.

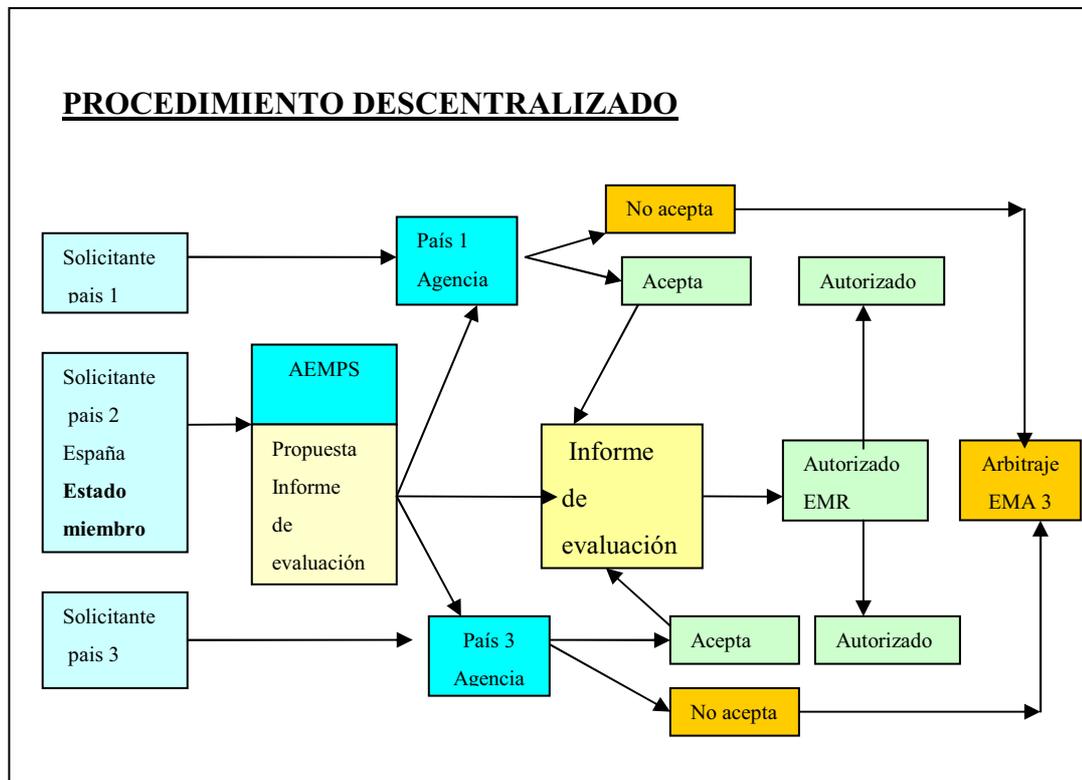


Figura 4.4 procedimiento descentralizado según Real Decreto 2345/2007 (Elaboración propia)

Artículo 73. Procedimiento descentralizado.

1. Cuando se pretenda conseguir una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro, el solicitante deberá pedir a uno de ellos que actúe como Estado miembro de referencia

2. Cuando España actúe como Estado miembro de referencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios preparará un proyecto de informe de evaluación, un proyecto de ficha técnica y un proyecto de etiquetado y prospecto, en un plazo de 120 días a partir de la recepción de una solicitud válida, y los enviará al resto de los Estados miembros afectados y al solicitante.

3. En un plazo de 90 días, a partir de la recepción de los documentos a que se refiere el apartado anterior, los Estados miembros concernidos aprobarán los documentos remitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informándola de su aceptación. La Agencia garantizará el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante. En el plazo de 30 días todos los Estados miembros implicados deberán resolver de conformidad con el acuerdo general.

4. Cuando en un procedimiento descentralizado sea otro Estado el que actúe como Estado miembro de referencia, estando España implicada como Estado concernido, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aplicará el procedimiento descrito

anteriormente, a partir de la documentación remitida por el Estado miembro de referencia, de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior.

► Se establece un procedimiento de registro simplificado para los **medicamentos tradicionales a base de plantas**. Hasta la publicación de La Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo, las legislaciones de los Estados miembros presentaban grandes diferencias en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas. Estas diferencias probablemente fueron generándose a lo largo el tiempo como una consecuencia de la gran diferencia en el uso de las plantas en distintos Estados y del conocimiento y formación general de la población sobre su uso. En el nuevo procedimiento, para los medicamentos tradicionales a base de plantas, no serán necesarias las pruebas clínicas y preclínicas que se suelen exigir para la inscripción de un medicamento de uso humano, aunque las Autoridades competentes podrían solicitar información adicional para evaluar la seguridad, si se considerara necesario. El período transitorio para la aplicación ha finalizado el 30-4-2011.

El anexo II de la circular SCO/3461/2003 queda en consecuencia sustituido por el contenido en el anexo I de este Real Decreto. **Anexo IV.4. RD 1345/2007 Anexo I**

► Respecto a la autorización de **medicamentos genéricos**, es interesante destacar que reafirma que todos los derivados, sales, isómeros, etc. de un principio activo se consideraran el mismo principio activo, excepto si tienen propiedades diferentes que afecten a la seguridad y eficacia, y que las diferentes formas orales de liberación inmediata se consideran, a los efectos de los medicamentos genéricos, la misma forma farmacéutica.

Finalmente se define claramente la posibilidad de exención de presentación de biodisponibilidad, remitiendo para los criterios de aplicación a las directrices correspondientes.

Un aspecto que había suscitado algunas dudas, en cuanto a la preparación del expediente de registro, era cual debía ser considerado el **medicamento original de referencia**. En este Decreto queda bien especificado que el medicamento de referencia debe ser el **primero autorizado** como mínimo desde ocho años antes en España, o por procedimiento centralizado en la Comunidad Europea y **que además haya sido autorizado en base a un expediente completo**.

A pesar de que un medicamento genérico no puede salir al mercado hasta 10 años después de la autorización inicial del medicamento genérico, en este decreto no deja ninguna duda de que, el medicamento de referencia se puede utilizar para los ensayos necesarios para el expediente de registro del medicamento genérico después de ocho años de la autorización.

También queda despejada la duda que tenían muchos laboratorios sobre si era posible el registro de un medicamento genérico con referencia a un medicamento no autorizado en España sino en otro país Europeo. Contrariamente a lo que se pensó anteriormente, es posible, pero la confirmación de que el producto se autorizó en otro Estado miembro la solicita directamente la Agencia del Medicamento al Estado miembro junto a su composición.

Artículo 7. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos genéricos.

1. Respecto a los medicamentos genéricos definidos en el artículo 2.35, las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia, en cuyo caso el solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar la seguridad y/o eficacia de la diversidad de sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

2. Sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo a la presente

disposición, desde hace ocho años como mínimo por un Estado miembro o en la Unión Europea por procedimiento centralizado. A estos efectos, se entiende por medicamento de referencia aquel autorizado en base a un expediente completo.

(...)4. Cuando el medicamento de referencia no esté autorizado en España el solicitante deberá indicar en la solicitud el nombre del Estado miembro en que esté o haya sido autorizado y la fecha de autorización. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, solicitará a la autoridad competente del otro Estado miembro una confirmación, en el plazo de un mes, de que el medicamento de referencia está o ha sido autorizado, junto con la composición completa del medicamento de referencia y, en caso necesario, cualquier otra documentación que considere pertinente.

Los medicamentos **biológicos similares** pueden presentar algunas particularidades y diferencias en el principio activo o el sistema de producción, lo que se puede traducir en que no cumplan exactamente las condiciones establecidas para los medicamentos genéricos. En este caso será necesario incluir estudios clínicos y preclínicos.

► **El etiquetado y prospecto** del medicamento sufren mediante este Real Decreto una nueva revisión y remodelación de acuerdo a la normativa comunitaria.

En función de la antigüedad del prospecto de un medicamento los cambios pueden variar. La realidad es que en el mercado español existían todavía medicamentos con prospectos extremadamente antiguos y que no cumplen la misión de información que corresponde al prospecto. Algunos de estos medicamentos no disponen ni tan siquiera de ficha técnica aprobada, por tanto, con este Real Decreto se pretende conseguir que, una vez finalizado el período para solicitar las correspondientes variaciones de adecuación del etiquetado al R.D. todos los medicamentos comercializados en España dispongan de la ficha técnica y el prospecto con un formato uniforme, completamente adaptado a los modelos vigentes para el resto de la U.E. y cuyo texto ha sido revisado con una antigüedad no mayor de 5 años por la AEMPS.

Disposición transitoria tercera. Plazo de adecuación del etiquetado y prospecto.

1. Los titulares de una autorización de comercialización deberán solicitar las modificaciones correspondientes al etiquetado y prospecto, según las previsiones contenidas en el capítulo III, a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

2. Con carácter general la adecuación del etiquetado y prospecto de los medicamentos se deberá realizar con la solicitud de cualquier modificación de tipo II, excepto aquellas modificaciones que afecten exclusivamente a la calidad del medicamento y, en todo caso, con cualquier modificación que afecte al etiquetado y prospecto, así como con las modificaciones que se encuentren pendientes de aprobación.

3. En caso de no haberse realizado ninguna de las modificaciones contempladas en los apartados anteriores, se procederá a su solicitud junto con la solicitud de renovación. En todo caso, se deberá solicitar la modificación correspondiente para adecuar su etiquetado y prospecto siempre antes de haber transcurrido cinco años desde la entrada

► Este Real Decreto recoge toda la legislación que estaba distribuida en varios reales Decretos sobre medicamentos especiales, como son los medicamentos biológicos, los radiofármacos y los medicamentos de terapia avanzada.

▪ Sobre los medicamentos **biológicos derivados de la sangre**, dedica principal atención a las características y condiciones del «Archivo Principal sobre Plasma (PMF)», entendiéndose por tal “aquella documentación independiente del expediente de autorización de comercialización que contenga toda la información pormenorizada pertinente sobre las características de todo el plasma humano empleado como material de partida y/o materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones, que forman parte de los medicamentos o productos sanitarios”. La autoridad competente que evalúa la autorización de comercialización esperará a que la Agencia Europea de Medicamentos expida el certificado antes de tomar una decisión sobre la solicitud. Todos los expedientes de autorización de comercialización que contengan algún componente derivado de plasma humano, deberán remitir al archivo principal sobre plasma correspondiente al plasma utilizado como material de partida o materia prima. Esto está en la línea de la exigencia de máxima seguridad para los hemoderivados, especialmente teniendo en cuenta los diversos casos de contagios de enfermedades por hemoderivados (Hepatitis C, VIH).

▪ Los **medicamentos de terapia avanzada** presentan desde el punto de vista de la elaboración de una solicitud de comercialización algunas diferencias con los procedimientos tradicionales. Por lo tanto las particularidades deben ser contempladas como tales en los expedientes. Estas consideraciones abarcan tanto las pruebas preclínicas como los estudios clínicos.

3.1 Módulo 4.-Para los medicamentos de terapia génica y somática, se reconoce que los requisitos convencionales establecidos en el módulo 4 para las pruebas no clínicas de medicamentos no siempre resultan adecuados, debido a las propiedades estructurales y biológicas, únicas y diversas, de tales productos, que abarcan un elevado grado de especificidad según la especie y el sujeto, barreras inmunológicas y diferencias en las respuestas pleiotrópicas.

Deberán ilustrarse adecuadamente en el módulo 2 las razones que aconsejan el desarrollo no clínico y los criterios aplicados para elegir las especies y modelos pertinentes.

Puede resultar necesario identificar o desarrollar nuevos modelos animales con el fin de contribuir a la extrapolación de conclusiones específicas sobre parámetros funcionales y toxicidad para la actividad «in vivo» de los productos en los seres humanos. Deberá justificarse científicamente la utilización de dichos modelos animales de dolencia para apoyar la seguridad y la prueba del concepto en aras de la eficacia.

3.2 Módulo 5.-Deberá demostrarse y describirse en el módulo 5 la eficacia de los medicamentos de terapia avanzada. No obstante, en el caso de determinados productos e indicaciones terapéuticas, quizá no resulte posible realizar ensayos clínicos convencionales. En el módulo 2 se justificará cualquier desviación respecto a las directrices vigentes.

Por otro lado, es evidente que en muchos de estos medicamentos no se puede eliminar el riesgo de contaminación con agentes transmisibles, lo que implica que se planteen dudas acerca de la utilización de voluntarios sanos para determinados estudios.

Los estudios de farmacocinética convencionales pueden no ser pertinentes para determinados productos de terapia avanzada. En ocasiones, los estudios en voluntarios sanos no son viables y el establecimiento de la dosificación y la cinética resultará difícil de determinar en los ensayos clínicos. No obstante, es necesario estudiar la distribución y el comportamiento «in vivo» del producto, incluyendo la proliferación de las células y la función a largo plazo, así como el alcance y distribución del producto génico y la duración de la expresión génica deseada. Deberá recurrirse a pruebas adecuadas y, en caso necesario, se desarrollarán para rastrear el producto celular o la célula que exprese el gen deseado en el cuerpo humano y para controlar la función de las células que se administraron o transfectaron.

- Los medicamentos de **terapia génica y terapia celular** pueden tener un riesgo de contaminación o infección debido a la propia naturaleza del producto, este riesgo debe estudiarse y todas las pruebas tendentes a eliminarlo o minimizarlo se deben incluir en la documentación de registro en el módulo 5.

Determinados medicamentos de terapia génica avanzada y de terapia celular somática (por ejemplo, productos de terapia celular xenogénica y algunos de transferencia genética) pueden contener partículas y agentes infecciosos aptos para la duplicación. Se podrá efectuar un seguimiento del paciente en lo referente al desarrollo de posibles infecciones y sus secuelas patológicas durante las fases previa y/o posterior a la autorización; dicha vigilancia podrá ampliarse a las personas en contacto con él, incluido el personal sanitario.

Al usar determinados medicamentos de terapia celular somática y de transferencia genética no puede eliminarse totalmente el riesgo de contaminación con agentes potencialmente transmisibles. No obstante, el riesgo puede reducirse al mínimo mediante las medidas descritas

Las medidas incluidas en el proceso de producción habrán de complementarse con métodos de prueba con acompañamiento, procesos de control de calidad y métodos adecuados de vigilancia que deben describirse en el módulo 5.

La preocupación sobre la seguridad de los medicamentos de terapia celular somática llega incluso a exigir que se utilicen únicamente en determinados centros que permitan el seguimiento de los pacientes.

- Como punto final este Real Decreto abre la puerta a los **medios telemáticos** para la tramitación de registros y las relaciones con la Agencia.

(...) esto se consiguió con la implementación del documento técnico común (DTC). Actualmente este documento armonizado constituye la base fundamental para la consiguiente implantación de instrumentos telemáticos para la tramitación automatizada de solicitudes. La utilización de herramientas informáticas de gestión es a su vez un elemento esencial para el objetivo de dar acceso público a las decisiones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como a la información de medicamentos rigurosa y objetiva que acompaña a cada autorización.

El modelo de impreso de solicitud de un expediente de registro para los datos administrativos está incluido en el CTD desde su implantación. El modelo actualmente vigente corresponde a la versión de Mayo de 2008 del Notice to Applicants vol. 2B Module 1. Es vigente para toda la UE y para todo tipo de

procedimientos. En este modelo se incluye gran cantidad de información acerca de los tipos de procedimiento y particularidades administrativas **Anexo IV.5 solíc comercializacion-mayo08.**

► Desde el punto de vista del aporte de alguna novedad a los requisitos del expediente de registro, es interesante la parte correspondiente a la **documentación a adjuntar**. En esta parte cabe destacar la solicitud de aportar diversos **certificados y compromisos**, lo cual corrobora la tendencia que se ha venido observando de trasladar la responsabilidad de determinadas obligaciones al titular de la autorización, sin que por parte de la Autoridad se proceda a su comprobación durante la tramitación.

5.3 Documentación acreditativa de que el solicitante está establecido en el EEE.

5.6 Autorización del fabricante o equivalente según el artículo 40 de la Directiva 001/83/EC

5.9 Certificado(s) NCF u otra declaración de NCF.

5.11 Copia del escrito de compromiso por parte del fabricante del principio activo de informar al solicitante en caso de modificación del proceso de fabricación o de especificaciones

5.12 Certificado de conformidad de la Farmacopea Europea para EET.

5.13 Consentimiento(s) escrito(s) de la autoridad competente en relación a la emisión al medioambiente de los OMG.

5.22 (...)Para cada principio activo, adjuntar una declaración de la Persona Cualificada de cada uno de los fabricantes autorizados en la Sección 2.5.1 y de la Persona Cualificada de cada uno de los fabricantes autorizados enumerados en la Sección 2.5.2, donde el principio activo se use como material de partida, de que el principio activo se fabrica según las normas de correcta fabricación para material de partida. Alternativamente, esta declaración puede ser firmada por una Persona Cualificada en nombre de todas las Personas Cualificadas implicadas (indicar esto claramente).

Es particularmente interesante la certificación que debe aportar la persona cualificada del/los fabricantes que utilizan el principio activo como material de partida, según la cual han comprobado que el fabricante de dicho principio activo ha sido fabricado según las NCF para fabricante de principios activos. La exigencia de trabajar con NCF para los fabricantes de principio activo no era nueva pero el hecho de implicar a la persona cualificada del fabricante en su comprobación representa un cambio importante y en ocasiones difícil de cumplir,

como en el caso de que el fabricante de principio activo se encuentre ubicado en un país lejano.

Como ejemplo ilustrativo del riesgo especial que pueden presentar los productos biológicos, especialmente los fabricados en países lejanos, respecto a otros medicamentos se puede citar el caso de las reacciones alérgicas graves que se produjeron a la heparina de origen porcino que ocasionó 131 casos de muerte entre enero de 2007 y abril 2008.⁵⁷ El problema estuvo originado por una contaminación de la materia prima con condroitín sulfato, el cual es mucho más barato, también de origen de intestino porcino y relativamente difícil de detectar la contaminación. La materia prima la importaba en Estados Unidos la empresa Scientific Protein Laboratories quien la purificaba y suministraba al fabricante del medicamento: Baxter. Parece ser que al revisarse y aprobarse el expediente del medicamento por parte de la FDA, ésta no procedió a la inspección del fabricante en China, no queda claro si por error del funcionario al confundirla con otro de nombre similar que ya había sido auditado, o porque se presentó la inclusión de este fabricante como un cambio de lugar de fabricación (Site Change). Cuando la FDA⁵⁸ después de los acontecimientos procedió a la inspección de urgencia del fabricante encontró diversos fallos: se habían incluido dos lugares de fabricación nuevos no declarados, no se encontraron los resultados de laboratorio que justificaran la realización de los análisis ni el estudio de desviaciones y contaminaciones, etc. por tanto se suspendió la importación de la Heparina de dicha procedencia a los Estados Unidos. Aunque parece que en este caso el fraude se debió a motivos económicos, se produjeron una serie encadenada de fallos del fabricante e importador y también de las Autoridades Sanitarias en la evaluación

⁵⁷ Fernandez,J.R. Sánchez R. *El caso de la heparina y los mercados farmacéuticos emergentes*. Industria Farmacéutica nº 100 Pag.100-104

⁵⁸ FDA warning letter WL 320-09-01

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm136668.htm>

de la documentación. No es de extrañar que este hecho y otros parecidos hayan conducido a la exigencia de la inspección y cumplimiento de NCF de los fabricantes de materias primas previos a la Autorización.

4.2.16 Real Decreto 109/2010, de 5 de febrero, por el que se modifican diversos reales decretos en materia sanitaria para su adaptación a la Ley 17/2009, de 23 de noviembre, sobre el libre acceso a las actividades de servicios y su ejercicio y a la Ley 25/2009, de 22 de diciembre, de modificación de diversas leyes para su adaptación a la Ley sobre el libre acceso a las actividades de servicios y su ejercicio.

Ministerio de Sanidad y Política social. (B.O.E 19-febrero-2010).

- Desaparición de la condición de medicamento publicitario.

De todo el contenido de este Real Decreto son de interés para esta memoria únicamente el contenido de los artículos primero y quinto.

El artículo primero modifica la definición de medicamento objeto de publicidad dirigida al público, ya que desaparece la condición de medicamentos publicitarios, es decir aprobados como tales desde el momento de su Autorización por la AEMPS. Ahora los medicamentos objeto de publicidad serán los que cumplan las condiciones de la ley 29/2006. A efectos prácticos se debe entender que ante un medicamento autorizado por la AEMPS como de dispensación sin receta y no financiado con los fondos públicos, será el propio Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad quien decidirá a la vista del resumen de las características del

producto si se puede autorizar la publicidad al público del medicamento en cuestión.

Artículo primero. Modificación del Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano.

El artículo 4 del Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano, queda redactado como sigue:

«Artículo 4. Medicamentos objeto de publicidad destinada al público.

Podrán ser objeto de publicidad destinada al público los medicamentos que cumplan los requisitos establecidos en el apartado 1 del artículo 78 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.»

Como consecuencia de este cambio se modifica el Real Decreto 1345/2007 ya que procede eliminar las siglas EFP y cualquier mención a medicamento publicitario.

También por este motivo, se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, a efectos de eliminar las menciones a los denominados «medicamentos publicitarios».

Contrariamente a lo que a primera vista podría parecer el hecho de la desaparición de los medicamentos publicitarios y la sustitución por medicamentos objeto de publicidad, **no cambia ni añade nada en cuanto a la calidad de los medicamentos**, los medicamentos son los mismos y lo único que cambia es el momento y el sistema en que se decide que un medicamento puede publicitarse al público en general.

4.2.17 Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo, por la que se modifica el Anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por la que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada.

Ministerio de sanidad y Política Social. (B.O.E 5-mayo-2010).

A pesar de que tan solo habían transcurrido 2 años desde la publicación del Real Decreto 1347/2007 en cuyo Anexo I en su parte IV se regulaba el registro y autorización de los medicamentos de terapia avanzada, como consecuencia de la publicación de la Directiva 2009/120/CE⁵⁹ fue preciso modificar todo el contenido de dicho anexo.

Debido al poco tiempo transcurrido y al tipo de medicamentos de que se trata, de momento no existe suficiente perspectiva histórica para poder establecer cómo esta reglamentación y también la establecida en el RD 1345/2007 respecto a este tipo de medicamentos, puede afectar a la evolución de la calidad de los mismos. No obstante, ya en la introducción se pone en evidencia la preocupación por los riesgos especiales inherentes a este tipo de medicamentos recomendando un análisis de riesgos como condición para la solicitud de registro.

Debido a la naturaleza específica de los medicamentos de terapia avanzada, puede llevarse a cabo un plan basado en un análisis del riesgo para determinar la extensión de los datos de calidad, no-clínicos y clínicos que deben incluirse en la solicitud de autorización de comercialización, con arreglo a las directrices científicas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos indicadas en el punto 4 de la sección "Introducción y principios generales".

El análisis del riesgo puede cubrir todo el proceso. Los factores de riesgo que pueden considerarse incluyen los siguientes: el origen de las células (autólogo, alogénico, xenogénico), la capacidad de proliferación o diferenciación y de iniciar una respuesta inmunitaria, el nivel de manipulación celular, la combinación de células con moléculas bioactivas o materiales estructurales, la naturaleza de los medicamentos de terapia génica, el grado de capacidad replicativa de los virus o microorganismos utilizados in vivo, el nivel de integración de los genes o las secuencias de ácidos nucleicos en el genoma, la funcionalidad a largo plazo, el riesgo de carcinogenicidad y el modo de administración o uso.

También pueden tenerse en cuenta para el análisis del riesgo la experiencia o los datos no-clínicos y clínicos disponibles y pertinentes relativos a otros medicamentos de terapia avanzada relacionados.

Cualquier desviación de los requisitos de este anexo deberá justificarse científicamente en el módulo 2 del expediente de solicitud. Cuando se aplique el análisis del riesgo antes descrito, también se incluirá y se describirá en el módulo 2. En tal caso se discutirá la metodología seguida, la naturaleza de los riesgos identificados y las implicaciones del planteamiento basado en el análisis del riesgo para el programa de desarrollo y

⁵⁹ DO L 242/3 de 15-9-2009, p. 3.

evaluación, y se describirá cualquier desviación de los requisitos del presente anexo que resulte del análisis del riesgo.

Además para cada módulo, en este Decreto se detallan con bastante precisión las exigencias en cuanto a los estudios requeridos por diferir algo de los medicamentos convencionales.

4.2.18 Real Decreto 1091/2010, de 3 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

Ministerio de la Presidencia. (B.O.E 12octubre-2010).

- Unificación de los procesos de modificación de las autorizaciones.
- **Posibilidad de aplicar una modificación antes de su aceptación.**

Este Real Decreto modifica el Real Decreto 1345/2007 y el Real Decreto 1246/2008 para adaptarlos a las disposiciones del Reglamento (CE) nº 1234/2008 relativo al examen de las modificaciones de las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios.

Es importante destacar el nuevo enfoque que se da a la clasificación de las modificaciones:

Sigue existiendo la clasificación de las modificaciones en tipo I y tipo II.

Se considerarán:

- a) Modificaciones de importancia menor de **tipo IA**, aquellas que tengan solamente un impacto mínimo, o ninguno, en la calidad, seguridad. o eficacia del medicamento.
- b)) modificaciones de importancia mayor **tipo II**, aquellas que, sin ser una extensión de línea, puedan tener repercusiones en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento en cuestión y estén contempladas dentro del anexo II, apartado 2 del Reglamento (CE) 1234/2008, así como las transmisiones de titularidad de las autorizaciones de comercialización.
- c) **Extensiones de línea** según anexo 1 apartado 1 y 2 del Reglamento (CE) 1234/2008
- d) Modificaciones de importancia menor **tipo IB**, aquellas que no sean una modificación de importancia menor tipo IA, ni una modificación de importancia mayor tipo II, ni una extensión de línea.

Cabe destacar que en la legislación anterior cuando una modificación no se encontraba tipificada en los anexos como IA o IB se consideraba por defecto como Tipo II, en cambio, en esta nueva regulación una variación no tipificada debe considerarse por defecto como IB pendiente de su asignación.

► Para las modificaciones de importancia menor **tipo IA** se establece que se **pueden aplicar y notificarse** a la AEMPS en cualquier momento **dentro de los 12 meses siguientes** a la aplicación de la modificación, excepto la tipificadas como **Tipo 1Ain**, que requieren tras su aplicación, **notificación inmediata** a la Agencia Española de Medicamentos y Productos.

Es la primera vez que se contempla en la legislación el poder aplicar un cambio antes de que la Agencia tenga constancia del mismo. Es un nuevo hecho en el sentido de traspasar cada vez más responsabilidades al titular. La AEMPS debe

comunicar en el plazo de 30 días la aceptación de la notificación y en caso de no hacerlo se entenderá aceptada.

Las modificaciones tipo IA **no necesitan la aprobación previa** de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su aplicación. Si una modificación tipo IA es rechazada, el titular deberá cesar inmediatamente en la aplicación de la misma. De nuevo **se responsabiliza al titular** de la veracidad de la solicitud. La AEMPS únicamente la validará si se presentan todos los documentos exigidos pero no entrará a evaluar el contenido de los mismos.

Como consecuencia de esta nueva reglamentación se ha modificado el impreso de solicitud para adaptarlo a la nueva clasificación. *Amexo IV.6 solíc.variaciones dic 2009*

En cuanto a la documentación necesaria para cada tipo de modificación son las establecidas en el Reglamento (CE) 1234/2008.

Dado que en esta memoria hemos alcanzado el punto de la legislación vigente, no procede profundizar más en la aplicación de este Real Decreto por ser de conocimiento y uso habitual.

4.3 Discusión de los acontecimientos de este período

Este período se caracteriza por la consolidación de la adaptación a la normativa y al funcionamiento de la Unión Europea que se inició con el Real Decreto 767/1993 tal y como se ha visto. No es un período de cambios radicales y bruscos sino que se va consolidando el funcionamiento paralelamente a la normativa Europea y los cambios son los mismos que se van produciendo en toda la Comunidad Europea.

- En el **aspecto legislativo** el hecho más trascendental es la publicación del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993, por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y también se sustituye el antiguo procedimiento de concertación por un procedimiento centralizado. La evaluación de dicho procedimiento recae exclusivamente en la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y su autorización es válida para todos los Estados miembros.

El hecho de que este procedimiento centralizado deba aplicarse obligatoriamente para unos tipos prefijados de solicitudes, tales como los medicamentos obtenidos por tecnología del ADN recombinante, o métodos basados en hibridomas y anticuerpos monoclonales por biotecnología, entre otros, deja exclusivamente la evaluación de los medicamentos más innovadores en manos de la EMA.

Por otro lado la posibilidad de acogerse facultativamente a este tipo de procedimiento para algunos tipos de medicamentos, puede facilitar a algunas compañías la obtención, con la presentación de un expediente único, de una autorización de comercialización válida para toda la UE. Existe no obstante el riesgo de que si el dictamen final es negativo no habrá ninguna posibilidad de

registro por procedimiento de reconocimiento mutuo ni nacional en ningún Estado miembro.

Como consecuencia de la creación de la EMEA (actualmente EMA), la administración española encargada de la evaluación de los medicamentos también sufrió cambios. Por la ley 66/1997 de 30 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social, se creó la Agencia Española del Medicamento con lo cual la evaluación de los expedientes de registro y las autorizaciones pasó a depender de este órgano. Concretamente la evaluación de los expedientes de registro corresponde al Comité de Evaluación de Medicamentos de uso humano. Se suprimió entre otros el Centro nacional de Farmacobiología.

- En cuanto **al procedimiento** de preparación, también la normativa europea trajo un cambio importante: la aparición en el año 2000, de la directriz ICH M4, Documento Técnico Común (CTD), que constituye un contenido y un formato armonizado para las solicitudes de nuevos productos. El formato pasó de la estructura de los expedientes “en partes” a los expedientes en “módulos”.

La estructura del CTD es totalmente nueva ya que proporciona un índice numerado para todos los módulos, que se debe respetar incluyendo las diferentes informaciones y datos numerados en la sección correspondiente. Este hecho constituye una gran ventaja porque en caso de modificación, sólo es preciso sustituir el apartado correspondiente sin alterar el resto del documento. Esta ventaja se hace todavía más evidente con la introducción y manejo del e-CTD ya que los apartados quedan convertidos en carpetas en cuyo interior se incluye la información correspondiente.

Con la introducción del e-CTD la presentación del expediente pasa a la vía telemática desapareciendo ya por completo el formato papel.

Las evolución de las exigencias de calidad, seguridad y eficacia en el expediente de registro no se recogen en la propio CTD, sino que en cada apartado el CTD se incluye la referencia a la directriz o directrices que deben aplicarse, con lo cual es responsabilidad del solicitante aplicar para cada apartado la versión vigente de la directriz .

Finalmente los informes de experto de la documentación química farmacéutica y biológica, la documentación toxicológica y farmacológica y documentación clínica del formato anterior “en partes”, quedan sustituidos por el módulo 2 que contiene el resumen general de calidad (QOS Quality overall summary), el resumen global y el sumario de la parte no clínica (Non Clinical Written Summaries) y el resumen global y el sumario de la parte clínica (Clinical Written Summaries). Estos resúmenes los deben preparar personas cualificadas y expertas.

• **La calidad del medicamento** también tiene algunas aportaciones este período, entre las cuales podríamos citar por su trascendencia:

-La calidad del principio activo debe quedar bien establecida y ligada a un/os fabricante/s determinado/s, que deben cumplir las Normas de Correcta Fabricación para fabricantes de principios activos (API), estar inspeccionados por una autoridad de la CEE. El titular además es responsable de garantizar estos requerimientos y debe certificarlo en el expediente de registro.

-Se incrementan los requerimientos especialmente en lo referente a impurezas, disolventes residuales etc.

-En este período apareció el problema de la Encefalopatía Espongiforme transmisible, y como consecuencia de ello, para todos los materiales o productos que pueden intervenir en la fabricación del medicamento, cuyo origen sea animal

o humano, deben certificarse el cumplimiento de la Directiva sobre el riesgo de transmisión de la encefalopatía espongiforme transmisible correspondiente. El Director Técnico debe emitir en correspondiente certificado indicando que se cumplen los requerimientos en base a la información que posee y/o que le han suministrado los fabricantes de los materiales o productos de riesgo. Dicho certificado debe incluirse en el expediente de registro.

Aquí tenemos de nuevo un ejemplo de cómo algunos hechos imprevisibles conducen a unas nuevas exigencias de calidad. En el momento de aparición de la Directriz se requirió a los titulares que procedieran además, a la evaluación del riesgo y emitieran la correspondiente certificación para todos los medicamentos que tuvieran autorizados, con lo cual quedó garantizado el cumplimiento de la Directriz para todos los medicamentos del mercado.

-La aparición de la directriz ICH Q3 C referente a las exigencias de contenido en disolventes residuales, llevó también un procedimiento parecido de evaluación del contenido en disolventes de todos los productos comercializados.

-Como conclusión final cabe destacar la tendencia a responsabilizar cada vez más al solicitante/titular del cumplimiento de muchos requerimientos, para los cuales debe emitir y firmar los correspondientes certificados.

En la última legislación revisada se ha hecho cada vez más evidente que los avances en la **calidad del medicamento y los estándares de calidad no se encontrarán en la propia legislación, sino que esta tendrá que ser leída y aplicada en conjunción con las directrices de calidad ICH o de la Unión Europea** que queden citadas como documento de referencia en la versión vigente del Notice to Applicants-estructura CTD, por tanto, sin necesidad de modificar el

documento legal, deberemos dirigirnos a la versión vigente de la correspondiente Directriz.

Es evidentemente otra forma de llegar al mismo camino, que requiere mucha atención y estar al día no solamente de las Directrices en vigor sino de las que están en preparación.

Esto es particularmente importante cuando el estudio que planteamos para el medicamento que deseamos registrar abarca un período largo de tiempo, por ejemplo unos estudios de estabilidad, puesto que puede cambiar la Directriz de referencia dejando el estudio obsoleto antes de terminarlo.

EPÍLOGO

Consideraciones sobre la evolución de las exigencias de calidad en un futuro próximo

5.1. Introducción

Todo lo que se ha expuesto hasta ahora ha sido hechos concretos que de una forma más o menos ordenada han ido llevando la calidad del medicamento desde un nivel muy bajo, hasta un nivel muy aceptable al menos desde la óptica actual. Pero, si hasta ahora los cambios se han sucedido sin interrupción, ¿no es lógico pensar que continuará habiendo cambios? Partiendo del supuesto de que la evolución continuará, la siguiente pregunta es ¿cómo y en qué dirección? La respuesta segura no se conoce, pero se puede intentar hacer una aproximación consultando los documentos que están en preparación y analizando los problemas que todavía están pendientes de resolver.

Esta aproximación se realiza en base a la búsqueda y lectura de documentos recientes o en fase de preparación y a la consideración de problemas evidentes que está pendientes de solución.

5.2. Resultados

5.2.1 Evolución y cambios previsibles

- Globalización del sector farmacéutico.

- Aumento de la intercomunicación entre solicitantes y Administración.
- Inclusión en el expediente de la trazabilidad del fabricante de principio activo.
- Calidad de los principios activos de origen biotecnológico.
- Aumento de las exigencias de calidad y seguridad para los excipientes.
- Sustitución por controles en línea de algunos análisis en el producto acabado.
- Trascendencia del desarrollo galénico y la creación del espacio de diseño.
- Determinaciones y estudios preclínicos de las impurezas para conocer su riesgo.
- Incremento de la calidad de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.
- Estudios clínicos para medicamentos en pediatría.
- Relación alimento-medicamento.
- Riesgo para el medio ambiente.
- Información al paciente.

La Comisión Europea publicó, en julio 2007⁶⁰, un documento de consulta dirigido a diversas organizaciones implicadas, a fin de promover un debate sobre el futuro de los medicamentos en Europa. Las organizaciones consultadas incluían, por ejemplo, organizaciones de pacientes, autoridades de los Estados miembros, organismos internacionales, asociaciones industriales, compañías individuales (innovadoras, genéricos, automedicación), profesionales de la salud y cualquiera

⁶⁰ Public Consultation: The future of pharmaceuticals for Human European commission information society
http://ec.europa.eu/information_society/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=3637consultationpaper-2007-07-19_en

que pudiera estar interesado en este campo. De especial interés era la opinión de las pequeñas y medianas empresas farmacéuticas.

En este documento se apuntan como principales retos para el futuro de los medicamentos en la Unión Europea la globalización, el funcionamiento del mercado interno en la UE y los avances en ciencia y tecnología.

La globalización comporta la aparición de nuevos competidores en el panorama del medicamento y la necesidad de intensificar la cooperación internacional. La UE debe por un lado garantizar la protección de la salud de sus ciudadanos, pero también fomentar la competitividad de las compañías europeas eliminando barreras de tipo regulatorio y también no regulatorio, que impiden el acceso a mercados extranjeros asegurando la competitividad internacional. La Unión Europea debe recuperar el protagonismo perdido en la innovación farmacéutica.

El funcionamiento interno es, según este documento, el mayor reto para el mercado de la UE en los próximos años. La implementación e interpretación de la legislación comunitaria por cada uno de los Estados miembros crea dificultades a la libre circulación de los medicamentos y algunos requerimientos particulares afectan a la competitividad de las pequeñas y medianas empresas sin aportar especiales beneficios. Este podría ser el caso de las modificaciones en el registro, los ensayos clínicos, diferencias en la política de financiación, entre otros muchos.

Por otro lado los avances de la ciencia y la tecnología han propiciado la aparición de nuevos medicamentos y tratamientos como los tratamientos personalizados, nanomedicinas, medicina regenerativa etc. Afectan al sistema de diseño de los ensayos clínicos y a la prescripción de estos medicamentos. Según el panorama que este documento dibuja para la evolución del sector en los próximos años se deben producir cambios.

Detiene comentar, desde un punto de vista más concreto y práctico, los puntos que podrían sufrir alguna variación revisaremos los diferentes apartados del dossier de registro.

Tal como ya se ha comentado anteriormente los requerimientos de calidad en el expediente de registro vienen establecidos por las Directrices de aplicación para cada apartado, por tanto, en el futuro el estudio de la evolución de la calidad del medicamento a través del registro debe contemplar además de la legislación, el estudio de las nuevas directrices de referencia, así como las actualizaciones y nuevas versiones de las mismas.

► Como formato el expediente el e-CTD parece una estructura consolidada y que probablemente en su versión electrónica durará con más o menos modificaciones todavía algunos años en función de los avances que se produzcan en la transmisión electrónica de datos.

► Aumentará la **intercomunicación entre los solicitantes del registro y la administración**. Probablemente disminuirán hasta casi desaparecer, los documentos oficiales que se generan durante la tramitación de los expedientes, cómo puede ser el caso de oficios referentes a peticiones de información, datos etc., hacia los laboratorios y las respuestas de los mismos.

Seguramente se llegará, en muy poco tiempo, a la tramitación totalmente electrónica una vez garantizada la seguridad de las transmisiones y firmas. De hecho en España, la gran mayoría de trámites referentes a autorizaciones de nuevos registros y modificaciones, siguen ya esta vía aunque quedan puntos por resolver.

► **Las exigencias de calidad** cambiarán a medida que se consigan optimizar los métodos de análisis, especialmente debidos a la utilización de nuevas técnicas y nuevos equipos.

► Referente a la **calidad de los principios activos** posiblemente las exigencias aumentarán en los siguientes puntos:

► **Fabricantes de principios activos:** La Agencia Europea del Medicamento, en un documento publicado el día 14 de julio del 2008⁶¹, establece el proyecto de los inspectores del Espacio Económico Europeo acerca de las obligaciones de los titulares de autorizaciones de fabricación y hace un repaso de los hallazgos de los inspectores con respecto al cumplimiento de GMP por los API.

De este documento merece la pena destacar la preocupación de los inspectores por los **intermediarios** dentro de la cadena de suministro de las sustancias activas. Los intermediarios que envasan, etiquetan o importan principios activos se consideran dentro de la legislación Comunitaria como fabricantes. En muchas ocasiones, el intermediario no almacena ni suministra los principios activos en el envase original y en algunos casos edita su propio certificado de análisis. En un futuro próximo deberá incidirse, ya desde el propio expediente de registro, en el control de estos intermediarios, a fin de garantizar la trazabilidad total sobre la procedencia y la cadena de suministro de los principios activos.

⁶¹ Community project on the practical implementation of the new obligations for manufacturing authorisation holders EMEA/INS/GMP/361819/2008 European Medicines Agency *Inspections* London, 14 July 2008

Según el examen de los informes de las visitas realizadas por los inspectores, sobre el nivel de cumplimiento de la obligación que tienen los titulares de una autorización de comercialización de auditar sus proveedores de materias primas, se concluye que hace falta incidir mucho más en el cumplimiento de esta obligación. Por lo tanto, en un futuro se incrementará el control sobre las auditorías a proveedores y podría suceder que se debiera dejar constancia de este hecho en la documentación de registro.

En un documento conjunto publicado por CEFIC (The European Chemical Industry Council), APIC (active ingredients pharmaceutical committee) y EFGC (European fine chemicals group)⁶², se pone de manifiesto el perjuicio que causa a los fabricantes de principios activos farmacéuticos (API) el actual sistema de modificaciones del expediente de registro.

La normativa actual requiere que la mayoría de cambios en la fabricación de un API sean implementados posteriormente en cada medicamento, lo cual se traduce en gran cantidad de modificaciones y consecuentemente costes y retrasos. Denuncian que esta situación es inasumible y que las compañías fabricantes de API con un funcionamiento ético deciden no implementar el cambio y otras, con estándares éticos más bajos, lo implementan sin comunicarlo a sus clientes o a la autoridad.

Probablemente se deberá revisar la reglamentación sobre las modificaciones a fin de agilizar los mecanismos legales en este aspecto, pero sin dejar de tener en cuenta que una modificación en un principio activo puede afectar de

⁶² 'The Future of Pharmaceuticals for Human Use in Europe' Cefic Input to the Consultation Process: Date:10/10/07
<http://apic.cefic.org/pub/The%20Future%20of%20Pharmaceuticals%20for%20Human%20Use%20in%20Europe%20at%20071010ts%5B1%5D.doc.pdf>

manera grave a la calidad final del medicamento. Es una cuestión difícil que por otro lado requerirá de un dialogo y entendimiento entre las partes.

► **La calidad del principio activo:** Las monografías de la Farmacopea Europea en sus revisiones actualizan la especificación de cada producto. Esta actualización debe recogerse inexcusablemente en los expedientes de registro por la vía de modificaciones o actualizaciones.

- Probablemente, uno de los requerimientos que cambiará de forma más evidente sean las impurezas, cuyo control aumentará medida que los métodos de análisis lo permitan. Ya está en vigor desde Diciembre de 2008 la nueva Directriz sobre residuos de reactivos y catalizadores metálicos⁶³ que, de manera parecida a lo que sucedió con los disolventes residuales, fija unos límites para estos productos. El período de adaptación previsto es largo; 5 años para los medicamentos que están actualmente en el mercado, pero de aplicación inmediata para los nuevos medicamentos.

Está en preparación aunque en un estado muy inicial (step 1) la Directriz ICH Q11 Development and manufacture of drug substances que será de aplicación tanto a los principios activos convencionales como a los biotecnológicos.

Una consideración especial merecen por diversos motivos los **principios activos de origen biotecnológico**. Estos productos en cuanto a nuevos registros se refiere superaban ya en el año 2004 al de medicamentos convencionales. Actualmente representan más del 15% del arsenal terapéutico disponible. Tanto por su naturaleza como por su procedimiento

⁶³ Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents EMEA/CHMP/SWP/4446/2000

de fabricación, estos principios activos presentan unas características distintas⁶⁴, por lo cual deberán desarrollarse normativas de registro adecuadas a fin de garantizar su seguridad. Sirva de ejemplo el caso de la heparina de origen porcino para la cual es fundamental poder disponer y aplicar un método adecuado para poder determinar la presencia de elementos de origen bovino, que presentarían riesgo de transmisión de la Encefalitis Espongiforme Bovina. Asimismo, estos productos presentan diferencias entre ellos, especialmente en el desarrollo de considerable número de impurezas, aún utilizando los mismos métodos de obtención, y el elevado riesgo de presentar inmunogenicidad. En consecuencia, al ir aumentando el número y variedad de estos productos se deberán establecer normativas adecuadas.

► **Los excipientes** verán muy incrementadas las exigencias. De hecho hoy en día, excepto el caso de los excipientes que se utilizan por primera vez en la industria farmacéutica, las exigencias no son muy altas. Para los excipientes incluidos en la Farmacopea, será ésta quien irá marcando las pautas, pero para los que no estén incluidos hará falta adecuarlos a las nuevas exigencias de calidad, posiblemente con la elaboración de un dossier de calidad dónde se describa su origen, la ruta de síntesis, las impurezas potenciales etc.

Tal y como sucede actualmente con el riesgo de transmisión de EET que no distingue entre si el producto es un principio activo o un excipiente, es posible que en el futuro nos encontremos otros requerimientos que afecten a ambos tipos de materias primas por igual.

⁶⁴ Jesús Honorato. Clínica universitaria de Navarra 1. Diferencias entre medicamentos de síntesis química y de origen biotecnológico. Economía de la Salud Volumen 6 I NúmeroO 6 p.334-338

► Los **materiales de acondicionamiento primario** se verán afectados probablemente en dos aspectos. Se deberá definir claramente su calidad, dando unos datos muy completos cómo podría ser la elaboración de una memoria técnica por parte del fabricante. Otro aspecto afectará al estudio de su compatibilidad con el medicamento, no tan sólo en los estudios iniciales del desarrollo galénico sino durante toda la vida útil del medicamento.

► **El desarrollo galénico** en mi opinión, será uno de los pilares de los registros en el futuro. Actualmente ya está regulado por la Directrices ICH Q8 ⁶⁵ sobre desarrollo farmacéutico.

Esta Directriz ya introduce el concepto de espacio de diseño para el medicamento entendiendo que se trata de unos límites establecidos por determinados parámetros dentro de los cuales, las variaciones de estos parámetros se puede considerar que no modifican la calidad del producto. Pues bien, el futuro probablemente tenderá a establecer y mejorar la seguridad de este espacio de diseño, de tal manera que permita evitar la solicitud de muchas variaciones que actualmente son necesarias para autorizar determinados ajustes de fórmula y otros parámetros.

La Directriz marca la dirección en el apartado 2, declarando que la calidad no se ha de analizar en el producto sino crearla en el diseño. No hace falta añadir nada más por saber hacia dónde irán las exigencias y reafirmar la idea que uno de los puntos claves será el desarrollo galénico.

“Information from pharmaceutical development studies can be a basis for quality risk management. It is important to recognize that quality cannot be tested into products: i.e., quality should be built in by design. Changes in formulation and manufacturing processes during development and lifecycle management should be looked upon as*

⁶⁵ ICH Q8 Pharmaceutical development
(<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>)

opportunities to gain additional knowledge and further support establishment of the design space. Similarly, inclusion of relevant knowledge gained from experiments giving unexpected results can also be useful. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process.”

A consecuencia del avance antes mencionado en el desarrollo galénico, no es muy arriesgado pensar que se pueda llegar a disminuir determinados análisis en el **producto acabado**, o bien sustituirlos por determinaciones en línea durante el proceso de fabricación. ¿Hará falta determinar, por ejemplo, el pH de una solución en el producto acabado si se ha monitorizado en línea este parámetro durante todo el proceso?

Se puede prever que a medida que los procesos de fabricación se puedan monitorizar se podrá prescindir de muchos controles finales. Esto es muy importante porque el tiempo de cuarentena de un producto acabado en espera del análisis final puede ser largo y el coste económico elevado. Esta situación deberá reflejarse en los expedientes de registro.

También deberán tenerse en cuenta las directrices ICHQ9 Quality risk management y Q10 Pharmaceutical quality system .

► En **los estudios preclínicos** todavía tendrá más importancia la detección de impurezas con riesgo potencial de genotoxicidad y/o otros riesgos. En los principios activos ya está bien establecido que hace falta determinar el riesgo y fijar los límites, pero también hará falta aumentar los estudios y evaluar los niveles de seguridad para las materias que se utilizan como excipiente. En un artículo-opinión publicado por la EMEA el mes de octubre del 2007 ⁶⁶ el Comité

⁶⁶ European medicines agency. CHMP scientific article 5(3) opinion on The potential risks of carcinogens, mutagens and substances toxic to reproduction when these substances are used as excipients of medicinal products for human use EMEA/CHMP/SWP/146166 /2007.

de productos medicinales humanos (CHMP) da la previsión del futuro para este apartado.

“Following discussion by CHMP at the October 2007 plenary meeting, the opinion of the CHMP may be summarised as follows:

Directive 2001/83 EC and Directive 78/25/EEC and/or 94/36/EC as amended and several guidelines support the rigorous evaluation for safe use of excipients in medicinal products.

The benefit-risk evaluation is a continuous process where new data on the safety of medicinal products and/or their excipients are regularly supplied and evaluated. Should any safety concern arise from this evaluation, appropriate safety measures would be taken on the concerned medicinal product(s) consistent with the current legal and regulatory framework in order to protect public health.”

[Traducción "Después de la discusión por el CHMP en sesión plenaria en octubre de 2007, el dictamen del CHMP se pueden resumir de la siguiente manera:

La Directiva 2001/83 CE y la Directiva 78/25/CEE y/o 94/36/CE en su versión modificada y una serie de directrices apoyan la evaluación rigurosa del uso seguro de los excipientes de los medicamentos.

La evaluación del beneficio-riesgo es un proceso continuo en el que los nuevos datos sobre la seguridad de los medicamentos y o sus excipientes se suministran y evalúan regularmente. En caso de que de esta evaluación se derive cualquier problema de seguridad se tomarán las medidas de seguridad adecuadas en el medicamento en cuestión en consonancia con el actual marco jurídico y normativo con el fin de proteger la salud pública. ”]

► La realización de **estudios clínicos** también tendrá probablemente modificaciones en cuanto a sus requerimientos.

Después de más de 40 años de la tragedia de la Talidomida, un ensayo clínico ha detectado efectos adversos muy graves de un fármaco antes de de su autorización. Se trata de la molécula TGN1412⁶⁷, que es un anticuerpo monoclonal humanizado. En sus primeros ensayos clínicos en humanos en marzo de 2006 causó un fallo orgánico catastrófico, a pesar de ser administrado en una dosis subclínica de 0,1 mg por kg, alrededor de 500 veces menor que la dosis que se encontró segura en los animales. Seis voluntarios fueron hospitalizados el 13 de marzo de 2006, y por lo menos cuatro sufren de disfunción orgánica múltiple, y uno parece que

⁶⁷ see <http://en.wikipedia.org/wiki/TGN1412>

mostraba signos de cáncer. Opiniones provisionales de una investigación, aún sin terminar sugieren que los problemas son consecuencia de "acción biológica imprevista en los seres humanos", por diferencias en la forma de acción entre los animales y los humanos y sobre las que se están barajando varias teorías. A pesar de que seis personas sufrieron consecuencias, el ensayo clínico fue capaz de evidenciar el problema a tiempo de suprimir el producto. Probablemente en el futuro pueda volver a darse una situación parecida con algún otro medicamento, por tanto, los ensayos clínicos serán imprescindibles en cuanto a garantizar la seguridad del medicamento y las exigencias de calidad y seguridad sobre los mismos aumentarán en consecuencia.

► Los estudios que conducen a la utilización de medicamentos en pediatría probablemente tendrán su momento estelar en un futuro no muy lejano puesto que ya se han tomado diversas iniciativas en este campo.

► Otro punto importante de las exigencias, cara al futuro próximo, pueden ser los estudios de **biodisponibilidad y bioequivalencia**. De hecho, en los últimos años ya se ha producido un incremento de las exigencias para los estudios de bioequivalencia. Está aumentando considerablemente el número de estudios que se llevan a cabo para obtener el registro de medicamentos genéricos y biosimilares, puesto que si se dispone de estudios de bioequivalencia con el medicamento innovador, este sustituye toda la parte clínica del expediente de registro.

Acaba de entrar en vigor en agosto de 2010 la revisión de la Directriz de investigación de la bioequivalencia,⁶⁸, que además de modificar algunas partes de

⁶⁸ Ema Guideline On The Investigation Of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

la anterior también trata sobre los casos en que se puede prescindir de estos estudios en función del sistema de clasificación biofarmacéutica (BSC). En un anexo incluye unas referencias al test de disolución in vitro y la relación con la bioequivalencia, estableciendo que el test de disolución in vitro es útil tanto para ayudar al desarrollo galénico, como parámetro de control del producto acabado, y en casos determinados, permite incluso prescindir de los estudios de bioequivalencia.

En un documento de preguntas y respuestas la EMA⁶⁹ incide sobre determinadas puntos que son de particular interés y que respecto a los mismos va actualizando su interpretación y sus opiniones. Merecen atención aparte de consideraciones dedicadas a principios activos en particular, los apartados siguientes:

1. Estudios para la investigación en el potencial de interacciones in vivo
2. Requisitos para los estudios de interacción con alimentos en las formulaciones de liberación modificada
3. Estudios de bioequivalencia en los niños

No cabe ninguna duda que en un futuro los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia serán uno de los campos de mayor exigencia regulatoria y normativa.

► La **relación alimento- medicamento**, es un punto que no está suficientemente estudiado y desarrollado y sobre el cual hay todavía muchos interrogantes.

⁶⁹EMA/618604/2008 Rev. 2 Committee for Human Medicinal Products (CHMP) 22 July 2010 CHMP Efficacy working party therapeutic subgroup on pharmacokinetics (EWP-PK) Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the EWP therapeutic subgroup on Pharmacokinetics

Probablemente estos estudios tengan en un futuro un incremento importante. Es de amplio dominio, por ejemplo, la interacción entre el zumo de pomelo y algunos medicamentos, pero seguramente deben existir otros muchos que requieren conocimiento y estudio.

También deberá establecerse la biodisponibilidad del medicamento en función de su administración con o sin alimentos puesto que para muchos medicamentos todavía no ha quedado establecido.

► La interpretación de la Directriz sobre establecimiento de **riesgos para el medio ambiente** ((*EMEA/CHMP/SWP/4447/00*), ha generado una propuesta de borrador y un documento de preguntas y respuestas por parte de la EMA⁷⁰. En este documento se puede vislumbrar la dirección en que pueden ir las políticas a seguir para el establecimiento del riesgo medioambiental, pero también para las variaciones de este riesgo que se pueden generar debido a determinadas variaciones en la autorización del medicamento.

Question 2. What is required for an ERA for a type II variation or an extension application?

The submission of a new ERA is needed for a type II variation or a line extension if an increase in environmental exposure is expected. For these types of applications, the environmental data previously submitted in the original dossier of the same MAH can be used. Nevertheless, the ERA dossier may need to be updated. An increase in environmental exposure is generally expected when the patient population is increased. Examples are: the addition of a new indication, the inclusion of a new patient population or an increase of the maximum recommended therapeutic dose. An extension application for the inclusion of new formulations such as a dermal patch may also constitute a significant increase in the environmental exposure if significant residual drug substance is present in the used patch. There is no unique value of what constitutes a significant increase. This will be assessed on a case-by-case basis.

⁷⁰ EMA/CHMP/SWP/44609/2010

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'⁷⁰ 24 June 2010

[Traducción Pregunta 2. *¿Que se requiere para una ERA en una modificación de tipo II o una solicitud de extensión?*

Para una modificación de tipo II o una extensión de línea, es necesaria la presentación de una ERA si se espera un aumento en la exposición al medio ambiente. Para este tipo de solicitudes, pueden ser utilizados los datos ambientales presentados anteriormente en el expediente original. Sin embargo, es posible que el expediente ERA tenga que ser actualizado. Se espera un aumento en la exposición ambiental general, si población de pacientes es mayor. Algunos ejemplos son: la adición de una nueva indicación, la inclusión de una nueva población de pacientes o un aumento de la dosis máxima recomendada en terapéutica. Una solicitud de extensión para la inclusión de nuevas formulaciones, como un parche dérmico puede constituir también un aumento significativo de la exposición al medio ambiente, si una cantidad residual significativa de principio activo de drogas permanece en el parche. No existe un valor único de lo que constituye un aumento significativo. 'Se evaluará caso por caso]

► Finalmente y como consecuencia de que los usuarios cada vez presentan un papel más proactivo en todo lo que se refiere a su salud, cabe pensar que demandarán mayor información sobre los medicamentos que utilizan, y por tanto, deberán establecerse nuevas normativas que permitan por un lado satisfacer esta demanda y por otro no contravenir las razones legales por las cuales en la UE gran parte de esta información no puede estar disponible para los pacientes.

5.2.2 Muchos otros factores imprevisibles

Todo lo que se ha comentado hasta el momento parecen unas previsiones razonables pero el futuro es una puerta cerrada y no podemos predecir ni intuir los acontecimientos y factores que pueden aparecer de forma totalmente inesperada y que como hemos visto a lo largo de esta memoria pueden afectar a la calidad del medicamento.

DISCUSIÓN FINAL

Todo lo que hemos expuesto nos ha permitido obtener una visión global de la evolución del registro de los medicamentos en España durante los últimos 150 años a través de una lectura crítica de la legislación sobre este tema, las dificultades de su implantación y los resultados obtenidos.

Durante los primeros años, la legislación se ocupó de cuestiones básicas y el principal objetivo era dejar claro lo que era y lo que no era un medicamento y quien lo podía elaborar y dispensar. Más adelante surgieron tímidamente cuestiones que dejaban entrever que el medicamento debía tener calidad. Se tardó, por ejemplo, unos cuantos años en tener la evidencia de que un medicamento puede perder calidad con el tiempo.

Hacía falta establecer y comprobar la calidad del medicamento. Los adelantos en este campo van unidos siempre de forma inseparable a los adelantos tecnológicos especialmente en lo que se refiere a métodos e instrumentación analítica. No se conocieron los productos de degradación y las impurezas de síntesis hasta que se tuvo a punto una metodología para separarlos. A medida que se puede analizar se avanza en el conocimiento del medicamento y cuando más se conoce más se puede exigir y en consecuencia aumentar la calidad del medicamento.

En la evolución hacia una calidad más alta en muy pocas ocasiones se puede constatar que se haya tomado un camino erróneo o se hayan dado pasos en falso. En la mayoría de los casos las cosas han ido cambiando porque quedaban superadas no porque estuvieran equivocadas. Por tanto podemos afirmar que la evolución hacia al establecimiento de los conceptos de calidad ha sido continua y

más o menos rápida en función de diferentes circunstancias muchas veces ajenas al propio medicamento.

Paralelamente al incremento de la calidad, aparece la necesidad de que la información que se presenta a las Autoridades Sanitarias esté elaborada de una forma comprensible, ordenada y clara para las personas que la han de evaluar. En este punto es dónde se puede apreciar otro cambio importante en la evolución de los expedientes de registro. Es imprescindible que el expediente de registro sea un reflejo total y completo de la calidad del medicamento. Persiguiendo siempre una mejora se han sucedido muchos cambios en la forma y presentación de los expedientes de registro hasta llegar a su punto actual.

Del resumen global de los 150 años que abarca esta memoria podemos concluir que se han alternado períodos extremadamente activos, en los que se han producido grandes avances, con otros de estancamiento y relativa inactividad.

A partir de la Ley de 28 de noviembre de 1855 en la que aparece la primera referencia a que los medicamentos no pueden ser secretos y deben ser declarados y avalados por la autoridad, hecho que se puede interpretar como el inicio del registro Farmacéutico, la primera regulación importante se encuentra en el Real Decreto de 6 de marzo de 1919 y el Real Decreto de 9 de febrero de 1924 que sustituye al primero completándolo. Representaron un gran avance, ya que en ellos se regulaba por primera vez la normativa del registro, se otorgaba un número de registro, se establecía la declaración de la fórmula cuantitativa y la documentación necesaria para el trámite de registro. Este hecho fue trascendental ya que, a partir de este punto, todas las decisiones que se tomasen se podrían aplicar de forma general a todas las especialidades con la categoría de registradas.

Desde 1924 fueron apareciendo distintas normativas fruto de las cuales se lograron diferentes avances, tales como por ejemplo el establecimiento de un organismo oficial para la realización de los análisis y pruebas de las especialidades que solicitaban autorización. Este organismo aunque pasó por varias denominaciones y dependencias orgánicas no dejó de ser un referente para la calidad de las especialidades.

Hasta entonces todo parecía ir bien encaminado pero la guerra civil, una circunstancia totalmente ajena al medicamento y a la calidad provocó el estancamiento más grave de la historia del medicamento en España. No fueron únicamente los 3 años de guerra sino sobre todo el posterior bloqueo internacional que sufrió el país y el estado precario de la industria nacional. Prueba de ello es que el Real Decreto de 1924 estuvo vigente como tal hasta 1963. A pesar de que en la Ley de bases de la Sanidad de 1944 se vislumbraban nuevos conceptos ligados a la calidad, la realidad es que hasta el Decreto 2464/1993 no se produjo una revisión completa de la normativa y las exigencias de registro. Como única excepción en 1954 se estableció la obligación de la visita de inspección al laboratorio previa a la autorización del medicamento, quedando así vinculada la calidad del medicamento a la de las instalaciones donde se fabrica.

Un estancamiento de casi 40 años en la evolución de los estándares de calidad es sinónimo de un atraso respecto a Europa, que fue muy difícil de recuperar, especialmente, en las circunstancias en que se encontraba la industria farmacéutica, totalmente dependiente del exterior en cuanto a la producción de materias primas, lo cual comportaba que se destinaran muchos recursos a la adquisición de las mismas y a veces sin la calidad necesaria.

Un toque de alerta a nivel mundial en cuanto a la calidad y seguridad que debe exigirse a un medicamento para ser autorizado fue sin duda la tragedia de la

Talidomida entre 1958 y 1962. Como consecuencia, a partir de este punto se produjo un salto adelante en cuanto a las exigencias de los expedientes de registro y en toda la autorización y fabricación del medicamento en general y a nivel mundial.

Finalmente en 1963 se publicó el Decreto 2464/1963 que constituyó la primera normativa de registro después de este largo período y un avance importante para la calidad del medicamento. Se avanzó tanto en aspectos referentes a calidad, como por ejemplo la declaración de la fórmula completa y la presentación de una memoria analítica y farmacológica como en los aspectos formales de la tramitación de los expedientes de registro. Uno de los aspectos que mejor quedaron establecidos fue la información que debe constar en los envases de los medicamentos.

Entre 1963 y 1973 se entró de nuevo en un período de poca actividad en cuanto a la legislación sobre el registro de medicamentos. Entre tanto en Europa se produjeron avances importantes especialmente la aparición de la directiva 65/65 del Consejo, como primera regulación a nivel europeo del medicamento. España estaba en aquel momento aún lejos de la Comunidad Europea, pero entre los profesionales de la Administración y de la Industria empezaban a despertarse inquietudes de carácter técnico, que finalmente condujeron a dos hechos importantes : la celebración de las Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos entre 1972 y 1973, en las cuales se empezó a hacer evidente la necesidad de un acercamiento a las normativas y modelos existentes en la Comunidad Europea, y la publicación del Decreto 1416/1973 con la introducción de cambios importantes tanto en las exigencias de calidad como en la tramitación de los expedientes de registro. La solicitud de autorización de una especialidad farmacéutica se convirtió en un proceso en dos fases, la primera de evaluación del expediente y una vez superada ésta, la segunda fase consistente en

la fabricación y análisis de un lote de la especialidad. La finalidad de esta segunda fase no era otra que comprobar por parte de la Autoridad Sanitaria que el laboratorio era capaz de fabricar un lote de tamaño mayor que el galénico antes de concederle la autorización definitiva. Este tipo de procedimiento en dos fases estuvo vigente hasta 1988.

El expediente de registro debía presentarse en uno impresos oficiales establecidos al respecto y denominados modelos. La estructura del expediente en este tipo de impresos se denominó coloquialmente como “estructura de modelos”.

España firmo el tratado de adhesión a la Comunidad Europea en 1986 y desde este momento se abrió de nuevo un período de gran actividad, a fin de revisar y preparar los cambios que debían producirse con la transposición de la normativa europea a partir de 1992. En todos los foros de debate técnico se empezó a analizar los puntos de contradicción entre las legislaciones vigentes en España y en la Comunidad Europea.

La transposición efectiva se produjo mayoritariamente a través de 2 Reales Decretos 1564/1992 y 767/1993 especialmente este último. En este momento se inició un período extremadamente difícil para la industria y especialmente para sus técnicos, que debían aplicar una normativa nueva que era ya vigente en Europa y sobre la que ni la Administración ni los laboratorios tenían experiencia. La falta de esta experiencia se suplió con grandes dosis de trabajo personal de los técnicos y sus asociaciones debiendo en justicia mencionarse el papel de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, en la que sus miembros a través de sus comisiones y grupos de trabajo colaboraron de forma totalmente desinteresada en solucionar los múltiples problemas que se presentaron.

Como consecuencia de esta transposición de las Directivas comunitarias, se llegó a una situación regulatoria totalmente adaptada a los estándares de la Unión Europea. La calidad había dado de nuevo un paso de gigante con nuevas exigencias tales como la adaptación de los procesos a especificaciones, validación de los procesos de fabricación, controles de impurezas etc.

La parte formal de la presentación del expediente de registro se adaptó a la estructura vigente en la Unión Europea pasando de la estructura de modelos a la estructura descrita en la edición vigente del “Notice to Applicants”, conocida coloquialmente como estructura “en partes”.

En esta estructura aparece por primera vez la exigencia de los informes de experto, que deben evaluar cada parte de la documentación que se desea someter a la Administración. Este hecho abre un cambio en la evaluación de los expedientes, al empezar a traspasar responsabilidades de la Administración sanitaria encargada de la evaluación al experto y en última instancia al titular de la autorización.

Una vez completado el período de transposición y la consiguiente adaptación a la nueva situación, podemos decir que se estaba ya dentro de la legislación Europea con todas sus consecuencias.

En resumen, hasta este punto se puede decir que desde 1855 los avances en la regulación del registro farmacéutico en España se han producido mediante cuatro Decretos: Real Decreto de 6 de marzo de 1919 (completado por el Real Decreto de 9 de febrero de 1924), Decreto 2464/1963, Decreto 1416/1973 y finalmente el Real Decreto 767/1993. Entre ellos se encuentran grandes periodos de inactividad y escasos avances, especialmente los 40 años que median entre 1924 y 1963 debidos al retraso general que sufrió el país durante la guerra civil y los años

siguientes y los diez años entre 1963 y 1973 en los que prácticamente no se encuentra ninguna regulación importante.

Una vez efectuada la transposición y adaptación a la legislación Europea, los avances se han ido sucediendo marcados por dicha normativa y en principio no se debe prever la alternancia de períodos de gran actividad y de relativa inactividad como se ha visto anteriormente.

No se puede desestimar la posibilidad de que se presenten situaciones totalmente inesperadas que obliguen a cambios legislativos urgentes, como fue en su momento la aparición de la Encefalopatía Espongiforme Bovina.

En la legislación Europea se había iniciado una tendencia clara a que dentro de los expedientes de registro se encuentren incluidos cada vez más documentos de compromiso, es decir, que determinadas personas cualificadas tomen responsabilidad y certifiquen algunos datos. Se deben delimitar responsabilidades y estas deben quedar recogidas en el expediente de registro. Como ejemplo los informes de expertos firmados, los diferentes compromisos por parte de las Personas Cualificadas (QP) implicadas etc.

La armonización promovida por la creación de la Internacional Conference of Harmonisation en 1990 entre Estados Unidos, La Unión Europea y Japón ha comportado muchos cambios a nivel de calidad y de organización. El último gran cambio a nivel de procedimiento regulatorio lo ha protagonizado la introducción del CTD.

Con la aplicación del CTD los expedientes de registro han llegado a un grado muy alto de armonización tanto del formato, como del contenido de los expedientes, facilitando en gran manera el registro de un mismo producto en

diferentes países. El paso a CTD y posteriormente a su versión electrónica e-CTD no ha comportado en si mismo ningún cambio en las exigencias de calidad pero si un gran avance en la organización de la documentación. Como ya se ha comentado la organización e indexación del contenido del CTD permite la modificación de una parte del expediente sin necesidad de rehacer el expediente completo, pudiéndose disponer en todo momento de la versión consolidada del mismo. Los expedientes elaborados con esta estructura actualmente en vigor se designan coloquialmente como expedientes “en módulos”

Se debe tener en consideración que se ha producido un cambio en la forma de estructurar las exigencias de calidad para el registro farmacéutico ya que éstas no se encuentran descritas en el propio CTD sino que en él se encuentra la referencia cruzada a la Directrices que deben aplicarse, por tanto, al elaborar un nuevo expediente o modificación, es preciso tener en cuenta la edición en vigor de las Directrices referenciadas.

En cuanto a las previsiones para un futuro próximo en base a los informes y documentos consultados se puede suponer que probablemente se incrementará más todavía la armonización especialmente con respecto a las Directrices que marcan la forma de proceder para la elaboración y desarrollo de los diferentes apartados de un expediente de registro.

La globalización del mercado farmacéutico conllevará una mayor presencia de los actualmente llamados países emergentes, lo que con toda seguridad implicará nuevos cambios en la normativa del registro y autorización de los medicamentos.

Las nuevas exigencias en la calidad que indudablemente se van a producir podrían comportar un mayor control de la calidad y seguridad de los principios activos,

especialmente los biotecnológicos, así como de los excipientes tanto en su calidad como en el conocimiento de las interacciones e influencias en la formulación.

Un buen desarrollo galénico y el establecimiento del espacio de diseño deberán conducir probablemente a disminuir el número de modificaciones en el expediente de registro de un medicamento después de su autorización, con el consiguiente ahorro de tiempo y recursos.

El uso de medicamentos en determinados grupos de pacientes (pediatría, personas mayores, grupos étnicos específicos) y los tratamientos individualizados será sin duda puntos importantes a tener en cuenta en el desarrollo de medicamentos.

El estudio de la relación medicamento-alimento, el riesgo para el medio ambiente, y la mayor demanda de información al paciente entre otros pueden tener una mayor presencia en un futuro próximo.

CONCLUSIONES

Del contenido global de la memoria que se presenta y que se ha resumido muy brevemente en los párrafos precedentes se pueden extraer las conclusiones siguientes:

- 1- El estudio de la legislación relativa al registro de medicamentos desde el punto de vista de los requerimientos de calidad, permite tener una idea clara de la evolución de la propia calidad del medicamento y dibujar con precisión la calidad de los mismos en un período de tiempo concreto.
- 2- Este mismo estudio con una perspectiva temporal pone en evidencia que la legislación y paralelamente la calidad del medicamento, no ha evolucionado en España de forma continua sino con una alternancia de períodos muy fructíferos con otros de total inactividad y oscurantismo.
- 3- La aparición de hechos fortuitos y totalmente inesperados ha tenido una influencia considerable tanto positiva como negativa en la evolución de la calidad, por ejemplo, la guerra civil dio lugar a 40 años de estancamiento y en cambio la tragedia de la Talidomida revolucionó e impulsó a nivel mundial las exigencias de calidad y especialmente de seguridad.
- 4- En la situación actual del Registro Farmacéutico con la estructura CTD han cambiado los planteamientos, la evolución de la calidad no se deberá seguir en las actualizaciones del Notice to Applicants (vol 2B), sino en las sucesivas actualizaciones de las directrices de Calidad seguridad y eficacia, que regulan la calidad de los medicamentos y a las cuales hace referencia cruzada el CTD.

- 5- España, como miembro de la Comunidad Europea debe aplicar obligatoriamente las normativas comunitarias y el registro centralizado para todos aquellos productos por los cuales está establecido. Probablemente cada vez estos serán más numerosos ya que aumenta rápidamente el número de medicamentos desarrollados por biotecnología y de terapias avanzadas.
- 6- De hecho, la integración Europea ya se ha notado en nuevas regulaciones a nivel global referidas al control de los medicamentos, por ejemplo entre otras, la farmacovigilancia a nivel europeo.
- 7- Como conclusión final podemos establecer que el futuro del registro de medicamentos en España será el del registro de medicamentos en Europa y a más largo plazo, el del registro de medicamentos en las regiones armonizadas ICH. Lo que no ofrece ninguna duda es el hecho de que la evolución continuará y la calidad de los medicamentos seguirá aumentando como consecuencia de los avances científicos que sin lugar a dudas se van a producir.

Estas conclusiones permiten afirmar que se han conseguido plenamente los objetivos de esta memoria y se ha demostrado la hipótesis establecida.

Surge sin embargo un interrogante, ¿cómo evolucionará el registro de medicamentos por parte de compañías españolas en los países que no pertenecen a las áreas ICH especialmente países emergentes y del tercer mundo? .El mercado potencial es muy alto y los requerimientos de registro por ahora muy distintos. Probablemente, será necesario seguir preparando documentación y estudios diferentes en función del mercado al que se destina el medicamento durante bastantes años.

BIBLIOGRAFÍA

1ª PARTE

1-Real Cédula de 20 de mayo 1788. Archivo Histórico Oficina Española de Patentes y Marcas. Disponible en:<http://historico.oepm.es/archivohistoricow3c/index.asp>

2-Oficina española de patentes y marcas. <http://historico.oepm.es/museovirtual/default.asp>

3-Ley de 28 de noviembre de 1855 del Servicio General de Sanidad. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 7-Diciembre-1855)

4-El Restaurador Farmacéutico. Editorial. 1856; XII (2): 5.

5-El Restaurador Farmacéutico. Editorial. 1856; XII (27): 105.

6- El Restaurador Farmacéutico. Editorial. 1856; XII (29): 113

7-Real Decreto de 18 de Abril de 1860. Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de farmacia, comercio de drogas y venta de plantas medicinales. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 24-Abril-1860)

8-Real Decreto de 28 de Junio de 1894 por el que se autoriza al Gobierno para formar una ley de Sanidad. Ministerio de la Gobernación.(Gaceta de Madrid, 29-Junio-1894)

9-Real Decreto de 27 de Octubre de 1899 por el que se crea el Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología con la denominación de Alfonso XIII. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 28-October-1899)

10-Real Decreto de 12 de Enero de 1904 por el que se aprueba la Instrucción General de Sanidad Pública. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 22 y 23-Enero-1904)

11- Francés MC. Estudio histórico de la Especialidad Farmacéutica en España. (Tesis Doctoral). Madrid 1975. Pág.27-31.

12-Real Decreto de 6 de Marzo de 1919 por el que se aprueba el Reglamento para elaboración y venta de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 13-Marzo-1919)

13-Ley del Timbre del Estado. de 15 de Septiembre de 1892. (Gaceta de Madrid núm. 268, de 24-09-1892)

14-Francés, M^a C. (1975) *Íbidem*.

15-Real Decreto de 9 de Febrero de 1924 por el que se aprueba el Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas. Presidencia del Directorio Militar (Gaceta de Madrid, 13-Febrero-1924)

16-Junta Directiva de UFN (Unión Farmacéutica Nacional). en: El Restaurador Farmacéutico..1924; LXXIX (5) :.13.

- 17-Galdón, C.; Calduch, M. Suma Legislativa Farmacéutica. (1991) ANEFP (Asociación nacional de especialidades farmacéuticas publicitarias). Madrid.
- 18-Real Decreto de 22 de Diciembre de 1925 por el que se crea el Instituto Técnico de Comprobación, destinado al análisis, valoración y contraste de los sueros, vacunas, preparados biológicos y especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 25 Diciembre-1925)
- 19-Real Decreto Ley de 11 de Mayo de 1926 sobre especialidades farmacéuticas Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 12-Mayo-1926)
- 20-Real Orden de 9 de Julio de 1927 por la que se aprueban las bases sobre el funcionamiento y servicios encomendados al Instituto Técnico de Comprobación. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 13-Julio-de 1927)
- 21-Real Decreto ley de 30 de Abril de 1928 por el que se dan las bases para la restricción del estado en la distribución y venta de estupefacientes. (Gaceta de Madrid 5-mayo-1928)
- 22-Real Decreto nº 1207 de 10 de Julio de 1928 por el que el registro de especialidades farmacéuticas, sueros, vacunas, productos biológicos, desinfectantes, substitutivos de la lactancia materna y otros pasa a ser jurisdicción exclusiva del Instituto Técnico de Comprobación y de Restricción de tóxicos. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 15-Julio-1928)
- 23-Real Decreto nº 1214 de 27 de Abril de 1930 por el que el Instituto Técnico de Comprobación y de Restricción de tóxicos pasa a depender de la Dirección General de Sanidad. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 30-Abril-1930)
- 24-Real Decreto nº 450 de 20 de Enero de 1931 por el que se constituye el Instituto Técnico de Farmacobiología bajo la dependencia de la Dirección general de Sanidad. Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 21-Enero-1931)
- 25-Reglamento del Instituto Técnico de Farmacobiología de 3 de junio de 1931. Ministerio de la Gobernación.(Gaceta de Madrid,-10-Junio-1931)
- 26-Orden de 3 de Diciembre de 1931, del Ministerio de la Gobernación (Gaceta de Madrid, 4-Diciembre-1931)-Corregida por la Orden de 5 de Diciembre de 1931, del Ministerio de la Gobernación. (Gaceta de Madrid, 9-Diciembre-1931)
- 27-Circular del Director General de Sanidad 31 de Marzo de 1932 (Gaceta de Madrid, 2 de Abril de 1932)
- 28-Circular de la Dirección General de Sanidad de 31 de Enero de 1935 (Gaceta de Madrid, 1-Febrero-1935)
- 29-Orden del Ministerio de Trabajo, Sanidad y Previsión de 29 de marzo de 1935 (Gaceta de Madrid., 2-Abril-1935)
- 30-Decreto de 2 de Mayo de 1936 por el que se sustituye la denominación actual de Instituto Técnico de Farmacobiología por el de Instituto Nacional de Terapéutica Experimental (Gaceta de Madrid, 5-Mayo-1936).
- 31-Orden del Gobierno General de 9 de Julio de 1937. (B.O.E, 12-Julio-1937)

32-Decreto de 5 de Junio de 1940 sobre elaboración e importación de especialidades farmacéuticas. Presidencia del Gobierno.(B.O.E. 26-Junio-1940)

33-Decreto de 15 de Junio de 1942 por el que se crea el Centro Técnico de Farmacobiología. Presidencia del Gobierno.(B.O.E. 3-Julio-1942)

34-Orden de 21 de Abril de 1943 por la que se aprueba el Reglamento del Centro Técnico de Farmacobiología- Ministerio de la Gobernación. .(B.O.E.,26-Abril-1943)

35-Producción nacional de especialidades farmacéuticas (Editorial). Farmacia Nueva. 1943; (8): 91-92.

36- Labiaga R. Una fecha importante. Farmacia Nueva. 1943; (8): 347-349.

37- El monitor de la farmacia y de la terapéutica. 1945; LI (1364):119-120

38-Ley de 25 de Noviembre de 1944. Ley de Bases de la Sanidad. (B.O.E.,-25-Noviembre-1944)

2ª PARTE

39-Orden del 20 de Julio de 1944. (B.O.E, 20-Julio-1944)

40-Orden Ministerial de 11 de enero de 1945(B.O.E, 15-Enero-1945).

41-Orden de 24 de Julio de 1947 por la que se regula la importación de materias primas e intermediarias para la industria químico-farmacéutica. Ministerio de Industria y Comercio. (B.O.E., 3-Agosto-1947)

42-Decreto de 1 de Septiembre de 1948 por el que se declara de "interés nacional" la fabricación de penicilina y se abre un concurso para llevarla a cabo entre entidades españolas. Ministerio de Industria y Comercio. (B.O.E., 6-October-1948)

43-Orden de 31 de Mayo de 1954 por la que se dan normas sobre el registro de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 11-Junio-1954)

44-Orden de 15 de Noviembre de 1954 por la que se dan normas sobre revisión y convalidación de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 20-Noviembre-1954)

45-Orden de 25 de Abril de 1955 por la que se concede un nuevo plazo para la convalidación de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 10-Mayo-1955)

46-Orden de 31 de octubre de 1955 por la que se dan normas para que los Laboratorios de especialidades lleven un Libro Oficial. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 6 –Noviembre-1955)

47- Randall, Teri. "Thalidomide Has 37-Year History." JAMA 263 (1990): 1474

48-Dally, Ann. "Thalidomide: was the tragedy preventable?" Lancet 351 (1998): 1197-9.

49-Orden de 6 de febrero de 1962 sobre suspensión de apertura de almacenes, de laboratorios y de registro de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 10-febrero-1962)

- 50-Orden de 9 de Agosto de 1962 por la que se dan normas sobre prórroga para la convalidación de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 15-septiembre de 1962)
- 51-Decreto 2464/1963 de 10 de agosto por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 7-octubre-1963)
- 52-Orden de 12 de Agosto de 1963 por la que se regula la apertura de los registros farmacéuticos. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 16-octubre-1963)
- 53-Orden de 12 de Agosto de 1963 por la que se desarrollan determinados aspectos del Decreto 2464/1963 de 10 de agosto por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 16-octubre-1963)
- 54-Orden de 7 de enero de 1964 por la que se regula el control de lotes de especialidades farmacéuticas de actividad especial. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 28-enero-1964)
- 55-Orden de 25 de febrero de 1964 por la que se modifica la de 12 de Agosto de 1963 que regulaba la apertura de los registros farmacéuticos en sus puntos dos y tres. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E, 25-marzo-1964)
- 56-Decreto 3098/1964 de 24 de septiembre por el que se otorgan facultades especiales a la Dirección General de Sanidad respecto a los preparados en cuya composición formen parte virus vivos. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E.,13-October-1964)
- 57- Decreto 2702/1970 de 22 de agosto sobre rehabilitación transitoria de inscripciones como especialidad farmacéutica de vacuna antipoliomielítica preparada con virus vivos. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 28-Septiembre-1970)
- 58-Decreto 1295/1965 de 6 de mayo, que modifica el artículo 47 del decreto 2464/1963 de 10 de agosto de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 29-mayo-1965)
- 59-Orden de 5 de mayo de 1965 por la que se establecen las existencias mínimas de las farmacias y almacenes farmacéuticos. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 28-mayo-1965)
- 60-Decreto 2828/1965 de 14 de agosto, por el que se regula el control de especialidades farmacéuticas de actividad especial. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 6-octubre-1965)
- 61-Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre especialidades farmacéuticas Diario Oficial nº 022 de 09/02/1965 p. 0369 – 0373
- 62-Circular de 27 de febrero de 1968 por la que se dictan las normas para la elaboración de un catalogo de biosimilares. Dirección General de Sanidad. Ministerio de la Gobernación. (Suma legislativa farmacéutica .Pág. 486 año 1968)
- 63- Galdón, C.; Calduch, M, Ibid., Año 1968 Pág. 481.
- 64-Decreto 849/1970 de 21 de marzo, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 6-abril-1970)

- 65-Escrito de 11 de Abril de 1972 del Centro Nacional de Farmacobiología con los criterios básicos exigibles para el registro de las asociaciones medicamentosas. Dirección General de Sanidad – Ministerio de la Gobernación. (Suma legislativa farmacéutica. año 1972).
- 66-Galdón, C; Calduch, M., Ibid. Año 1991, Pág.762.
- 67-Extractos médicos mundiales (Selección en español de Excerpta médica) .Vol XI nº12 Diciembre 1972.
- 68-Escrito de 10 de Agosto de 1972 por el que se indican los criterios básicos en relación a los plazos de caducidad de las especialidades farmacéuticas. Subdirección General de Farmacia. Ministerio de la Gobernación.
- 69-Galdón, C; Calduch, M., Ibid. Año 1991, Pág.771
- 70-Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos. Junio1972-Enero 1973. Artes graficas F.M.S.A.- Alcobendas. (Madrid)
- 71- ResolutionWHA 22.50 1969, World Health Assembly. WHO <http://www.who.int/en/>
- 72-Decreto 1416/1973 de 10 de mayo sobre regulación del Registro Farmacéutico. Ministerio de la Gobernación- (B.O.E. 30-junio-1973)
- 73-Ministerio de la Gobernación. Dirección General de Sanidad. Subdirección General de Farmacia. Aclaraciones para el mejor cumplimiento de las disposiciones del Decreto 1416/1973 de 10 de Mayo. Registro de especialidades farmacéuticas. (Archivo Grupo Ferrer-).
- 74-Orden de 3 de Octubre de 1973 por la que se establece el registro para preparados a base de especies vegetales medicamentosas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 15-octubre-1973)
- 75-Resolución de 15 de diciembre de 1973 de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica por la que se establecen normas sobre registro de especialidades farmacéuticas a base de asociaciones medicamentosas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E.29-diciembre -1973)
- 76-Gracia Andújar, Alfonso. Aportación a las Jornadas Técnicas. Zaragoza, marzo 1975.
- 77-Garrett, E. R. (1962), Prediction of stability of drugs and pharmaceutical preparations. Journal of Pharmaceutical Sciences, 51: 811–833. doi: 10.1002/jps.2600510902
- 78-Circular 37/75 de 1 de Agosto sobre registro y comercialización de las especialidades farmacéuticas. Dirección general de Sanidad.
- 79-Escrito de la Dirección General de Sanidad de 19 de Mayo 1976, remitido a los laboratorios Farmacéuticos a través del sindicato nacional de Industrias Químicas. (Fecha de salida 24 de Mayo de 1976)- Nota dirigida a UCIF (Unión Cooperativa de Industrias Farmacéuticas)
- 80-Oficio-Circular de la Subdirección General de farmacia de 25 de Octubre de 1976. Nota dirigida a UCIF (unión cooperativa de industrias farmacéuticas)
- 81-Orden de 31 de Diciembre de 1976, sobre admisión de nuevas solicitudes de registro. Ministerio de la Gobernación.(B.O.E. 17-enero-1977).

- 82- Nota aclaratoria del Centro Nacional de Farmacobiología. Salida 193 nº 110 registro de 11 de Enero de 1977.
- 83-Resolución de la Dirección General de Sanidad relativa a la clasificación de especialidades farmacéuticas, según su índice terapéutico. Ministerio de la Gobernación. 25 de Abril de 1977- (B.O.E. 31-Mayo-1977)
- 84-Dirección General de Ordenación Farmacéutica Escrito a Farmaindustria- IOIF77/78.16- Febrero 1978. Archivo Grupo Ferrer.
- 85-Escrito del Director General de Sanidad a Farmaindustria documentación exigible en los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas destinado a los laboratorios. IOIF/8/77.1977.
- 86-Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre por el que se da nueva regulación al Registro de Especialidades Farmacéuticas. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. (B.O.E. 13 –Diciembre - 1977)
- 87-Real Decreto 920/1978 de 14 de Abril por el que se regula el registro y procedimiento de control de los fabricantes, importadores y almacenistas de productos farmacéuticos. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. (B.O.E. 5- Mayo 1978)
- 88-Resolución de 20 de Mayo de 1978 de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica sobre los principios básicos generales que deben cumplir las asociaciones de medicamentos para ser registrados como especialidades farmacéuticas. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. (B.O.E.9-Junio-1978).
- 89-Escrito de 25 de Junio de 1978 de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica sobre ampliación o prórroga para la elaboración y presentación del primer lote para análisis y en su caso el segundo lote. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. (Archivo Grupo Ferrer).
- 90-Orden de 5 marzo de 1979, por la que se regulan las transferencias y la comercialización de especialidades farmacéuticas. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. (B.O.E. 22-marzo 1979).
- 91-Real Decreto 2730/1981 de 19 de Octubre, sobre registro de las especialidades farmacéuticas publicitarias Ministerio de Trabajo, Sanidad y Seguridad Social. (B.O.E. 25.-noviembre-1981)
- 92- García de Mirasierra, M. (1981)Actualización técnica del Registro Farmacéutico.” Centro Técnico de Farmacobiología, Madrid.
- 93- Ylla-Català Genís-M. Aproximación a la Historia de AEFI 1977-2002 Asociación Española De Farmacéuticos De La Industria Barcelona octubre 2002 ISBN: 84-89602-3
- 94-Circular nº 15/82 de 12 de febrero de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos sobre inspecciones por registro y transferencia de especialidades farmacéuticas
- 95-Orden de 1 de Diciembre de 1983 por la que se desarrolla el Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre, sobre registro de especialidades farmacéuticas. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E.9-diciembre-1983)
- 96-Circular 9/1984 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre condiciones de remisión de materias primas al Centro Nacional de Farmacobiología.Monografías de

Divulgación Publicaciones de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (1982-1987).

97-Circular 10/1984 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre solicitud de cambio de excipientes. Monografías de Divulgación Publicaciones de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (1982-1987).

98-Circular 35/1984 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, en relación con “cumplimentación del anexo V. Monografías de Divulgación. Publicaciones de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (1982-1987).

99-Orden de 19 de abril de 1985 por la que se fija para el año 1985 el número máximo de autorizaciones de solicitudes del tercer grupo del Real Decreto 3152/1977 de 7 de noviembre. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E.17-mayo-1985).

100-Orden de 19 de abril de 1985 por la que se establecen las normas de correcta fabricación y control de calidad de los medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E.30-abril-1985).

101-Ley 14/1986 de 25 de Abril, General de Sanidad. (B.O.E. 29-abril-1986)

102-Circular 31/87 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, base de datos TRAMIT (1 de enero 1988)

103-Real Decreto 424/1988 de 29 de abril, de reforma del procedimiento de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E. 5-mayo-1988)

104-Ley 25/90 de 20 de diciembre, del Medicamento. (B.O.E. 22-diciembre -1990)

105-Organización Mundial de la Salud (OMS).1985. Uso racional del medicamento.

106- Circular 28/91 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. 1 de septiembre 1991.

TERCERA PARTE

107-Farmaindustria. “La legislación farmacéutica española y el derecho comunitario”. Edición 10-11-87. Gráficas Ave,S.A. (ISBN 84-86570-10-7)

108- Marschal,V; Pérez Serrano, J; Ariño Mª Rosa. “*El registro de especialidades farmacéuticas. Autoridad supranacional o reconocimiento mutuo.*” En: El medicamento en la Europa del 92. X Jornadas Nacionales de A.E.F.I. Barcelona 18,19 y 20 de mayo de 1989”. Libro de ponencias. Pág. 181-209.

109-Convenio para la patente Europea. 5-10-1973 <http://www.epo.org/patents/law/legal-texts/html/epc/1973/e/ma1.html>

110-Sandoval, Dolores. “Perspectivas Comunitarias en la Autorización del Medicamento”. En:*XIII Jornadas Nacionales de A.E.F.I. La industria Farmacéutica de España desde 1992 (Santiago de Compostela 18-20 de Junio de 1992.)* [S.l.]: [s.n.], 1992.P 33-39.

111-Real Decreto 1564/1992 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 de su fabricación industrial. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 2-febrero-1993)

112-Guía de Normas de Correcta Fabricación publicadas por la Comisión Europea. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

113-Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo por el que se regula la evaluación, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 2-julio-1993)

114-(Notice to Applicants Volumen II -1990)" Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1989,ISBN 92-825-9501-3.Nº de catálogo: CB-55-89-293-ES-C . <http://bookshop.europa.eu> (catalogue number CB-55-89-293-ES-C)

115-(Volumen III Guidelines on the quality,safety and efficacy of medicinal products for human use)-1990)" Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, ,ISBN 92-825-9617-6.Nº de catálogo: CB-55-89-843-ES-C . <http://bookshop.europa.eu> (catalogue number CB-55-89-843-ES-C)

116-Directiva 91/507/CEE, de 19 de Julio (DOUE-L-1991-81337.- modifica el anexo de 75/318/CEE

117-Farmaindustria. Circular 87/92. Azúcar en excipiente. 23 de julio de 1992.

118-Real Decreto 898/1993 de 11 de junio por el que se regula la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos.Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 16-julio-1993)

119-Circular nº 3/ 94 de 24 de enero de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios .Certificación de conformidad de la Farmacopea Europea.

120-Circular nº 10/ 94 de 24 de marzo de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Revalidación Quinquenal de Especialidades Farmacéuticas.

CUARTA PARTE

121-Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993 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 de Medicamentos (DO nºL 214 de 24. 8. 1993, p. 1)

122-Real Decreto 2000/1995 de 7 de Diciembre por el que se modifica el Real Decreto 767/1993. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 12-enero-1996).

123-Ley 13/1996 de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. Jefatura del Estado. (B.O.E 31-diciembre-1996).

124-Circular nº 3/97 de 6 de febrero de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Procedimiento de tramitación de especialidades farmacéuticas genéricas.

125- Guideline on Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. (Notice to Applicants Volumen III addendum nº 2 –may 1992)" Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las

Comunidades Europeas, 1992,ISBN 92-826-4550-9 <http://bookshop.europa.eu> (catalogue number CO-75-92-558-EN-C)

126-Circular nº 7/97 de 27 de febrero de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Seguridad viral de medicamentos

127- Ley 66/1997 de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social. (BOE 31 de diciembre 1977)

128-Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el estatuto de la Agencia Española del Medicamento (BOE núm. 77, de 31 marzo)

129-Orden de 3 de marzo de 2000 por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 17-marzo-2000).

130-EMEA,1996. Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products. CPMP/BWP/877/96

131- EMEA, 410/01.Rev2. 46
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf

132--Circular 15/00 de la Agencia Española del Medicamento. Minimización del riesgo de transmisión de los agentes de encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos.

133-Circular 12/2002 Agencia Española del Medicamento. Instrucciones para la solicitud de asesoramiento científico.

134-Circular numero 21/2002 Agencia Española del Medicamento. Formato de solicitud de autorización de especialidades farmacéuticas de uso humano.

135-Notice to Applicants volumen 2B Presentación y contenido del expediente. Resumen de la parte 1A del expediente. Julio 2002. Eudra-lex.

136-Notice to Applicants volume 2A
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf

137-Directiva 2001/18/EC.
<http://eur-lexx.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:106:0001:0038:ES:PDF>

138-International Conference of Harmonisation.
<http://www.ich.org/about/history.html>

139-CPMP/ICH/137/95.
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

140-Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DOCE nº L 311 de 28.11.2001

141-Directiva 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003, que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DOCE nº L 159 de 27/06/2003)

142-Orden SCO/3461/2003 de 26 de noviembre por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo.

143- EU-CTD .Notice to Applicants.Vol.2B.Presentation and content of the dossier.
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm

144-Circular 5/2004 Agencia Española del Medicamento. Modificación de las condiciones de autorización de las especialidades farmacéuticas de uso humano.

145-Ley 29/2006 de garantías y uso racional del medicamento. Jefatura del Estado (B.O.E. 27-julio-2006

146-Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Ministerio de sanidad y Consumo. (B.O.E 7-noviembre-2007).

147-Fernandez,J.R. Sánchez R. El caso de la heparina y los mercados farmacéuticos emergentes. Industria Farmacéutica nº 100 Pag.100-104

148- FDA warning letter WL 320-09-01
<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm136668.htm>

149-Real Decreto 109/2010, de 5 de febrero, por el que se modifican diversos reales decretos en materia sanitaria para su adaptación a la Ley 17/2009, de 23 de noviembre, sobre el libre acceso a las actividades de servicios y su ejercicio y a la Ley 25/2009, de 22 de diciembre, de modificación de diversas leyes para su adaptación a la Ley sobre el libre acceso a las actividades de servicios y su ejercicio. Ministerio de Sanidad y Política social.(B.O.E 19-febrero-2010).

150-Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo, por la que se modifica el Anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por la que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada. Ministerio de sanidad y Política Social. (B.O.E 5-mayo-2010).

151- Directiva 2009/120/CE DO L 242/3 de 15-9-2009 , p. 3.

152- Real Decreto1091/2010, de 3 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. Ministerio de la Presidencia. (B.O.E 12-octubre-2010).

Epílogo

153-.Public Consultation: The future of pharmaceuticals for Human European commission information society.
http://ec.europa.eu/information_society/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id=3637consultationpaper-2007-07-19_en

- 154- Community project on the practical implementation of the new obligations for manufacturing authorisation holders EMEA/INS/GMP/361819/2008 European Medicines Agency *Inspections* London, 14 July 2008
- 155- 'The Future of Pharmaceuticals for Human Use in Europe' Cefic Input to the Consultation Process: Date:10/10/07
<http://apic.cefic.org/pub/The%20Future%20of%20Pharmaceuticals%20for%20Human%20Use%20in%20Europe%20at%20071010ts%5B1%5D.doc.pdf>
- 156-Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents EMEA/CHMP/SWP/4446/2000
- 157- Jesús Honorato. Clínica universitaria de Navarra 1. Diferencias entre medicamentos de síntesis química y de origen biotecnológico. *Economía de la Salud* Volumen 6 I Numero 6 p.334-338
- 158-ICH Q8 Pharmaceutical development
(<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>)
- 159-ICH Q9 Quality risk Management
(<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>)
- 160- ICH Q10 Pharmaceutical quality System
(<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>)
- 161-ICH Q11 Draft. Development and manufacture of drug substances
- 162-European Medicines agency. CHMP scientific article 5(3) opinion on The potential risks of carcinogens, mutagens and substances toxic to reproduction when these substances are used as excipients of medicinal products for human use EMEA/CHMP/SWP/146166 /2007.
- 163- TGN1 1412 <http://en.wikipedia.org/wiki/TGN1412>
- 164- EMA Guideline on The Investigation Of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
- 165- EMA/618604/2008 Rev. 2 Committee for Human Medicinal Products (CHMP) 22 July 2010 CHMP Efficacy working party therapeutic subgroup on pharmacokinetics (EWP-PK) Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the EWP therapeutic subgroup on Pharmacokinetics
- 166- EMA/CHMP/SWP/44609/2010
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use' 24 June 2010

RELACIÓN DE ANEXOS

	Punto	Pag.
Primera parte		
<i>Anexo I.1. -Relación de drogas RD 18 Abril-1860</i>	1.2.2	22
Segunda parte		
<i>Anexo II.1. -Libro Oficial 1956</i>	2.2.6	69
<i>Anexo II.2.- Registro año 1957</i>	2.2.6	70
<i>Anexo II.3-Cambio de excipientes año1964.</i>	2.2.10	83
<i>Anexo II.4.-Inscripción inicial 1960 y convalidaciones_.</i>	2.2.10	84
<i>Anexo II.5-Ejemplo de datos clínicos año 1963.</i>	2.2.12	90
<i>Anexo II.6.-Jornadas 1973calendario, miembros, comunicaciones</i>	2.2.24	108
<i>Anexo II.7.-Jornadas 1973 Relación de las conclusiones</i>	2.2.24	109
<i>Anexo II.8.-Jornadas1973 Aportación CNF</i>	2.2.24	112
<i>Anexo II.9.-1973 normas aclaratorias y modelos</i>	2.2.25	119
<i>Anexo II.10 normas y criterios del CNF - 1975</i>	2.2.28	124
<i>Anexo II.11 1977 Escrito CNF e clasificación para trámite de urgencia</i>	2.2.32	134
<i>Anexo II.12- 1977-Nota de la DGS a farmaindustria sobre deficiencias</i>	2.2.34	137
<i>Anexo II.13.- Autorización 1979 y boletines</i>	2.2.39	143
<i>Anexo II.14.- 1981 Jornadas (mesa 1)</i>	2.2.40	145
<i>Anexo II.15.- 1982 prototipo boletín de materia prima</i>	2.2.40	145
<i>Anexo II.16.- autorización 1984</i>	2.2.41	148
<i>Anexo II.17. modelo anexo V 1984</i>	2.2.45	150
<i>Anexo II.18 Ficha nº 1 TRAMIT 1987</i>	2.2.49	155
<i>Anexo II.19. 1991 Nuevo modelo 1(con anexo)</i>	2.2.42	160

<i>Tercera parte</i>		
<i>Anexo III.1 Autorización según R.D. 767/1993 (año 1998)</i>	3.2.2	192
<i>Anexo III.2 Circular Farmaindustria 87-92</i>	3,2.2	205
<i>Anexo III.3 Solicitud y autorización de modificación año 1994</i>	3.2.2	226
<i>Anexo III.4 Circular 17/93</i>	3.2.2	227
<i>Anexo III.5 Modelo de solicitud de revalidación quinquenal</i>	3.2.5	235
<i>Cuarta parte</i>		
<i>Anexo IV1 Orden SCO/3461/2003/anexoII</i>	4.2.12	276
<i>Anexo IV.2 Tabla de correspondencia</i>	4.2.12	282
<i>Anexo IV.3 Anexo circular 5/2004</i>	4.2.13	290
<i>Anexo IV.4 R.D. 1345/2007 anexoI</i>	4.2.15	298
<i>Anexo IV.5 solic_comercializacion-mayo08</i>	4.2.15	304
<i>Anexo IV.6 solic_variaciones-dic-2009</i>	4.2.18	311