

GARANTIA DE CALIDAD Y LIBRE CIRCULACION DE MEDICAMENTOS EN LA COMUNIDAD EUROPEA

Por JOSE LUIS VALVERDE (*)
MARIA DOLORES CABEZAS LOPEZ (*)
ANTONIO LUIS ACOSTA ROBLES (*)
DAVID MARTIN CASTILLA (*)

SUMARIO

1. PRIMEROS ESFUERZOS PARA LA CONSECUCCIÓN DEL MERCADO INTERIOR.—2. IMPULSO DEL DERECHO FARMACÉUTICO EUROPEO CON LA APROBACIÓN DEL LIBRO BLANCO DEL MERCADO INTERIOR.—3. GARANTÍA TOTAL DE LA CALIDAD Y PROTECCIÓN DEL CONSUMIDOR. 3.1. *Elementos de la calidad farmacéutica.* 3.2. *Del control de la calidad a la garantía o gestión de la calidad.*—4. NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL MARCO DEL DERECHO FARMACÉUTICO COMUNITARIO. 4.1. *Valor de la "Guía de las Normas de Correcta Fabricación".* 4.2. *Ambito de aplicación.*—5. NORMAS COMUNITARIAS DE CORRECTA FABRICACIÓN Y LIBRE CIRCULACIÓN DE MEDICAMENTOS. 5.1. *Importancia de la Guía de NCF para la realización del mercado interior.* 5.2. *Principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación.*—6. LAS NCF Y LA DIRECTIVA 85/374/CEE SOBRE RESPONSABILIDAD CIVIL DEL FABRICANTE.

Garantizar la calidad en la fabricación de los medicamentos es un objetivo primordial para la realización del mercado interior farmacéu-

(*) Cátedra de Legislación Farmacéutica de la Universidad de Granada.

tico, al proporcionar a los pacientes medicamentos realizados de acuerdo con unas exigencias técnicas que aseguren la inocuidad y la eficacia terapéutica. Por tanto, la garantía de la calidad, entendida como adecuación al diseño, es decir la puesta en práctica de las características aprobadas para la comercialización del medicamento, es un elemento fundamental del mutuo reconocimiento de las inspecciones realizadas por las autoridades sanitarias de los Estados miembros. A su vez, esta exigencia especialmente estricta en materia farmacéutica plantea especiales cuestiones en relación con la responsabilidad por los defectos causados en los productos.

Por estos motivos, la Comunidad ha centrado gran parte de sus esfuerzos de aproximación de las legislaciones en la determinación de las condiciones necesarias para hacer posible la homogeneidad de las exigencias de la calidad. Esta se apoya en la definición de las condiciones de autorización de los laboratorios farmacéuticos, la exigencia de contar estos establecimientos con un personal técnico cualificado que certifique el cumplimiento de los requerimientos legales, y la necesidad de observar las Normas Correctas de Fabricación (en adelante NCF). Y en 1989 se introdujeron modificaciones en las Directivas para acoger esta obligación y, recientemente la Comisión ha aprobado una Directiva que desarrolla los criterios y principios de las NCF (1).

Estas medidas habrán de cumplimentarse antes del 1 de enero de 1992 y presentan especial interés para el Estado español tanto por la reciente aprobación de la Ley del Medicamento que introduce precisiones al respecto como por el especial esfuerzo que exigirá a la industria farmacéutica y a la Administración ponerlas en práctica (2). Sin embargo, todas ellas favorecerán unas mejores garantías para la salud pública y evitarán la producción de resultados dañinos para la salud. La falta de cumplimiento de estas normas ha sido la causa de accidentes recientes en nuestro país (3).

Por otra parte, las NCF suscitarán una cuestión de gran importancia en los próximos años: la de la armonización de las garantías de la calidad en ámbitos superiores al Comunitario. En este sentido es preciso analizar los puntos de contacto y las divergencias con los demás países

(1) Directiva de la Comisión 91/356/CEE de 13 de junio de 1991, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano (DOCE L 193 de 17 de julio de 1991).

(2) Ley 25/1990, de 20 de diciembre (BOE 22-12) del Medicamento.

(3) Acerca de los sucesos a los que nos referimos, cfr. nota 54.

no sólo de Europa occidental, sino también de la Europa del Este. La celebración en noviembre de 1991 de una Conferencia Internacional de Armonización Farmacéutica es todo un síntoma de estas orientaciones. Asimismo, desde el punto de vista de la industria europea en general, la garantía de la calidad es una de las principales batallas en la lucha por mejorar la competitividad y mejorar los servicios que presta a los consumidores. En este sentido, podrán calificarse estos ideales como constitutivos de la *cultura de la calidad*.

En el presente trabajo analizamos las implicaciones que tiene para la realización del mercado interior farmacéutico el aseguramiento de la calidad, así como las implicaciones que pudiera tener en el ámbito de la responsabilidad por los daños causados por los defectos en la fabricación.

1. PRIMEROS ESFUERZOS PARA LA CONSECUCCIÓN DEL MERCADO INTERIOR

Desde los años sesenta la Comunidad Europea ha venido estableciendo normas cada vez más estrictas y detalladas en materia de medicamentos que pretenden la realización del mercado interior farmacéutico sobre la base de garantizar el mayor nivel posible de protección de la salud del consumidor (4).

La primera Directiva aprobada sobre esta materia data de 1965 (5). En ella se establecieron los fundamentos para la homogeneidad de los

(4) Cfr. COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: «Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea», en *Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea*, vol. I, Luxemburgo, Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1989, págs. 7-8; AZÉMA, J.; LERAT, R.: «L'industrie pharmaceutique dans l'espace communautaire», en *Droit Pharmaceutique*, París, Litec, fasc. 90-30, 1990; LERAT, R.: «La construction du marché intérieur pharmaceutique Etat et perspectives», en *Droit Pharmaceutique*, París, Litec, fasc. 90-40 a 90-42 1990; MACARTHUR, DONALD: *The EEC environment for medicines, progress towards harmonisation*, London, PJB Publications Ltd., 1987, págs. 7-9; POGGIOLINI, DUILIO: *Reflections on the free circulation of drugs within the EEC by 1982*, Roma, 1988, págs. 5-15; VALVERDE, JOSÉ LUIS; MARTÍN CASTILLA, DAVID: «La libre circulación de medicamentos en la Comunidad Europea», en *El Médico* (número especial), 146-161 (1988).

(5) Directiva del Consejo 65/65/CEE, de 26 de enero de 1965, *relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas* (DOCE 22, 9-2-1965, pág. 369; edición especial en castellano —en adelante EE—, 13 V. 1, pág. 18).

procedimientos y criterios de evaluación de los medicamentos antes de que fueran autorizados por los Estados miembros para su comercialización. Se pretendía conseguir por estos medios un clima favorable al mutuo reconocimiento de los controles y autorizaciones de los Estados miembros, de modo que se evitase la repetición innecesaria de ensayos, la duplicidad de actuaciones y se fuera consolidando el principio del reconocimiento de efectos generales (para toda la Comunidad) de los actos de las distintas autoridades sanitarias.

Aunque esta Directiva consiguió algunos de sus objetivos, la experiencia fue demostrando graves divergencias en la evaluación de los expedientes de solicitud de autorización. Además, no existía aún una base común acerca de las garantías en la fabricación que podrían justificar eventualmente retenciones entre las autoridades sanitarias sobre las condiciones en que eran fabricados los medicamentos en otros Estados miembros.

Por estas razones, en 1975 se adoptaron nuevas medidas de aproximación de las legislaciones en dos campos fundamentales:

1.º Sobre las pruebas previas a la comercialización de medicamentos, que determinaba el contenido y criterios que facilitarían una evaluación homogénea de la relación beneficio riesgo, y se evitase la repetición innecesaria de las pruebas de medicamentos cada vez que se sometiese a autorización en un Estado miembro (6). Estas disposiciones se completaban con otras puntualizaciones acerca de la intervención de expertos cuyos informes facilitarían la evaluación administrativa. Estos informes de expertos producirían toda su eficacia en la medida en que dichos expertos tuviesen una cualificación reconocida en el ámbito comunitario (7).

(6) Directiva del Consejo 75/318/CEE, de 20 de mayo de 1975, *relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de prueba especialidades farmacéuticas* (DOCE L 147, 9-6-75, pág. 1; EE.13, V.4, pág. 80).

(7) Artículos 1 y 2 de la Directiva del Consejo 75/319/CEE, de 20 de mayo de 1975, *relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas* (DOCE L 147, 9-6-75, pág. 13; EE.13, V.4, pág. 92). Sobre los cometidos y responsabilidades de los expertos cfr. COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *Normas sobre medicamentos en la Comunidad Europea*, vol. II: «Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea», Luxemburgo, Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1990, págs. 64-78, 100-108 y 158-169.

2.º En segundo término, se definen los criterios fundamentales que habían de regir la fabricación industrial. En efecto, para hacer posible la libre circulación de medicamentos era necesario garantizar el efectivo cumplimiento, por parte del fabricante, de las especificaciones aprobadas por las autoridades sanitarias (8). Para la consecución de esta garantía se estableció una regulación más bien general, aunque completa, sobre el régimen al que habían de estar sometidos los laboratorios de fabricación, o los establecimientos responsables de la puesta en el mercado de los productos. Además del procedimiento y extremos que habrían de comprobarse antes de autorizar el funcionamiento de los laboratorios, las disposiciones comunitarias exigen a partir de 1975 que cada laboratorio cuente con una persona cualificada que controle cada lote de fabricación y apruebe su puesta en el mercado cuando compruebe la conformidad del producto con las especificaciones autorizadas. Asimismo se resalta la obligación de los Estados miembros de verificar el cumplimiento de la legislación con frecuentes inspecciones (9).

En este mismo año se introduce también un procedimiento comunitario que favoreciera el reconocimiento mutuo de las evaluaciones y sobre este punto no vamos a extendernos pues sirve poco al objeto de nuestro trabajo (10). Sí cabría decir que éste tuvo que modificarse en 1983 y fue completado en 1987 con otro reservado a los medicamentos de alta tecnología (11).

(8) Las autoridades sanitarias al aprobar un medicamento no sólo admiten que se ponga en el mercado unas determinadas sustancias, sino, también bajo una determinada forma y de acuerdo con unas características determinadas para cada uno de los componentes del medicamento. Así, la *Ley Medicamento* establece en su artículo 14 —*Garantías de calidad, pureza y estabilidad*— lo siguiente:

«Toda especialidad farmacéutica deberá tener perfectamente establecida su composición cualitativa y cuantitativa (...). Los límites permisibles de variabilidad cuantitativa en la composición de la especialidad se establecerán de acuerdo con lo dispuesto en esta Ley.»

(9) Artículos 16-34 de la Directiva del Consejo 75/319/CEE, de 20 de mayo de 1975, *relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas* (DOCE L 147, 9-6-75, pág. 13; EE.13, V.4, pág. 92).

(10) Artículos 8-15 de la Directiva del Consejo 75/319/CEE, de 20 de mayo de 1975, *relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas* (DOCE L 147, 9-6-75, pág. 13; EE.13 V.4, pág. 92).

(11) El procedimiento comunitario —conocido como procedimiento «multiestado»— fue modificado por la Directiva del Consejo 83/570/CEE, de 26 de octubre de 1983, *de modificación de las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE, relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas* (DOCE L 332, 28-11-83, pág. 1; EE.13, V.14, pág. 205). So-

2. IMPULSO DEL DERECHO FARMACÉUTICO EUROPEO CON LA APROBACIÓN DEL LIBRO BLANCO DEL MERCADO INTERIOR

A pesar de los esfuerzos realizados durante más de veinte años, en 1986 no podía hablarse de libre circulación de medicamentos. El Libro Blanco para la realización del mercado interior introdujo un ambicioso calendario de medidas, que ha sido cumplido con bastante fidelidad gracias a las previsiones del Acta Unica Europea; por ello, el ritmo de aprobación de normas se ha incrementado y hoy por hoy puede afirmarse la existencia de un cuerpo de doctrina suficientemente amplio y completo para la realización del mercado interior farmacéutico (12). Se encuentran pendientes de aprobación otras medidas que complementan el marco normativo del medicamento (13). Destacan sobre todo las encaminadas a favorecer el mutuo reconocimiento de las autorizaciones y evaluaciones, pero éstas introducen excesivos elementos centralizadores y no prevén la eficacia general de los actos de las autoridades sanitarias; por tanto, a pesar de estas medidas pendientes, en la Comunidad se-

bre las dificultades encontradas con el procedimiento de 1975 cfr. PANORAMA ACTUAL DEL MEDICAMENTO (PAM): «El Registro Multiestado en la CEE, PAM, 10 (90), 1-40 (1986), y sobre todos los informes de la Comisión sobre el funcionamiento del Comité de Especialidades Farmacéuticas.

En 1987 se aprobó un procedimiento —denominado de «concertación»— para los medicamentos de alta tecnología por la Directiva del Consejo 87/22/CEE, de 22 de diciembre de 1986, *por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología* (DOCE L 15, 17-I-1987, pág. 38). Sobre los efectos de estos procedimientos cfr. COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *Informe de la Comisión sobre las actividades del Comité de Especialidades Farmacéuticas (apartado 1 del artículo 15 de la Directiva 75/319/CEE modificado)* COM (88) 143 final, Bruselas, 22 de marzo de 1989, 48 págs.; COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *Informe de la Comisión al Consejo sobre las actividades del Comité de Especialidades Farmacéuticas*, III/9166/90-ES, Bruselas, 1990, 39 págs. y anexos.

(12) COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *La consecución del mercado interior. Libro Blanco de la Comisión para el Consejo Europeo, junio 1985*, COM (85) 310 final, Bruselas, 9 de septiembre de 1986, cfr. principalmente las págs. 16-17 del anexo.

(13) COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *Propuestas relativas al uso racional de los medicamentos*, COM (89) 607 final-SYN 229/230/231, Bruselas, 26 de enero de 1990; el texto articulado de las propuestas se ha publicado en el DOCE, núm. C 58, de 8-3-1990, que se refieren a la distribución al por mayor, régimen de dispensación, etiquetado y prospecto; COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *Propuesta de Directiva del Consejo relativa a la publicidad de los medicamentos para uso humano*, COM (90) 212 final, Bruselas, 6 de junio de 1990, texto articulado publicado en el DOCE, núm. C 163 de 4-7-90.

guirá rigiendo todavía por bastante tiempo el requisito de la autorización nacional para un buen número de medicamentos (14).

Si bien actualmente sigue rigiendo el principio de autorización nacional de los medicamentos, de modo que es precisa la aprobación de cada Estado miembro para que un medicamento pueda comercializarse en su territorio, lo cierto es que una vez que el producto cuenta con dicha autorización puede fabricarse en cualquier territorio de la Comunidad. Es decir, que los medicamentos autorizados para su lanzamiento al mercado de un Estado miembro pueden elaborarse tanto en ese Estado miembro como en cualquier otro territorio de la Comunidad. Por ello los medicamentos elaborados fuera del país donde van a comercializarse no pueden ser sometidos a más limitaciones que las propias de la autorización sanitaria en cuanto a la composición, indicaciones para las que se ofrece, etc., y por lo tanto nunca afectará al lugar en que va a elaborarse, siempre que se trate de un país comunitario (15).

Por ello, para potenciar la realidad de la libre circulación de medicamentos y favorecer una mayor cooperación, en 1989 y 1990 se in-

(14) Cfr. COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *Nuevo sistema de libre circulación de medicamentos en la Comunidad Europea*, COM (90) 283 final-SYN 309-312, Bruselas, 15 de noviembre de 1990, 196 págs., que recoge las propuestas finales sobre la libre circulación de bienes; el texto articulado de la propuesta de la Comisión ha sido publicado en el *DOCE*, núm. C 330, de 31-12-1990. Sobre las críticas a la propuesta en el sentido apuntado, cfr. el Informe elaborado en nombre de la Comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Defensa del Consumidor, del Parlamento Europeo, por JOSÉ LUIS VALVERDE; MARTÍN CASTILLA, DAVID: «The European Medicinal Products' Market: Realities and Perspectives», en *Pharmacy Law Annual*, 55-60 (1989).

(15) La discriminación de medicamentos por razón del origen de su fabricación sería una medida efecto equivalente prohibida por el Tratado Constitutivo de la CEE. El artículo 81.1 de la *Ley del Medicamento*, puede ayudar a ilustrar esta cuestión. En efecto, declara que sólo «podrán importarse especialidades farmacéuticas terminadas y totalmente dispuestas para su venta al público, cuando aquellas se encuentren autorizadas e inscritas en el Registro de Especialidades Farmacéuticas...»; más adelante, en el apartado 4 se refiere expresamente a los controles que han de sufrir estos medicamentos y excluye de ellos a los procedentes de la Comunidad Europea al introducir la expresión «sin perjuicio de las obligaciones derivadas de la adhesión a la CEE y demás tratados internacionales...». Esto es aún más explícito en el último párrafo que señala:

«El titular de una especialidad farmacéutica en España no podrá impedir su importación y comercialización por terceros siempre que la introduzcan en el mercado español con las garantías establecidas por esta Ley con las adaptaciones que reglamentariamente se determinen.» En este sentido cfr. MATTERA, ALFONSO: «Condiciones técnico-profesionales y responsabilidad del importador y del productor. La Directiva productos defectuosos», en *El Mercado Unico Europeo. Sus reglas, su funcionamiento*, Madrid, Civitas, 1991, págs. 503-518.

roducen en la Comunidad normas más detalladas para la garantía de la calidad en la fabricación, de modo que, con independencia del país de procedencia, los medicamentos respondan a unas mismas y elevadas exigencias que aseguren la adecuada calidad y homogeneidad de los lotes producidos y su perfecta adecuación con las especificaciones aprobadas por las autoridades sanitarias. Estas exigencias se establecían además de acuerdo con las más elevadas existentes en el mundo: las norteamericanas y las de los países de la EFTA. Responden todas ellas, además, a resoluciones de la Organización Mundial de la Salud acordadas en 1975 (16).

Por el contenido eminentemente técnico y la necesidad de su continua adecuación al desarrollo científico y tecnológico las Directivas de 1989 y 1990 confiaban a la Comisión la aprobación de Directivas específicas, elaboradas por el procedimiento del Comité Consultivo Reglamentario (17). Estas normas que acaban de desarrollarse para los medicamentos de uso humano son las que se conocen como Normas de

(16) Estas nuevas previsiones han sido introducidas por la Directiva del Consejo 89/341/CEE, de 3 de mayo de 1989, *por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, administrativas sobre especialidades farmacéuticas* (DOCE L 142, 25-5-89, pág. 11) y por la Directiva del Consejo 90/676/CEE, de 13 de diciembre de 1990, *por la que se modifica la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios*. La resolución de la OMS a la que nos referimos es la de la Asamblea Mundial de la Salud núm. 28-65, de mayo de 1975, en *Manual de Resoluciones y Decisiones de la OMS y del Consejo Ejecutivo*, vol. II, segunda edición (1973-1976), Ginebra, 1977, págs. 52-53; las *Prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de la calidad* aprobadas por la Resolución citada, se encuentran publicadas en las Actas Oficiales de la OMS, núm. 226, 1975, págs. 88 y ss.

(17) *Comité para la adaptación al progreso técnico de las Directivas dirigidas a la supresión de los obstáculos técnicos a los intercambios en el sector de los medicamentos [uso humano]* (arts. 2 bis, 3 ter y 2 quater de la Directiva 75/318/CEE introducidos por la Directiva 87/19/CEE) y *Comité para la adaptación al progreso técnico de las Directivas dirigidas a la supresión de los obstáculos técnicos a los intercambios en el sector de los medicamentos veterinarios* (arts. 2 bis, 2 ter y 2 quater de la Directiva 81/852/CEE introducidos por la Directiva 87/20/CEE). Estos Comités siguen el modelo del procedimiento III de la Decisión del Consejo 87/373/CEE, de 13 de julio de 1987 (DOCE L 197 de 18-7-87), *por la que se establecen las modalidades de ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión*.

Aunque el sistema del Comité reglamentario pretende delegar competencias en la Comisión —según las previsiones del artículo 155 del Tratado CEE—, en realidad, esta solución equivale a que sea *el Consejo* y no la Comisión quien tenga la última palabra o *pueda bloquear cualquier decisión* cuando un Estado miembro se oponga al proyecto de decisión de la Comisión por otros motivos distintos a los científicos, con los consi-

Correcta Fabricación (Good Manufacturing Practice). A pesar de su especificidad, ya que se refieren a los medicamentos, sus principios son aplicables a muchos otros campos de la actividad industrial y sintonizan perfectamente con las nuevas orientaciones de la Comunidad en favor de la promoción de calidad industrial: elemento fundamental tanto para la competitividad de la industria europea como para lograr una elevada protección de los consumidores e, incluso, del medio ambiente.

3. GARANTÍA TOTAL DE LA CALIDAD Y PROTECCIÓN DEL CONSUMIDOR

3.1. *Elementos de la calidad farmacéutica*

Uno de los principios fundamentales informadores del Derecho farmacéutico, alrededor del cual giran todas las normas que configuran su régimen jurídico es el de la garantía de la calidad, seguridad y eficacia.

En efecto, *seguridad* y *eficacia* terapéutica son los criterios de evaluación previos a la autorización de un medicamento.

Es precisamente la relación positiva entre beneficio y riesgo la que justifica la aprobación de un nuevo medicamento. También al autorizar el medicamento las autoridades determinan las particulares condiciones de su puesta en el mercado (con receta sin receta, contenido del prospecto dirigido al consumidor e información que ha de tener el profesional sanitario). Desde el punto de vista negativo, es la inadecuada relación beneficio-riesgo lo que fundamenta la denegación de una auto-

guientes retrasos y/o parálisis en el proceso de adaptación al progreso técnico de las normas técnicas. En otros términos, si en el seno de los comités permanentes no se apoya a la Comisión por mayoría cualificada, el proyecto de decisión se remitirá al Consejo, que podrá (conviene subrayar el carácter facultativo y no obligatorio) tomar una decisión sobre la propuesta de la Comisión durante un periodo no superior a 3 meses. Como es sabido, en estas condiciones, *basta con que el Consejo se pronuncie en contra por mayoría simple (variante b) del procedimiento III —de «reglamentación»— sin adoptar una decisión diferente, para que, en este caso no se tome ninguna decisión: paralizando indefinidamente el proceso de autorización.* Quiere decirse que cuando el Consejo es incapaz de encontrar una mayoría cualificada a favor de otra posición/proyecto de medidas, la institución que refleja el interés de los Estados miembros puede bloquear las decisiones de ejecución de la Comisión en detrimento de los intereses de los potenciales pacientes-consumidores. En este contexto, hay que recordar la posición oficial del Parlamento en materia de «Comitología» (Informes HANSCH —docs. A2-78/86-A2-138/86— e informe MUSSO a la Mesa del Parlamento).

rización o, incluso, la retirada del mercado de los ya autorizados cuando se desarrollan nuevos medicamentos más seguros y eficaces.

Por ello, es la perfecta determinación de los *efectos*, junto a una completa definición de sus *riesgos* (efectos secundarios) lo que justifica que un producto sea considerado medicamento.

Sin embargo, la seguridad y eficacia del producto han de permanecer constantes en cada lote que se fabrique, o al menos mantenerse dentro de un margen de desviación que no afecte sensiblemente a la seguridad y eficacia (18). En este sentido, los márgenes de tolerancia deben ser calculados y aprobados por la autoridad sanitaria antes de permitir la comercialización. Asimismo, es preciso presentar el fármaco en la forma más adecuada para que produzca los efectos deseados con su administración. *Permanencia de las características y forma más adecuada* constituyen los elementos fundamentales de la garantía de la calidad y es uno de los aspectos básicos objeto de evaluación administrativa, junto con los de seguridad y eficacia. En este sentido, la calidad juega un papel instrumental que se define en función de la seguridad y eficacia.

Pues bien, aunque la autorización de un medicamento incluye como uno de los aspectos primordiales la aprobación de las especificaciones de calidad (características del medicamento), éstas han de cumplirse en todos y cada uno de los lotes. Pero no sólo en cada uno de ellos, sino también en cada una de las unidades de cada lote pues la peculiar naturaleza del medicamento no admite un margen de error ni siquiera de una unidad. Por esta razón la garantía de la calidad farmacéutica no considera suficiente el control de calidad, sino que exige el cumplimiento de normas aún más estrictas.

Así, por ejemplo, el exceso de un principio activo en una de las unidades de un lote puede hacerlo peligroso para la salud, por el contrario, la falta de la cantidad necesaria de la sustancia activa en una unidad lo harán ineficaz. En estos casos no pudieran no detectarse en un con-

(18) En este sentido se pronuncia la Ley del Medicamento en su artículo 4.3. «Los límites permisibles de variabilidad cuantitativa en la composición de la especialidad se establecerán de acuerdo con lo dispuesto en esta Ley.» En el mismo sentido se pronuncia la legislación comunitaria en el punto E.2 de la Primera Parte del Anexo de la Directiva 75/318/CEE; cfr. además: COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *Normas sobre medicamentos en la Comunidad Europea*, vol. II: «Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea», Luxemburgo, Oficina de Publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas, 1990, págs. 49, 72-73 (punto 2) y 76 (punto 11).

trol rutinario, estadístico, sin embargo produciría daños a los pacientes. La garantía de calidad, por tanto, debe asegurar la permanencia de las especificaciones en cada unidad producida. Las Normas de Correcta Fabricación han venido precisamente a satisfacer estas normas más estrictas exigidas en la fabricación de los medicamentos.

3.2. *Del control de la calidad a la garantía o gestión de la calidad*

Hace años la calidad de los medicamentos elaborados en la industria se basaba principalmente en el control de calidad. El *control de calidad* determinaba si el medicamento que se estaba elaborando mantenía unos niveles aceptables de calidad, y esto se conseguía generalmente mediante *muestras* efectuados en distintas fases del proceso, que llevaban a la comprobación, mediante la realización de una serie de pruebas, de que los caracteres del producto elaborado se ajustaban o más bien coincidían con los caracteres del producto fijados en el momento de su diseño, esto es, con sus especificaciones.

De esta manera si bien el control de calidad, constituye una garantía, no la asegura totalmente. Basta con pensar en la posibilidad de que aparezcan unidades defectuosas que hayan escapado del *muestreo* o bien que aparezcan anomalías que aún detectándose en las fases finales de la producción, sean ya irreversibles, sobre todo, teniendo en cuenta que la mayoría de los procesos industriales se hacen «en continuo», y apenas permite efectuar controles intermedios.

Por esto, la calidad bien entendida, debe ser aquella que se fabrica, es decir, «la calidad debe fabricarse, no controlarse» (19). La calidad, por tanto, no debe buscarse en puntos concretos sino que debe ir elaborándose junto al producto asegurándose de que todo se hace correctamente desde el principio hasta el final, dando lugar a lotes homogéneos del producto.

En este sentido, siguiendo estas orientaciones, las autoridades sanitarias han adoptado un nuevo concepto de la calidad entendida como *garantía de calidad* basado en una correcta fabricación y un correcto

(19) Vid. CANELA R.; COLLADO, C.; BONAL, J.: «El control de la calidad de los medicamentos», en *Offarm*, núm. 8 (número especial), 65-66, octubre 1989.

control de calidad, cuyas directrices se recogen en las Normas de Correcta Fabricación y Control de Calidad de los Medicamentos (20).

Estas normas representan una nueva visión del control de calidad, que consiste en identificarlas con la *gestión de la calidad*, es decir, se debe de hablar ahora de gestión en lugar de control de calidad. En cuanto que en aquél se engloban tres elementos claramente diferenciados:

1.º Por una parte, lo que se denomina *garantía de calidad*, que incluye a los dos siguientes y que se refiere a la suma total de actividades que conducen a garantizar la calidad.

Estas actividades no son otras que aquéllas que van afectar individualmente a la calidad del producto, teniendo en cuenta todos los puntos existentes desde el diseño del mismo hasta su distribución.

2.º En segundo lugar, el de *Normas de Correcta Fabricación* (NCF). Constituyen una parte de la garantía de calidad que pondrá de manifiesto la *elaboración uniforme* de los medicamentos, asegurando la *homogeneidad de los lotes* y bajo un *control que asegure un nivel de calidad adecuado a su uso previsto*, englobando para ello normas para la producción y el control que constituye la garantía de calidad.

(20) Dichas normas, ya recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1975, han ido incorporándose a las legislaciones de muchos Estados. En nuestro país aparecieron publicadas en la Orden Ministerial de 19 de abril de 1985 (BOE 30-4), por el que se establecen las normas de correcta fabricación y control de calidad de los medicamentos. Esta disposición ha sido elaborada teniendo en cuenta —según se declara— las normas de la OMS (Resolución WHA 28-64, de 1975) y en las de la Pharmaceutical Inspection Convention (Documento PH/83 de junio de 1983), cfr. más adelante el punto 5.1.2. La *Ley del Medicamento* insiste en esta misma cuestión en los artículos 14.5 y 72. A pesar del tiempo transcurrido desde entonces desde la aprobación de la Orden ministerial, en España no existen aún garantías suficientes que aseguren el cumplimiento de estas normas, pese a su obligatoriedad; así, en la *Memoria que acompaña al Proyecto de Ley del Medicamento* de 1989 se declaraba en relación con los «Problemas relativos a la fabricación y el control de calidad»:

«Aunque cada vez menos, aún existen empresas carentes de los medios precisos y que no se siguen los procedimientos correctos (...) las primeras normas de correcta fabricación han sido promulgadas muy recientemente (sic) y su cumplimiento es insuficiente (...) el programa público de control de calidad de medicamentos en el mercado es insuficiente.» y sobre todo lo que se añade a continuación:

“La inspección de fábricas no alcanza la frecuencia e intensidad deseables. Falta personal formado para una tarea de alto contenido técnico. Realizan esta tarea sólo quince funcionarios mal retribuidos (niveles 17 y algún 24 y 26)». SECRETARÍA GENERAL DEL CONGRESO DE LOS DIPUTADOS: *Documentación preparada para la tramitación del Proyecto de Ley del Medicamento* (BOCG Congreso, Serie A, núm. 111, de 17 de marzo de 1989, Documentación núm. 75, vol. 1, pág. 637.

Pero no solamente se ocupan del proceso de fabricación y su control, sino que también describen el período que comprende desde la compra de materias primas, su almacenaje y control, hasta la comercialización y distribución del producto acabado, constituyendo un conjunto de reglas minuciosamente descritas para así no dejar ningún punto del proceso al azar (21).

3.º Por último, el *control de calidad*, que forma parte de las NCF, tiene por objeto la comprobación del cumplimiento de las NCF, y se refiere al muestreo, las especificaciones, los ensayos, el procedimiento de organización, la documentación y aprobación, que garanticen la ejecución real de los ensayos necesarios, para que la calidad sea la deseada (22).

El conjunto de estos conceptos constituyen la *gestión de la calidad* que va a ir encaminada a conseguir productos eficaces, seguros y de calidad. Deberá contar con un sistema de garantía de calidad que diseñado y aplicado de forma adecuada consiga el objetivo propuesto. El mantenimiento del sistema de calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa, en él ha de participar no sólo el personal de los distintos departamentos y niveles de ésta, sino también los proveedores y distribuidores del producto, asegurando la calidad desde el inicio de la producción hasta la dispensación del producto al consumidor (23).

(21) Sobre la importancia de las Buenas Prácticas para el Derecho Farmacéutico, cfr. VIALA, GEORGES: «Les bonnes pratiques: une source de droit pharmaceutique en extension», en *Revue de Droit Sanitaire et Social*, núm. 4, págs. 598-602 (1986); y más concretamente referidas a la industria farmacéutica MAURAIN, CATHERINE; VIALA, GEORGES: «Les bonnes pratiques dans le domaine de l'industrie pharmaceutique», en *Droit Pharmaceutique*, París, Litec, fasc. 31-10, 1987.

(22) Vid. Circular de la AEFI, *Informe sobre la Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos*, junio 1990, pág. 7.

(23) Cfr. CABEZAS LÓPEZ, MARÍA DOLORES: *Fabricación y control de calidad de medicamentos en la Comunidad Europea y en España*, Memoria de Licenciatura realizada en la Universidad de Granada, 1990, 162 págs.

4. NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL MARCO DEL DERECHO FARMACÉUTICO COMUNITARIO

4.1. Valor de la "Guía de las Normas de Correcta Fabricación"

En 1989, dentro ya de la última fase del calendario de medidas para la consecución del mercado interior farmacéutico, se aprobó una nueva Directiva en la que se amplían las exigencias para la garantía de calidad en una doble dirección. Por una parte, se resalta la necesidad de cooperación entre las autoridades farmacéuticas de los diferentes países comunitarios, permitiendo el mutuo auxilio, la transmisión de informes e, incluso, la resolución de discrepancias que, en último término podrían ser planteadas a la Comisión. Se introducía por otro la obligación de observar las Normas de Correcta Fabricación. Estas normas acaban de ser aprobadas ahora por una Directiva de la Comisión aplicable sólo a los medicamentos de uso humano (24).

La Directiva de la Comisión 91/356/CEE, viene a cubrir una importante laguna en el campo de la libre circulación de medicamentos y, en este sentido, puede contribuir enormemente a la realización del mercado interior. En efecto, el Libro Blanco del mercado interior, dentro del apartado que dedicaba al mutuo reconocimiento, sentaba el principio general de la equivalencia de las especificaciones de calidad con arreglo a las cuales se fabricaban los productos en los distintos países comunitarios. Sin embargo reconocía una excepción que afecta de lleno a los medicamentos: la de que fuese necesario armonizar las normas de calidad cuando se consideren esenciales para la salud y la seguridad (25). Una vez producida esta armonización y conseguida la homo-

(24) Directiva 91/356/CEE.

(25) Por su interés reproducimos una síntesis del núm. 77 del Libro Blanco: «De acuerdo con la jurisprudencia del Tribunal de Justicia, el Parlamento Europeo y el Comité Dooge ha señalado el principio de que los bienes fabricados y comercializados legalmente en un Estado miembro deben tener libre acceso a los demás Estados miembros. En caso de que la armonización de las normas no se considere esencial desde el punto de vista de la salud y de la seguridad o desde el punto de vista industrial ha de aplicarse el reconocimiento pleno y total de las diferentes normas de calidad. En particular, no podrá prohibirse la venta de determinados productos únicamente porque hayan sido fabricados con arreglo a especificaciones diferentes de las aplicadas en el Estado exportador. Tampoco puede obligársele a someter a dicho producto a pruebas técnicas suplementarias ni a procedimientos de certificación en el Estado importador. Todo comprador, ya sea mayorista, minorista o consumidor final debe tener derecho a elegir su proveedor en cualquier país de la Comunidad, sin restricciones. La Comisión utilizará

geneidad de las especificaciones de calidad, queda afirmada la libre circulación de los medicamentos y, en consecuencia:

a) *No podrá obligarse al laboratorio exportador a someter su medicamento a pruebas técnicas suplementarias ni a procedimientos de certificación en el Estado importador.* Esta es la razón por la que en 1989 se introdujeron en la Directiva 75/318/CEE previsiones acerca de la validez de las certificaciones expedidas por las autoridades sanitarias del territorio donde se ubique el fabricante, la necesidad de cooperar los Estados miembros entre sí, y la resolución *in extremis* de los conflictos por la Comisión como órgano de arbitraje (26).

b) *Todo comprador, ya sea mayorista o minorista tendrá derecho a elegir su proveedor en cualquier país de la Comunidad.* La única limitación que perdura, que hemos visto en páginas anteriores, es la necesidad de que el medicamento cuente en el Estado miembro correspondiente con la autorización sanitaria nacional; sin embargo, esta autorización no afectará a la facultad concedida por el Derecho comunitario al fabricante de elegir —dentro de la Comunidad— el país que más le convenga para realizar las operaciones de fabricación (27).

El antecedente, pues, de esta Directiva marco —que viene a establecer la obligatoriedad de las normas de correcta fabricación de medicamentos en la Comunidad—, se encuentra en enero de 1988 cuando la Comisión presentó al Consejo un paquete de medidas para la ampliación de las Directivas farmacéuticas, entre las que se incluía una propuesta que recogía la necesidad de hacer obligatorio el cumplimiento de las Normas Correctas de Fabricación, en toda la Comunidad a partir del 1 de enero de 1992 (28).

todos los poderes que posee, en particular con arreglo a los artículos 30 a 36 del Tratado, para reforzar dicho principio de reconocimiento mutuo.» COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *La consecución del mercado interior. Libro Blanco de la Comisión para el Consejo Europeo, junio 1985*, COM (85) 310 final, Bruselas, 9 de septiembre de 1986, núm. 77, pág. 21.

(26) Artículo 30 de la Directiva 75/319/CEE, según la modificación introducida por el artículo 3.8 de la Directiva 89/341/CEE; de igual modo para los medicamentos veterinarios, el artículo 39 de la Directiva 81/851/CEE, modificado por el artículo 1.21 de la Directiva 90/676/CEE.

(27) Cfr. COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *La consecución del mercado interior. Libro Blanco de la Comisión para el Consejo Europeo, junio 1985*, COM (85) 310 final, Bruselas, 9 de septiembre de 1986, núm. 77, pág. 21.

(28) COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *Propuesta de Directiva del Consejo 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*

En efecto, la Directiva de la Comisión viene a llenar un hueco normativo que ya preveía la Directiva 75/319/CEE en la modificación introducida por la Directiva 89/341/CEE, en la que se nombraba a la Comisión como encargada de publicar detalladamente las líneas directrices con arreglo a los principios de las NCF, en forma de Directiva destinada a los Estados miembros (29).

Sin embargo, en espera de su elaboración, un grupo de inspectores farmacéuticos de la Comunidad, preparó una «Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos», que aceptó la Comisión y publicó al efecto de que sirviera de orientación a la industria farmacéutica y a la vez de base para la elaboración de la Directiva (30).

La importancia de este texto es tal, que de hecho la reciente Directiva únicamente ha venido a confirmarlo como el núcleo fundamental de los principios que ya mencionaba la Directiva 75/319/CEE y con ello, a establecer su obligatoriedad como normas en los países de la Comunidad. Sin embargo, desde el punto de vista técnico jurídico, el sistema seguido por la Comisión de remitirse a un texto no publicado en el *Diario Oficial*, ni sometido en sus modificaciones al proceso comunitario de aprobación de normas, puede afectar seriamente a la seguridad jurídica: no sólo por la falta de publicidad en el *Diario Oficial*, sino sobre todo por el carácter autónomo que se concede a la Guía, al seguir un proceso de modificación totalmente al margen del sistema institucional de la Comunidad. De hecho, en la introducción de la Guía se manifiesta expresamente que además de los aspectos generales de las normas de correcta fabricación allí recogidas, se irán aprobando otras

sobre especialidades farmacéuticas (DOCE C 36, de 8-2-1988). Véase también el informe del Parlamento Europeo, elaborado en nombre de la Comisión del Medio Ambiente, Salud Pública y Protección del Consumidor por JOSÉ LUIS VALVERDE, de 22 de septiembre de 1988, en *Comunidades Europeas. Parlamento Europeo. Documentos de la Sesión*, documento A2-175/88. Véase la versión finalmente aprobada en el artículo 2.5 de la Directiva del Consejo 89/341/CEE, de 3 de mayo de 1989 (DOCE L 142 de 25-5-89), por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE.

(29) La base normativa de la Directiva se encuentra en el artículo 19 bis de la Directiva 75/319/CEE, introducido como modificación a la misma, por el artículo 3.5 de la Directiva 89/341/CEE.

(30) Cfr. COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: «Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos», en *Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea*, vol. IV, Luxemburgo, Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, enero 1989, 92 págs.

directrices para necesidades específicas (31). Este no parece que fuese el espíritu con que se introdujo la previsión de la aprobación de estas normas por una Directiva de la Comisión. En cualquier caso, los Estados miembros, al incorporar estas normas en sus legislaciones deberán publicar los principios y directrices en el *Boletín Oficial*, igual ocurrirá con las modificaciones que se vayan introduciendo; de lo contrario estas normas carecerían de obligatoriedad y serían ineficaces para los fines que se persiguen (32).

La Directiva responde a un doble objetivo.

1. En primer lugar, a la necesidad de que los fabricantes de medicamentos gestionen eficazmente la calidad de su producción, mediante la aplicación de un sistema de garantía de calidad farmacéutica, que defina las líneas directrices recogidas en la guía. Necesidad que la Directiva convierte en obligación.

2. En segundo lugar, al determinar las condiciones mínimas de fabricación y control, se pretende facilitar la libre circulación de medicamentos en la Comunidad y evitar que los controles efectuados por un Estado miembro, se efectúen en otro Estado, es decir que mediante la aplicación de un único sistema de gestión de la calidad, se favorezca el principio de mutuo reconocimiento, con vistas al mercado único; sobre todo tiene especial importancia en el caso de productos procedentes de terceros países (no comunitarios), en cuanto a la observancia de las condiciones mínimas de fabricación y a las autorizaciones pertinentes, tal y como se recoge en la exposición de motivos que hace la directiva 75/319/CEE.

4.2. *Ambito de aplicación*

La Directiva establece que se aplicarán los principios y directrices de las NCF, a la fabricación de todos los medicamentos de uso hu-

(31) Pág. 8 de la *Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos*.

(32) Por lo menos entendemos que en el caso de España estas normas han de ser promulgadas por Orden Ministerial, pues así lo determina expresamente el artículo 72 de la Ley del Medicamento: «Los titulares de una autorización de laboratorio farmacéutico deberán cumplir las normas de correcta fabricación *promulgadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, así como las buenas prácticas de laboratorio. Estas normas serán adaptadas periódicamente al estado de la ciencia y de la técnica*. Recientemente se han aprobado NCF específicos para vacunas y preparados alérgicos, cfr. nota 38.

mano, cuya elaboración venga precedida de una autorización, según refería la Directiva 75/319/CEE (33).

La exigencia de una autorización de fabricación de medicamentos con independencia del origen (comunitario o no) y del destino de comercialización (en el seno de la Comunidad o para la exportación) lleva implícito la obligación de fabricar los medicamentos de acuerdo con los principios de las NCF.

Es decir, la Directiva marco abarcará la fabricación de medicamentos en el seno de la Comunidad, con independencia del destino de su comercialización y la fabricación en países no comunitarios, siempre que éstos pretendan comercializar sus productos en el terreno comunitario (34). Esto responde en definitiva, al principio de armonización y favorece, además, la cooperación internacional en este aspecto concreto, y en consecuencia promueve la libre circulación de medicamentos (35).

En cuanto al concepto de *medicamento* al que se aplica, la Directiva 91/356/CEE se remite a la definición de medicamento de la Directiva 65/65/CEE (36). Teniendo en cuenta que las Directivas comunitarias adoptadas para la aproximación de las disposiciones sobre medicamentos —entre las que se encuentra la 65/65/CEE— se aplican exclusivamente a los medicamentos de fabricación industrial, y se excluyen expresamente las fórmulas magistrales, los preparados oficinales, los medicamentos destinados a pruebas de investigación y desarrollo y los productos intermedios destinados a una posterior transformación industrial (37). Se entenderá en consecuencia que el ámbito de aplicación de la Directiva será el mismo que aquellas a que ha venido a completar.

(33) El artículo 16.1 de la Directiva 75/319/CEE en su redacción final tras las modificaciones introducidas por el artículo 3.3 de la Directiva 89/341/CEE y por el artículo 1 de la Directiva 91/356/CEE, establece que «los Estados miembros tomarán todas las disposiciones útiles para que la fabricación de medicamentos se supedita a la posesión de una autorización. Esta autorización será necesaria incluso si el medicamento se fabricase para su exportación».

(34) Cfr. el artículo 16.3 de la Directiva 91/356/CEE donde se exige la autorización de fabricación para las importaciones de productos procedentes de terceros países.

(35) Cfr. COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS: *La consecución del mercado interior. Libro Blanco de la Comisión para el Consejo Europeo, junio 1985*, COM (85) 310 final, Bruselas, 9 de septiembre de 1986, núm. 77, pág. 21.

(36) Vid. el artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE, modificado a su vez por el artículo 1 de la Directiva 89/341/CEE, a partir del cual se amplía la definición de *medicamento* a todo medicamento de fabricación industrial.

(37) Artículo 2 de la Directiva 65/65/CEE, modificada por el artículo 1.3 de la Directiva 89/341/CEE.

En lo que se refiere a medicamentos que pudiéramos llamar *especiales* como los inmunológicos, radiofármacos y derivados de la sangre y plasma humanos, a los que por sus singulares características, se les aplican normas especiales (38), la nueva Directiva les afecta en la misma medida, como medicamentos de fabricación industrial que son, pero será necesario, además, adecuar a sus especificaciones las normas de carácter general de la Directiva marco.

La Guía de NCF —a la que se remite la Directiva 91/356/CEE— prevé la aparición en un futuro próximo de directrices complementarias sobre estas áreas específicas y de hecho incluyen una primera directriz complementaria sobre productos estériles (39).

Esta Guía se ha elaborado pensando en su aplicabilidad a cualquier proceso farmacéutico de fabricación a gran escala, tales como los que se lleven a cabo en Hospitales, los de preparación de productos utilizados en ensayos clínicos, y aquellos destinados a la venta al por ma-

(38) Estos medicamentos cuentan en la Comunidad con disposiciones particulares, aunque las Directivas sobre medicamentos de uso humano constituyen el derecho común también para éstos. Las normas especiales son las siguientes: Directiva del Consejo 89/342/CEE, de 3 de mayo de 1989 (*DOCE* L 142, 25-5-89, pág. 14), *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*; Directiva del Consejo 89/343/CEE, de 3 de mayo de 1989 (*DOCE* L 142, 25-5-89, p. 16), *por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos*; Directiva del Consejo 89/381/CEE, de 14 de junio de 1989 (*DOCE* L 181, 25-6-89, pág. 44), *por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas y por la que se adoptan disposiciones especiales sobre los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos*.

La Directiva sobre medicamentos inmunológicos ha sido recientemente desarrollada en España mediante el R. D. 288/1991, de 8 de marzo (*BOE* 12-3), *por el que se regulan los medicamentos inmunológicos de uso humano*. En él destacan los anexos que recogen las normas de correcta fabricación para estos productos, el Anexo I es más general y contiene considerables omisiones (esterilidad en el proceso, autoinspecciones, condiciones particulares de almacenamiento y conservación); en cambio el Anexo II, dedicado a las *Normas de correcta fabricación y control de calidad de alérgenos y vacunas antialérgicas individualizadas*, es bastante completo y adapta con gran lujo de detalles las normas de correcta fabricación de las vacunas individualizadas, que están inspiradas en las normas del Consejo Nórdico para el registro de alérgenos (cfr. CONSEIL NORDIQUE ON MEDICINES: *Registration of Allergen preparations. Nordic Guidelines*, 2.ª ed., Uppsala NLN Publication, núm. 23).

(39) Págs. 69 a 86 de la *Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos*.

yor (40). Aunque las normas comunitarias no establecen su obligatoriedad nada más que para los medicamentos de fabricación industrial, estas orientaciones serán de enorme utilidad para las autoridades nacionales a la hora de establecer las NCF en otros campos no industriales, donde la garantía de calidad ha de regirse por criterios análogos (41).

De la misma forma la Comisión elaborará directrices detalladas para medicamentos veterinarios (42).

(40) Cfr. Introducción de la *Guía de normas de correcta fabricación*.

(41) Así por ejemplo, en España, el artículo 35.3 de la *Ley Medicamento* establece la exigencia de observar las normas de correcta fabricación en la elaboración de las fórmulas magistrales, que son medicamentos preparados para un paciente concreto, previa prescripción facultativa; llama la atención, sin embargo, que este mismo requisito no venga expresamente exigido para la fabricación en farmacias de preparados oficinales.

(42) En este sentido, la Directiva 90/676/CEE de 13 de diciembre de 1990, *por la que se modifica la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios* (DOCE L 373 de 31 de diciembre de 1990, págs. 15-25), en su artículo 23 (que se añade como 27 bis a la modificada) establece, que «los principios y directrices de prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios a que se refiere la letra f) del artículo 27 deberán adoptarse por medio de una Directiva destinada a los Estados miembros de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 2 quater que la Directiva 81/852/CEE teniendo en cuenta las particularidades de los medicamentos veterinarios. La Comisión publicará directrices detalladas de conformidad con dichos principios y las revisará cuando sea necesario para adecuarlas al progreso técnico y científico».

Los medicamentos veterinarios han tenido en la Comunidad un desarrollo paralelo al de los medicamentos de uso humano. Las primeras medidas de aproximación de legislaciones se adoptaron en 1981: Directiva del Consejo 81/851/CEE, de 28 de septiembre de 1981 (DOCE L 317 de 9-11-81 EE.13, V.12, pág. 3), *relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios*; Directiva del Consejo 81/852/CEE, de 28 de septiembre de 1981 (DOCE L 317 de 9-11-81, EE.13, V.12, pág. 18), *relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas medicamentos veterinarios*; modificadas por: Directiva del Consejo 87/20/CEE, de 22 de diciembre de 1987 (DOCE L 15 de 17-1-87), *por la que se modifica la Directiva 81/852/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas medicamentos veterinarios*, Directiva del Consejo 90/676/CEE, de 13 de diciembre de 1990 (DOCE L 373 de 31-12-90), *por la que se modifica la directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios*; además, se han adoptado: Directiva 90/677/CEE, de 13 de diciembre de 1990 (DOCE L 373 de 31-12-90), *por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación*

5. NORMAS COMUNITARIAS DE CORRECTA FABRICACIÓN Y LIBRE CIRCULACIÓN DE MEDICAMENTOS

La Directiva 91/356/CEE ha venido a completar una laguna fundamental en el Derecho farmacéutico comunitario que requería armonización, por otra parte, al remitirse a la Guía de las NCF aprobadas en 1989 presenta un conjunto de principios y orientaciones suficientemente detalladas a la vez que flexibles que permiten un alto nivel de protección de la salud y favorece no sólo la libre circulación de medicamentos en la Comunidad sino también con el conjunto de países europeos que son miembros de la *Pharmaceutical Inspection Convention*, en incluso con los países más desarrollados en materia farmacéutica (Estados Unidos y Japón).

5.1. *Importancia de la Guía de NCF para la realización del mercado interior*

5.1.1. *Aplicación en los Estados miembros*

El artículo 3 de la Directiva de la Comisión 91/356/CEE asume la Guía comunitaria de NCF y sus Anexos y los constituye como las directrices detalladas exigibles para la fabricación de los medicamentos, remitiéndose a su contenido para la interpretación de los principios y directrices que se enuncian en su capítulo II (43). Este artículo significa

de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establecen disposiciones adicionales para medicamentos veterinarios inmunológicos; Reglamento (CEE) 2377/90, de 26 de junio de 1990 (*DOCE* L 224 de 18-8-90), por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal.

(43) El artículo 3 de la Directiva de la Comisión 91/356/CEE establece que:

«Los Estados miembros velarán, por medio de inspecciones repetidas como las previstas en el artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE, porque los fabricantes respeten los principios y directrices de las prácticas correctas e fabricación que establece la presente Directiva.»

Y, en el párrafo segundo, añade:

«Para la interpretación de estos principios y directrices los fabricantes y los agentes de la autoridad competente seguirán las directrices detalladas a que se refiere el artículo 19 bis de la Directiva 75/319/CEE. Estas directrices detalladas han sido publicadas por la Comisión en la "Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos" y en sus Anexos (Oficina de Publicaciones de las Comunidades Europeas, Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea, vol. IV).»

una justificación legislativa dando un mayor peso normativo a la Guía: con lo cual, configura a la Guía como la referencia sustantiva de la Directiva.

Serán los propios Estados miembros los encargados de velar por el cumplimiento de estas normas y para ello se les confía la responsabilidad de practicar inspecciones periódicas, en los establecimientos de fabricación una vez autorizado el proceso de elaboración del medicamento, tal y como se establecía en la Directiva 75/319/CEE: «La autoridad competente del Estado miembro en cuestión se cerciorará mediante inspecciones reiteradas, de que se cumplen las prescripciones legales relativas a los medicamentos...» (44). Las inspecciones se complementarán con la elaboración de un *informe* por parte de los agentes encargados por la autoridad competente, en que se certificará la debida observancia por parte del fabricante de las NCF comunitarias (45). A este respecto, se establece un procedimiento de cooperación entre los Estados, mediante un sistema de comunicación mutua de los informes de inspección. Si existieran divergencias entre los Estados miembros en la evaluación de estos informes, cualquier Estado podrá presentar una solicitud razonada en la que demande información complementaria sobre el mismo. En caso de que por este procedimiento no se llegase a ningún acuerdo en la evaluación del informe, será en última instancia la Comisión, informada previamente por los Estados, quien en definitiva resuelva las diferencias (46). De esta forma, queda asegurada la libre circulación de medicamentos sin que los Estados miembros importadores puedan exigir la realización de pruebas complementarias, a la vez que se facilita la cooperación y asistencia entre las autoridades sanitarias para la salvaguardia de la salud pública, asumiendo, en último término, la Comisión las facultades arbitrales.

(44) Artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE, modificación introducida por el artículo 3.6 de la Directiva 89/341/CEE.

(45) Cfr. artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE.

(46) Cfr. artículo 30 de la Directiva 75/319/CEE y la adición que recoge a la misma el artículo 3.8 de la Directiva 89/341/CEE.

5.1.2. *NCF e importación de medicamentos de terceros países (no comunitarios)*

Es importante destacar, que la Directiva en el artículo 4 establece que, en el caso de medicamentos importados de países no miembros (terceros países), será el Estado importador quien debe asegurarse de que los medicamentos se elaboren:

- 1.º por fabricantes autorizados (47) y,
- 2.º que la elaboración se ajuste a NCF «por lo menos *equivalentes*» a las establecidas en la Comunidad.

En este punto la Directiva no es todo lo precisa que debiera, ya que no queda claro, quién debe evaluar o determinar que las NCF aplicadas por el fabricante son análogas o no a las de la Comunidad. La duda se podría subsanar mediante el establecimiento de convenios con otros países que formen parte de otras organizaciones internacionales, tales como el PIC (*Pharmaceutical Inspection Convention*), organismo que ya tiene elaboradas sus propias normas de correcta fabricación.

Al existir países comunitarios integrados también en el PIC como Alemania, Dinamarca, Irlanda, Italia, Portugal y el Reino Unido, que participan en consecuencia, de las normativas de ambos organismos, sería muy positiva una declaración expresa de la equivalencia entre las NCF comunitarias y las del PIC en beneficio no sólo de la Comunidad, sino también para todos los terceros países miembros del PIC (48). Este es un punto que reclama la necesidad de una cooperación internacional en materia de garantía de calidad de los medicamentos, también para los países del Este con los que la Comunidad va estrechando los lazos de cooperación; en este sentido parece que el PIC es el marco idóneo para ello (49).

(47) En virtud del artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE, los Estados miembros velarán para que la autorización de fabricación exigida en la Comunidad, le sea igualmente exigida a los terceros países que importen a la misma. Es decir, a éstos se les aplicarán las mismas normas.

(48) Han solicitado su ingreso Bélgica (para 1991), Francia (finales de 1991 o principios de 1992, de acuerdo con el informe de 1992 del PIC, España, Países Bajos y Luxemburgo. Cfr. «Membership boost for PIC», en *Scrip*, núm. 1.632, July 10th 1991, pág. 5.

(49) Además de los países comunitarios citados, son miembros del PIC Liechtenstein y todos los países de la EFTA, que es el organismo promotor del PIC (Austria, Finlandia, Islandia, Noruega, Suecia, Suiza); han solicitado su admisión Turquía e Israel. También pertenecen al PIC algunos países del Este como Hungría y Rumanía, y ha solicitado su adhesión Checoslovaquia. Los resultados de la Convención son bastante

5.2. *Principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación*

La Guía de NCF de la Comunidad Europea incorpora los criterios aprobados por la OMS en 1975 y recoge las orientaciones del PIC. En este sentido favorece el mutuo reconocimiento de las inspecciones realizadas en los países de origen.

El sistema de garantía de calidad, introducido ahora en el Derecho Farmacéutico comunitario, se ordena a asegurar lo siguiente:

a) Diseño y desarrollo de los medicamentos conforme a los requerimientos de las NCF y de las Buenas Prácticas de Laboratorios, pues en un sistema de calidad total, fabricación y diseño se implican mutuamente.

b) Definición clara de las operaciones de fabricación y control, dejando constancia de ellas por escrito, conforme a las NCF.

c) Determinación concreta de las responsabilidades y cometidos del personal directivo.

d) Aseguramiento de la identidad de los productos que se emplean en la fabricación, desde la recepción de las materias primas, hasta la aprobación para la puesta en el mercado del lote fabricado.

e) Realización de todos los controles necesarios en los productos intermedios, durante el proceso y comprobación periódica de la finalidad de los métodos y medios de control (validación).

f) Control del producto terminado según procedimientos definidos.

g) Los medicamentos antes de su puesta en el mercado han de ser certificados por una persona cualificada (Director técnico), que certifique que cada lote se ha fabricado y controlado de acuerdo con los requisitos incluidos en la autorización administrativa de comercialización.

prometedores a los efectos de que ésta sea el marco de una mayor cooperación en materia de garantía de calidad. En el último informe elaborado se declara:

En 1990 los miembros del PIC han atendido 204 solicitudes, tanto de miembros como de no miembros, de información sobre los estándares sobre fabricación y control de un producto farmacéutico que quiere importarse; en 1989 las consultas fueron 203 y en 1988, 217. Durante el año 1990, Australia, Francia y Bélgica han participado en el intercambio de informes de inspección. El Comité se reunió dos veces en ese año y se trató de la formación común de los inspectores, de la ampliación de las normas GMP básicas. El Comité declaró que el sistema de formación de los inspectores a base de visitas comunes a los fabricantes de los diversos países es una excelente experiencia que debe hacerse permanente; la reunión del PIC este año tendrá lugar en Hungría («Membership boost for PIC», *Scrip*, núm. 1.632, July 10th 1991, pág. 59.

h) Se garantice la correcta conservación de los productos terminados dispuestos para su distribución, de forma que las especificaciones de calidad se mantengan constantes hasta la fecha de caducidad.

i) Se practican frecuentemente autoinspecciones o auditorías de la calidad para evaluar la efectividad y aplicabilidad del sistema de gestión de la calidad.

j) Además, se mantiene la documentación de cada lote de modo (con muestras de los productos) que permitan reconstruir en cualquier momento todo el proceso, y se registran los lugares de destino de cada lote para su pronta recuperación en caso necesario.

Todos estos objetivos están detalladamente descritos en la Guía a la que se remite la Directiva 91/356/CEE. Esta, en cambio se limita a reproducir los principios generales de aquélla con escasas novedades. Lo fundamental se encuentra recogido en los cinco primeros artículos (que integran el capítulo I) comentados, en donde se proclama que la Guía pasa a formar el núcleo central legislativo del tema y que la Directiva asume de pleno derecho su contenido, de ahí que los epígrafes siguientes que constituyen el capítulo II: principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación, sean meramente descriptivos y generales necesitando de su remisión a la guía (50).

La principal novedad que introduce la Directiva con respecto a la Guía se encuentra en el artículo 11, que reúne los principios y directrices para efectuar el control de calidad, en el proceso de fabricación. La Guía define el *control de calidad* como «la parte de la garantía de la calidad que se ocupa del *muestreo, especificaciones, ensayos y organización, documentos y procedimientos de aprobación que garantizan que el producto elaborado alcanza un nivel satisfactorio de calidad*», e introduce en el último párrafo del apartado 4 un nuevo principio novedoso. Se refiere concretamente al supuesto de los *medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades* o lo que es igual, que no se hagan «en serie», o bien aquellos cuyo almacenamiento pueda plantear problemas especiales. En estos casos la Directiva deja vía libre para que se determinen las condiciones de muestreo o de conservación de las muestras, de acuerdo con la autoridad competente.

(50) En efecto, el capítulo II se constituye como una mera declaración de principios, de los puntos que estudia y detalla la guía; gestión de la calidad, personal, locales y equipo, documentación, producción, control e calidad, contratos de ejecución de obra, reclamaciones y retirada de productos y autoinspección.

Ante este supuesto, pensamos, por ejemplo en el caso de la fabricación de extractos alergénicos individualizados que se adaptan perfectamente a este tipo de medicamentos (51), por su fabricación no en serie. Con esto la Directiva indirectamente puede resolver una duda que actualmente tiene la industria farmacéutica como es la clasificación de estos preparados inmunológicos como medicamentos o como formulación magistral. Parece claro que a la luz de la Directiva se entenderán como medicamentos de fabricación industrial, ya que es a éstos a quien se aplica directamente y no a las fórmulas magistrales, como ya comentamos en el ámbito de aplicación.

6. LAS NCF Y LA DIRECTIVA 85/374/CEE SOBRE RESPONSABILIDAD CIVIL DEL FABRICANTE

Uno de los aspectos fundamentales para la realización del mercado interior farmacéutico —estrechamente relacionado con la garantía de la calidad— es el de la responsabilidad derivada de los daños causados por los productos defectuosos, como ya adelantábamos en la introducción.

En el caso que nos ocupa el problema se limita a la responsabilidad derivada de defectos en la fabricación de un producto y no los derivados del diseño (es decir, de las especificaciones aprobadas por la autoridad sanitaria). Por ello, aunque cabría tratar los dos aspectos en su conjunto, excedería del objeto perseguido en este trabajo. Tampoco podemos extendernos demasiado, baste ahora establecer algunas relaciones y dejar apuntados los principales problemas que se plantean en relación con la garantía de la calidad que se asegura con las NCF.

El artículo 4 de la Directiva 91/356/CEE establece que «los fabricantes velarán porque todas las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con las prácticas correctas de fabricación y con la autorización de fabricación». Así pues, la obligación de respetar el procedimiento, conlleva la responsabilidad del fabricante ante el Estado es decir una responsabilidad administrativa inicialmente, que desembocaría llegado el caso —producción del daño por un medicamento— en

(51) Cfr. nota 38 in fine.

otra de otro tipo (52). De aquí que al interpretar la nueva Directiva, sea necesario destacar su relación directa con la Directiva relativa a la *responsabilidad civil del fabricante* (53), ya que ésta se aplicaría directamente al tratarse los medicamentos de bienes muebles producidos industrialmente a los que se aplica la Directiva que entiende que “la protección del consumidor exige que todo aquel que participa en un proceso de producción, deba responder en caso de que el producto acabado o una de sus partes o bien las materias primas que hubiera suministrado fueran defectuosas”. Teniendo en cuenta que el carácter defectuoso del producto se determinará no por su falta de aptitud para el uso, sino por no cumplir las condiciones de seguridad a que tiene derecho el gran público. Estas condiciones se verían alteradas probablemente, al menos se incrementaría el riesgo, si no se siguen debidamente las NCF, que el fabricante tiene obligación de respetar (54).

En definitiva, el incumplimiento de las NCF determinan la responsabilidad del fabricante, o importador cuando los medicamentos procedan de países no comunitarios (55), por los defectos causantes de le-

(52) El artículo 108.b) declara como infracciones graves: 2.º No realizar en la elaboración, fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos los controles de calidad exigidos en la legislación sanitaria o efectuar los procesos de fabricación o control mediante procedimientos no validados; 3.º El funcionamiento de una entidad dedicada a la elaboración, fabricación y distribución de medicamentos sin que exista nombrado y en actividad un director técnico, así como el resto del personal exigido en cada caso.

(53) Directiva 85/374/CEE, *relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de responsabilidad por los daños causados por productos defectuosos* (DOCE L 210/29 de 7-8-1985).

(54) Sin embargo, el daño por el defecto en la fabricación de medicamentos se produce no sólo cuando se alteren las condiciones de seguridad, sino también cuando por ese mismo defecto el medicamento pierde (o disminuye) su eficacia, pues por la naturaleza misma del producto que nos ocupa, la mera inocuidad no lo define sino en sentido negativo, es en cambio la eficacia terapéutica el aspecto determinante del ofrecimiento al consumidor. Téngase en cuenta, por ejemplo, el caso de una dolencia que si no se remedia a tiempo con un fármaco eficaz (existente en el mercado) podría causar daños irreparables que, en muchos casos, podrían estar directamente relacionados con el defecto. En España recientemente hemos presenciado un caso reciente de una vacuna contra la polio que, al parecer, por defectos de fabricación carecía de los efectos inmunológicos con los que se ofrecía al mercado.

(55) El párrafo 2 del artículo 4 de la Directiva 91/356/CEE establece que los importadores deberán asegurarse de que los medicamentos se elaboren por fabricantes autorizados que se hayan ajustado a las NCF; en el mismo sentido se pronuncia el artículo 3.2 de la Directiva 85/374/CEE: «Sin perjuicio de la responsabilidad del productor toda persona que importe un producto en la Comunidad con vistas a su venta...

siones y muerte. Sin embargo, esto no supone, al contrario, que el cumplimiento de las NCF pueda ser causa exoneratoria de la responsabilidad en el caso de defectos introducidos en el proceso de fabricación a pesar de la diligencia de los responsables que hayan respetado escrupulosamente las NCF (56). Cuando antes tratábamos de la garantía total de la calidad nos referíamos a un objetivo realizable en la mayor parte de los casos. A pesar de ello, en ocasiones existen unidades en el lote que pueden desviarse significativamente de los márgenes tolerables (57). Este problema no puede ser resuelto en unas pocas páginas, pues no tiene fácil solución y sirve tan sólo para ilustrar cómo el cumplimiento de las NCF no puede considerarse exoneratoria de la responsabilidad. Sin embargo, desde nuestro punto de vista esto queda suficientemente resuelto dentro de un sistema de responsabilidad civil como el que ha establecido la Directiva 85/374/CEE.

Existe también otro problema de responsabilidad que suscita debate en la práctica y es el de la determinación de la responsabilidad cuando intervienen en alguna fase del proceso de fabricación o control personas vinculadas al fabricante por un contrato. A pesar de la responsabilidad solidaria establecida en interés del consumidor en la Directiva 85/374/

será considerado como productor del mismo, a los efectos de la presente directiva y tendrá la misma responsabilidad que el productor.»

(56) El artículo 6 de la Directiva 85/374/CEE considera a un producto defectuoso cuando no ofrece la seguridad a la que una persona tiene legítimamente derecho y relaciona esta seguridad con las expectativas que genere el producto por la presentación y uso razonable que se espera del producto. Análogamente cfr. artículos 3.1, 3.2 y 28 —principalmente— de la Ley 26/1984, de 19 de julio (BOE 24-VII), *General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios*. En el mismo sentido, y poniendo de manifiesto alguna peculiaridad de la responsabilidad farmacéutica, en la PROPUESTA DE ANTEPROYECTO DE LEY DE RESPONSABILIDAD CIVIL POR DAÑOS CAUSADOS POR PRODUCTOS DEFECTUOSOS, que tiene su base en un amplio estudio realizado por don Angel Rojo Fernández del Río; el texto de la ponencia fue presentado el 26 de enero de 1988 (fue reelaborado y aprobado por la sección de Derecho Mercantil de la Comisión General de Codificación bajo la presidencia de don Aurelio Menéndez); cfr. principalmente la exposición de motivos y artículo 6.2 y 3. Texto publicado por ALCOVER GARAU: *La responsabilidad civil del fabricante. Derecho Comunitario y adaptación al Derecho español*, Madrid, Civitas, 1990, págs. 171-178.

(57) El caso más claro lo encontramos en los medicamentos que se presentan como estériles, pero que por las características termolábiles de alguno de los componentes, o por otros motivos, no puede ser sometida a esterilización una vez fabricado. En estos casos, se requiere su elaboración en condiciones de asepsia que si bien pueden garantizar unas condiciones adecuadas de esterilidad, no la aseguran en el cien por cien de los casos, y se admite, como riesgo, la existencia de unidades contaminadas.

CEE, desde el punto de vista del Derecho Farmacéutico (a efectos sobre todo del régimen de responsabilidad administrativa o penal, incluso a efectos prácticos) el directamente responsable de los defectos en la fabricación es el titular de la autorización de comercialización que es quien certifica y garantiza la conformidad del producto con las especificaciones aprobadas (58). Más aún, de ordinario, el fabricante que pone el producto en el mercado es el único que aparece frente a todos como responsable. Los contratos que celebra el fabricante con terceros no tienen carácter público —aunque son conocidos por la autoridad sanitaria— y permanecen reservados a los consumidores. Por ello, también a efectos prácticos, el responsable es uno y único, sin perjuicio de poder demandar a un tercero interviniente en la fabricación y control (cuando sea conocido) (59).

Por los motivos apuntados, las peculiaridades que presenta la responsabilidad civil en la industria farmacéutica, algunas de las cuales hemos dejado aquí señaladas, requieren un estudio detenido de la materia desde la particular visión que ofrece el Derecho Farmacéutico.

(58) El artículo 12.2 de la Directiva 91/356/CEE, bajo el epígrafe *Contratos de ejecución de obras*, es bastante expresivo de esto:

«El contrato deberá precisar las responsabilidades de cada parte y en particular, *el respeto a las prácticas correctas de fabricación* por parte del ejecutante y *la manera en que la(s) persona(s) cualificada(s) responsable(s) de la aprobación de cada lote* [se refiere al que en España se conoce como director técnico que es quien certifica la conformidad] *asumirá(n) su plena responsabilidad.*» En definitiva es el director técnico el que, finalmente, asume lo actuado por el ejecutante al certificar la conformidad del lote con las especificaciones.

(59) Esto sin perjuicio de la responsabilidad solidaria afirmada en el artículo 5 de la Directiva 85/374/CEE.

