

COLABORACION ESPECIAL**ANALISIS CRITICO DE LA NUEVA REGLAMENTACION ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS**

Ignacio María Navarro Muros, M.^a Dolores Cabezas López, Antonio Luis Acosta Robles y David Martín Castilla

Cátedra de Legislación Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. 18071 Granada Teléfono 958-243898.

RESUMEN

La Ley del Medicamento advierte en su artículo 39 la existencia de los medicamentos inmunológicos en el contexto de los denominados como "especiales", adaptando al Derecho farmacéutico español la Directiva 89/342/CEE.

Bajo esta perspectiva se regulan los medicamentos inmunológicos, adoptando para ello las medidas necesarias para garantizar la calidad de las materias primas, y establece los requisitos necesarios para que se observen los criterios de calidad, seguridad y eficacia en la autorización, producción y control de este tipo de medicamentos.

Lo más destacado del Real Decreto 288/91, de 8 de marzo, es la facultad que se confiere al Ministerio de Sanidad y Consumo para someter a autorización previa cada lote de los medicamentos inmunológicos antes de su comercialización.

Es por lo tanto un Real Decreto innovador que regula con acierto este tipo especial de medicamentos, recogiendo todas las orientaciones dictadas por la Comunidad Europea.

Palabras clave: Medicamentos inmunológicos. Reglamentación Española.

ABSTRACT**A Critical Analysis of the New Spanish Regulation on Immunological Medicaments.**

The Law on Medicaments warns in its article 39, of the existence of immunological medicaments in the context of the so called "special", adapting the Directive 89/342/CEE to the Spanish Pharmaceutical Legislation.

Under this perspective, immunological medicaments are regulated, adopting for that, the necessary measures to guarantee raw materials quality, and the necessary provisions are established for the observance of criteria on quality, reliability and efficiency of this kind of medicaments authorization, production and control.

The most outstanding thing in the Royal Decree 288/91 of 8th March, is the faculty conferred to the Ministry of Health and Consumer Affairs to submit for previous authorization each lot of immunological medicaments before they are commercialized.

Therefore, this is an innovatory Royal Decree regulating correctly this special kind of medicaments and collecting all tendencies dictated by the European Community.

Key words: Immunological medicaments. New spanish Regulation.

INTRODUCCION

Los medicamentos inmunológicos poseen unas características especiales que los distinguen del resto de los medicamentos, de aquí que deban poseer una regulación específica que garantice la producción, distribu-

ción, dispensación y uso de estos productos para proteger la Salud Pública.

Además, estos medicamentos actúan de una forma distinta sobre los intereses de la salud pública, debido a que no sólo se emplean con fines curativos, sino que también son utilizados con fines de diagnóstico y preventivos. Esta última particularidad hace que se administre a la población sana, especialmente a niños y lactantes.

Correspondencia:

Ignacio M.^a Navarro Muros.

Cátedra de Legislación Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. 18071 GRANADA.

Esta regulación es reciente tanto en Europa (1989), como en España (1991). En nuestro país se ha promulgado un Decreto, que desarrolla la Ley del Medicamento para este grupo de medicamentos.

1. MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS EN LA COMUNIDAD EUROPEA

La Comunidad Europea, en 1975, ya diferenció a estos medicamentos, excluyéndolos explícitamente del ámbito de aplicación de las Directivas que armonizaban las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos¹, en lo referente a la autorización, causas de suspensión y revocación.

En 1989, se amplió el ámbito de aplicación de las Directivas existentes a una serie de medicamentos que se encontraban excluidos de ellas, además de los medicamentos inmunológicos², se regularon los radiofármacos y los derivados de la sangre humana, dando así un nuevo paso hacia la armonización de toda la legislación farmacéutica comunitaria, con vistas al mercado único europeo del año 1992, y conseguir la eliminación de obstáculos técnicos al comercio en el sector de las especialidades farmacéuticas y garantizar, al par, unos medicamentos más seguros y eficaces³.

Por último, en 1990 y con el mismo fin se regularon los medicamentos inmunológicos de uso veterinario⁴, mediante una Directiva que contempla los mismos aspectos que los ya recogidos para los de uso humano y que amplía, aún más, la legislación existente sobre estos productos.

Posteriormente, en 1991 se adoptó la Directiva en la que se actualizan las normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos de las pruebas a realizar en los medicamentos y se indican las especificaciones que estas pruebas deben cumplir para satisfac-

cer las garantías de calidad, seguridad y eficacia⁵.

Estas Directivas, sólo definen los objetivos comunes a alcanzar por los Estados miembros, que son los encargados de desarrollar sus legislaciones para conseguirlos.

2. REGLAMENTACION ESPAÑOLA

En España, la Ley del Medicamento regula, por primera vez con rango de Ley, los medicamentos inmunológicos como un medicamento sometido a condiciones especiales. Bajo el epígrafe de medicamentos biológicos se definen sus peculiaridades legales⁶, aunque debemos comentar que la Ley sólo hace mención expresa a las vacunas y a los alérgenos, incluyendo por lo tanto al resto de medicamentos inmunológicos dentro del amplio grupo de productos biológicos.

Se prevé la potestad del Ministerio de Sanidad y Consumo de someter a autorización previa algunos lotes de estos productos, así como los materiales de origen, productos intermedios y a granel, cuando sea necesario por interés de Salud Pública.

Este artículo posee la condición de legislación sobre productos farmacéuticos, de acuerdo con lo establecido en el artículo 149.1.16 de la Constitución Española⁷, referente a las competencias exclusivas del Estado, y asienta las bases necesarias para que se produzca una posterior reglamentación de estos productos. Estas competencias exclusivas del Estado, también están reflejadas en el apartado 5 del artículo 40 de la Ley 14/86, de 25 de abril, General de Sanidad, (BOE 29 de abril) para aquellos productos que, al afectar al ser humano, pueden suponer un riesgo para la salud de las personas.

Sin embargo, por las características preventivas de algunos de estos medicamentos y por su importancia en la promoción y mejora en la Salud Pública, corresponde a las Comunidades Autónomas, el desarrollo de

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

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

Respecto a los demás apartados de la Ley del Medicamento, indicar que a estos productos, le corresponden todas las obligaciones de las especialidades farmacéuticas, pues están sujetos al mismo régimen de autorización, fabricación, inspección y evaluación de la calidad, ensayos, farmacovigilancia y publicidad. En la misma Ley se hacen otras referen-

cias a este tipo de productos en el capítulo dedicado a infracciones (artículo 108.2.b.13) y en los títulos dedicados a la fabricación, distribución y dispensación (a modo de ejemplo, los artículos 29.4, 79.1.c y 87).

En este marco jurídico se ha publicado un nuevo Decreto⁸ que establece los requisitos necesarios para garantizar que se observen los criterios de seguridad, eficacia y calidad en la autorización, producción y control de los medicamentos inmunológicos, así como los criterios generales para su utilización con cargo a la prestación por el Sistema Nacional de Salud.

Las definiciones incluidas en este Real Decreto son las mismas que las de la Directiva 89/342/CEE (tabla 1), aunque aparece como *novedad la inclusión de las vacunas individualizadas*, contando además con una regulación supletoria de la que hablaremos más adelante.

En esta clasificación se observa que los medicamentos inmunológicos se usan con tres tipos de fines distintos:

- como terapia curativa,
- como terapia preventiva y
- con fines de diagnóstico.

Tabla 1

DEFINICIONES DE MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS	
*	SUERO: Agente utilizado para producir una inmunidad pasiva.
*	VACUNAS: Agentes empleados para producir una inmunidad activa.
*	TOXINAS: Agentes utilizados para diagnosticar el estado de la inmunidad.
*	ALERGENOS: Todo producto destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica a un agente alergizante.
*	VACUNAS INDIVIDUALIZADAS: Son las preparadas con agentes inmunizantes, a concentración y dilución específica en base a la correspondiente prescripción facultativa para un paciente determinado.

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

Tampoco nos debemos extrañar que una sustancia con fines de diagnóstico sea incluida en la definición de medicamentos, ya que la propia Ley del Medicamento nos indica que se entiende por medicamento "*toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones, destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental*"⁹. Por lo tanto, la introducción en el grupo de medicamentos inmunológicos de productos destinados a detectar o provocar una alteración adquirida y específica de la respuesta inmunológica a un agente alergizante, está justificada plenamente.

El paralelismo existente entre las Directivas de la Comunidad Europea y este Real Decreto es evidente, aunque este último regula en mayor profundidad algunos aspectos.

a. Registro y autorización de comercialización.

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

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

actividad biológica o en contenido proteico.

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

De igual forma, en el cartónaje y etiqueta debe aparecer además de lo ya legislado¹⁰, los símbolos y frases que adviertan de la necesidad de su conservación en frío¹¹.

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

La Directiva 89/342/CEE afirma que *el fabricante, antes de que se le pueda conceder la autorización para poner en el mercado un producto inmunológico, debe demostrar su capacidad de garantizar de manera continuada la conformidad de los lotes*¹².

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

b. Producción y control de calidad.

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

Para la FDA, la validación es la realización de un programa documentado que asegura, que en un proceso determinado, proporciona, de forma homogénea y reproducible, un producto que cumple con las especificaciones

establecidas previamente. Sin embargo, según la CE, es la obtención de pruebas la que, con arreglo a las normas de correcta fabricación (NCF) de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema, produce en realidad el resultado previsto.

En ambos casos, la validación de estas etapas de la producción tiene dos fines fundamentales: favorecer la eliminación de obstáculos al comercio de medicamentos y el mantener un buen nivel de calidad en la industria farmacéutica, por lo que deben cumplir las Normas de Correcta Fabricación (NCF o GMP)¹³, que se aplicarán a todas las operaciones que requieran la autorización para la fabricación e importación de productos, y que se encuentran incluidas en los Anexos I y II del Decreto; este último está inspirado en las normas dadas por el Consejo Nórdico sobre el Registro de los preparados alergénicos¹⁴. Debemos entender las NCF como la parte de la garantía de calidad que garantiza que los productos se producen de manera homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuados a su uso previsto, con arreglo a los requisitos de la Autorización de comercialización.

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

Estos protocolos se reúnen en las denominadas "Guía Patrón" de producción y control, donde se debe incluir como mínimo una serie de datos que figuran en la tabla 2.

Los fabricantes deberán proporcionar para su control, materias primas, productos intermedios o lotes finales cuando estos le sean solicitados por la Administración¹⁵.

c. Autorización previa de lotes de medicamentos inmunológicos.

La autorización previa de los lotes de este tipo de medicamentos se desarrolla en la *tercera parte* de este Decreto. La autorización sigue el mismo procedimiento de registro que cualquier otra especialidad farmacéutica,

Tabla 2

GUIA PATRON (*)
* Pruebas de identidad de cepas.
* Pruebas de inocuidad de sustratos.
* Protocolo de fabricación y control de calidad del producto de partida.
* Sistema de producción y controles del proceso.
* Protocolos analíticos que incluyan las especificaciones de aceptación del producto y los resultados obtenidos en cada una de las pruebas realizadas con expresión del método empleado.
(*) Art. 3 de anexo I del R.D. 288/91 de 8 de marzo.

pero determinados productos, como los indicados en la tabla 3, podrán ser sometidos por el Ministerio de Sanidad y Consumo a *autorización previa de lotes*, por interés de la Salud Pública, esta previsión ya viene recogida en la Ley del Medicamento¹⁶ y en la Directiva 89/342/CEE¹⁷.

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

En este apartado se ha producido una modificación del articulado respecto al proyecto inicial de Decreto del año 1988; el Instituto de Salud Carlos III disponía de un plazo máximo de 60 días naturales para informar a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre la conformidad o no del lote, tal y como indica la Directiva comunitaria, pero como este plazo es evidentemente pequeño teniendo en cuenta los organismos que intervienen en la autorización, en la nueva redacción se ha introducido

la institución del *silencio administrativo*, de tal forma que, si trascurrido el plazo, no se ha producido el pronunciamiento negativo por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo, se entenderá que el lote ha sido aprobado y se puede proceder a su comercialización por parte del laboratorio productor.

Quizás, el silencio administrativo nos indique la *imposibilidad de la Administración de cumplir los plazos previstos. Debería obviarse la autorización previa de lotes e incrementar la inspección sobre la producción y los controles de calidad realizados*, de esta forma se evitarían desagradables incidentes, como el producido, hace algunos años, con la vacuna de la polio.

Si el lote ya ha sido comprobado por las autoridades de otro Estado miembro de la Comunidad Europea, la autorización previa será otorgada por el Ministerio de Sanidad, sin que el lote sea sometido a control. La conformidad de estos lotes se deberá ajustar a las exigencias previstas y siempre que se haga manteniendo las condiciones originales

Tabla 3

CONTROL DE LOTES ANTE SU COMERCIALIZACION (*)	
* VACUNAS VIVAS:	
—	Concentrados de vacunas antipoliomielíticas atenuadas (**),
—	las vacunas víricas (**),
—	las vacunas frente al tétanos, difteria y tosferina, tanto monovalentes como polivalentes (**),
—	la vacuna antitífica atenuada (**).
* MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS:	destinados a inmunización primaria de niños y otros grupos de especial riesgo.
* MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS:	utilizados en Campañas Sanitarias.
* MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS:	fabricados por nuevas tecnologías, tecnologías modificadas o que presenten un carácter de novedad para un fabricante determinado, durante el plazo que se le imponga en la correspondiente autorización.
(*) Artículo 4.2 del Decreto.	
(**) Unicas vacunas sometidas por ahora al control previo de lotes.	

del producto. En la actualidad, las exigencias previstas para los medicamentos inmunológicos son las que aparecen en la Farmacopea Europea en la monografía dedicada a las vacunas de uso humano¹⁸, a los inmunosueños¹⁹ y a las toxinas²⁰.

d. Las vacunas individualizadas.

El cuarto bloque es el dedicado a las vacunas individualizadas, en las que siempre existe la condición de ser una prescripción médica para un paciente determinado.

Como ya hemos comentado anteriormente, las vacunas individualizadas no aparecen recogidas en la Directiva 89/342/CEE. La no inclusión de este grupo importantes de medicamentos se debe a que este tipo de vacunas, por sus características singulares, *no pueden ser consideradas como de fabricación industrial*, y, por tanto, no se incluyen en el ámbito de aplicación de las Directivas sobre especialidades farmacéuticas.

Estas vacunas son antialérgicas, bacterianas o autovacunas y las entidades fabricantes deberán contar, siempre, con la autorización de las autoridades sanitarias y poseerán los medios adecuados para la fabricación y control. La elaboración se encontrará bajo la responsabilidad de un técnico superior cualificado²¹ que garantice su correcta fabricación.

Al igual que ocurre en el resto del grupo, todos los procesos de fabricación y control se deben encontrar debidamente protocolizados, los cuales deben ajustarse a las Normas de Correcta Fabricación (NCF) para que puedan ser validados por la Administración sanitaria.

Los fabricantes adoptarán las medidas necesarias para identificar cada preparación, con, al menos, los siguientes datos:

- la oficina de farmacia o el servicio farmacéutico solicitante,
- al prescriptor,

- al paciente,
- el proceso de fabricación y control realizado.

Así mismo, el material de acondicionamiento identificará como mínimo:

- al prescriptor,
- al paciente,
- composición cualitativa de la preparación,
- vía de administración,
- número de referencia de la fabricación,
- fecha de caducidad,
- entidad fabricante y
- la necesidad de conservarse en frío.

Se incluirá, también, un folleto explicativo (prospecto) con las instrucciones necesarias para su correcta administración y las precauciones que deben adoptarse en la manipulación y administración de estos productos.

Todos estos datos son importantes para realizar un *uso racional de este tipo de medicamentos*. La información dada, ya sea por el laboratorio fabricante, por el médico prescriptor o por el farmacéutico que lo dispensa, es fundamental para conseguir que el enfermo cumpla con las pautas y dosis prescritas y evitar los posibles efectos indeseables que se puedan producir.

3. CONCLUSIONES

1. El R.D. 288/91 de 8 de marzo regula un grupo de medicamentos de los denominados especiales: los medicamentos inmunológicos. En él se establecen los requisitos necesarios para garantizar que se observen los criterios de calidad, seguridad y eficacia en este grupo.

2. Se indican las modificaciones que se deben realizar en el Registro para adecuarlo a las peculiaridades de estos productos. Sin embargo serían necesarias mayores determinaciones en cuanto a las pruebas previas a la comercialización, especialmente en lo relativo a pruebas de estabilidad y fecha de caducidad, que recogiera las exigencias de las autoridades evaluadoras y mejorara la seguridad jurídica de los solicitantes.

3. Quizás el fin principal de este Decreto sea el de reglamentar y garantizar las Normas de Correcta Fabricación (NCF). De ahí, que se incluyan dos anexos de carácter eminentemente técnico, el primero para las vacunas de uso humano y el segundo para los alérgenos y las vacunas antialérgicas individualizadas (siendo el segundo más completo que el primero), con las especificaciones adecuadas para conseguir una producción que reúna las condiciones de calidad adecuada y que garantice la homogeneidad de los lotes.

4. Desarrolla la Ley del Medicamento indicando qué sustancias se deben someter a autorización previa de lotes antes de su comercialización. Esta autorización implica la revisión de los protocolos y la realización de ensayos analíticos por parte del Instituto de Salud Carlos III. *Esta autorización se debería obviar, siempre y cuando la labor inspectora de las Administraciones fuera la correcta, ya sea en las fases de elaboración o de productos iniciales y finales.*

5. Regula las vacunas individualizadas, como un subgrupo especial, por no poder ser consideradas, por sus características singulares, como de fabricación industrial; aunque para un correcto control en su fabricación es necesario regular aspectos que necesitan un mayor grado de detalle.

BIBLIOGRAFIA

1. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Artículo 34 de la Directiva 75/319/CEE relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas

sobre especialidades farmacéuticas. DOCE L 147, 9/6/75.

2. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 89/342/CEE por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos DOCE L 142, 25/5/89.
3. VALVERDE JL: Informe elaborado en nombre de la Comisión del Medio Ambiente, Salud Pública y Protección del Consumidor sobre las propuestas de la Comisión de las Comunidades Europeas al Consejo COM (87) 697 final- C2-293/87. Parlamento Europeo. Documentos de sesión PF 123.139/def, de 22/10/1988.
4. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 90/677/CEE por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establecen disposiciones adicionales para medicamentos veterinarios inmunológicos DOCE L 373 de 31.12.1990.
5. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva de la Comisión 91/507/CEE, de 19 de julio, por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE, del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos. DOCE L 279, 26/9/1991.
6. Boletín Oficial del Estado. Artículo 39 de la Ley 25/90, del Medicamento, de 20 de diciembre. BOE 22/12/1990.
7. Boletín Oficial del Estado. Apartado 1 del artículo 2 de la Ley del Medicamento. BOE 22/12/90.
8. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 288, 8/3/1991, por el que se regulan los medicamentos inmunológicos de uso humano. BOE 12/3/1991.
9. Boletín Oficial del Estado. Apartado 1 del artículo 8 de la Ley del Medicamento. BOE 22/12/1990.

10. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Artículo 2 de la Directiva 92/27/CEE, relativa al etiquetado y prospecto de los medicamentos de uso humano. DOCE núm. L 113, 30/4/92.
11. Boletín Oficial del Estado. Apartado b del artículo 7 del Real Decreto 288/91, de 8 de marzo. BOE 12/3/1991.
12. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Quinto Considerando de la Directiva 89/342/CEE.
13. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Artículo 17 de la Directiva 75/319/CEE.
14. Nordic Council on Medicines. Registration of allergen preparation. Nordic Guidelines. Suecia: 2.ª Ed. Publication n.º 23, 1989.
15. Office of the Federal Register National Archives and Records Administration. Code of Federal Regulations, 21 parts 600, April 1988. Washington, 1988: 5-14.
16. Boletín Oficial del Estado. Apartado 3 del artículo 39 de la Ley del Medicamento. BOE 22/12/1990.
17. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Apartado 3 del artículo 4 de la Directiva 89/342/CEE.
18. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Farmacopea Europea. 2 (Pt 2): Monografía n.º 153. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1988.
19. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Farmacopea Europea. 2 (Pt 2): Monografía n.º 84. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1988.
20. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Farmacopea Europea. 2 (Pt 2): Monografía n.º 151. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1988.
21. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Artículos 21, 22 y 23 de la Directiva 75/319/CEE.