

## Originales

- » Efectos de un programa de Atención Farmacéutica para pacientes con esclerosis múltiple sobre la adherencia al tratamiento inmunomodulador.

Sánchez Casanueva T, Tenías Burillo JM, Martínez Martínez F, Valenzuela Gámez JC, Navarro Maestre E, Calleja Hernández MA.

- » Estudios microbiológicos y toxicológicos de *Mitracarpus megapotamicus*

Toribio MS, Pombar AS, Oriani SD, Toso RE, Fernández JG.

- » Estabilidad de la quitosana derivada de quitina de langosta *Panulirus argus*, materia prima.

De la Paz N, Pérez D, Fernández M, García C, López O, Nogueira A.

## Revisiones

- » La calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España entre 1944 y 1992. Revisión de los requerimientos de calidad establecidos en la legislación oficial durante este período.

Buhigas Cardó MR, Suñé Negre JM, Bel Prieto E.

## Originales Breves

- » Evaluación de la biosimilitud y comparabilidad de medicamentos biosimilares

Calvo Hernández B, Zúñiga Hernando L, Gómez López-Tello P.

## Artículos Especiales

- » Ionic liquids based active pharmaceutical ingredients

Sekhon BS.

## La calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España entre 1944 y 1992. Revisión de los requerimientos de calidad establecidos en la legislación oficial durante este período.

Buhigas Cardó MR, Suñé Negre JM, Bel Prieto E.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona (España).

### Review Paper Artículo de revisión

#### Correspondence/Correspondencia:

Dra. Elvira Bel Prieto  
Departamento de Farmacia y Tecnología  
Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Joan XXIII,  
27-31 -08028- Barcelona  
Tel+ 34 649073783  
E-mail: mrbuhigas@gmail.com

#### Competing interest / Conflicto de intereses: Not declared

#### Fundings / Financiación: Not declared

Received: 20.04.2013

Accepted: 04.09.2013

### RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar la evolución de los requerimientos de calidad para la solicitud de autorización de los medicamentos y los avances en la calidad de los mismos en el periodo comprendido entre 1944 y 1992. Como objetivo secundario evidenciar la influencia en los requerimientos de calidad de circunstancias excepcionales acaecidas en la propia sociedad o en los medicamentos.

**Material y Métodos:** Análisis de la legislación publicada en España referente al registro farmacéutico desde 1944 hasta 1992, extrayendo y comparando las referencias de calidad a fin de destacar lo que representa un avance. Consulta de revistas especializadas y documentos no publicados relacionados con la industria farmacéutica. Discusión de los avances en calidad relacionándolos con el contexto político-social del país.

**Resultados y conclusiones:** Los primeros años de este período siguieron la tónica del final del período anterior, años comprendidos entre 1850-1950, y que fue analizado en un artículo publicado anteriormente, es decir muy pocos avances en calidad. Únicamente cabe destacar, en 1954, el establecimiento de la visita de inspección al laboratorio previa a la autorización del medicamento. El Decreto 2464/1963 representó el primer gran avance en las exigencias de calidad para el registro desde 1919. Entre 1963 y 1973 no se produjo ningún cambio significativo en el contenido de los expedientes de registro. Finalmente el Decreto 1416/1973 introdujo cambios importantes en la tramitación de los expedientes que pasaron a tener dos fases: la primera consistía en la revisión de la documentación y concluía con una autorización (denominada Conforme Sanitario) para elaborar un primer lote del medicamento, la segunda fase implicaba el análisis de dicho lote por el Centro Nacional de Farmacobiología y comportaba la autorización o denegación del registro solicitado. La adaptación de los Laboratorios a esta nueva normativa especialmente en lo que se refería al contenido técnico y presentación de los expedientes no fue fácil puesto que en dichos expedientes se evidenciaron deficiencias durante bastante tiempo. Durante los años finales de este período, en puertas de la entrada de España en la Comunidad Europea, la legislación intentaba recoger o al menos no contradecir la normativa europea vigente. La publicación de la Ley 25/90 del medicamento introdujo, desde el punto de vista general, el Concepto de Garantía para asegurar la calidad, eficacia y seguridad e incluyó la exigencia de los avales de un experto para las informaciones contenidas en los expedientes, iniciándose así un cambio en las responsabilidades: el experto toma sobre sí la responsabilidad de la revisión de la documentación. En resumen, periodo con muchos cambios en la calidad en el contexto mundial. En la legislación española, dos importantes Decretos en 1963 y 1973. En los años finales de este periodo la legislación española se empezó a preparar para la transposición de la normativa europea referente a los medicamentos debía que tener lugar en 1992.

**PALABRAS CLAVE:** Registro Farmacéutico, Calidad, Medicamentos.

### ABSTRACT

**Aim:** The aim is to study the evolution of quality requirements in the application file for approval of drug products and their relationship with the quality of industrially manufactured drugs between 1944 and 1992. As a secondary objective, demonstrate the influence on the quality requirements of

exceptional circumstances that occurred in the society or on drugs

**Materials and Methods:** The early years of this period continued the trend of the previous period with very little improvement in quality. Only in 1954 the establishment of the laboratory inspection prior to approval of the drug was an important change. Decreto 2464/1963, represented the first important advance in the quality requirements for registration since 1919. Between 1963 and 1973 there was no significant change in the content of the registration dossiers. Finally, Decreto 1416/1973 introduced new changes in the application process that happened to have two phases: first one, the review of the written information which concluded with an Authorisation (called Conforme Sanitario) to manufacture a first batch of the product. The second phase was the analysis of this batch. For the Laboratories was not easy to adapt to this new procedure and the registration documents remained deficient for a long time. During the final years of this period, just before the entrance of Spain in the European Community, all the new legislation attempted to collect or at least not contradict existing European legislation. The publication of Law 25/90 introduced, the concept of Quality Assurance to ensure the quality, efficiency and safety of drugs, and ordered the inclusion of an expert review for the information contained in the files. The responsibilities began to change: the expert takes upon himself the responsibility of reviewing the documentation. Summarizing: Period with many quality changes in the global context. Referring Spanish law, they were two important Decretos in 1963 and 1973. In the final years of this period the Spanish regulation began to prepare for implementation of the European legislation regarding drugs that should take place in 1992.

**KEY WORDS:** Pharmaceutical official register, Quality, Medicines.

## INTRODUCCIÓN

En un artículo anterior<sup>1</sup> se revisó la calidad de los medicamentos entre 1850 y 1950, período largo y variable durante el cual se produjeron cambios importantes en la organización del registro farmacéutico a la vez que comenzaron a desarrollarse los requerimientos de calidad para registrar un medicamento. Al final del mismo, La Ley de Bases de 1944<sup>2</sup> anunciaba unos cambios regulatorios que no se materializarían hasta el año 1953.

El objetivo fue estudiar la evolución de los requerimientos de calidad para la solicitud de autorización de los medicamentos y los avances en la calidad de los mismos en el periodo comprendido entre 1944 y 1992.

Como objetivo secundario evidenciar la influencia en los requerimientos de calidad de circunstancias excepcionales acaecidas en la propia sociedad o en los medicamentos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis de la legislación publicada en España referente al registro farmacéutico desde 1944 hasta 1992, extrayendo y comparando las referencias de calidad para destacar lo que representa un avance. Consulta de revistas especializadas y documentos no publicados relacionados con la industria farmacéutica. Discusión de los avances en calidad relacionándolos con el contexto político-social del país.

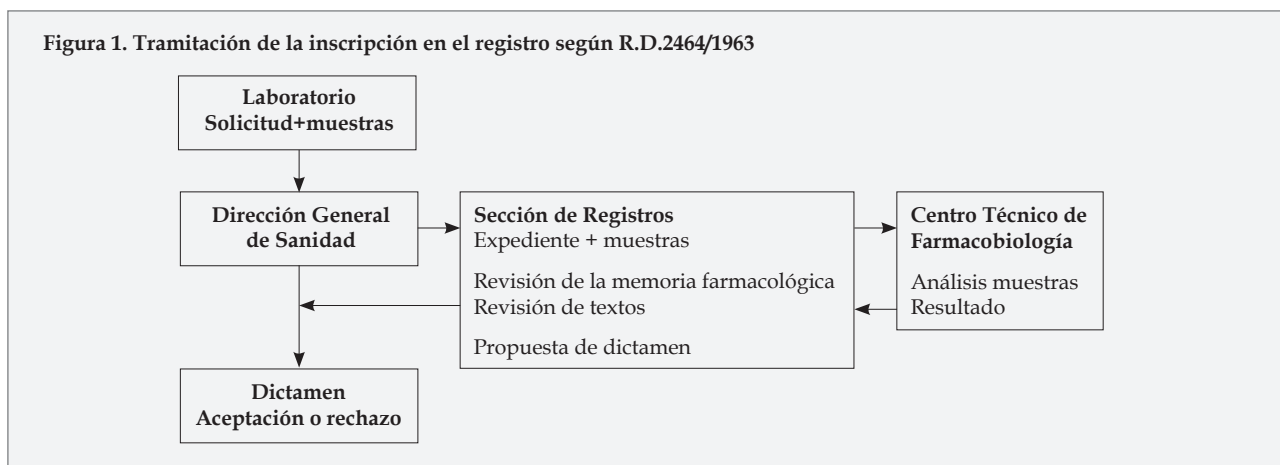
## RESULTADOS

Los Registros Farmacéuticos se encontraban cerrados desde

julio de 1944<sup>3</sup> a fin de proceder a una revisión legislativa. Una vez publicada la ley de Bases de la Sanidad, se estableció la reapertura de los mismos en enero de 1945<sup>4</sup>. A pesar de que parecía inminente una profunda revisión de la normativa de registro, en realidad pasaron aún 10 años más sin ningún cambio sustancial. El país se encontraba en una situación de gran dependencia del exterior y por tanto con la necesidad de desarrollar urgentemente una industria nacional para aminorar esta dependencia<sup>5</sup> pero con grandes dificultades para alcanzar los mínimos de calidad necesarios, como se desprende de alguna legislación de este período referida al abastecimiento de materias primas por parte de la industria farmacéutica. Así en el Decreto de 1 de septiembre de 1948<sup>6</sup>, referido a las condiciones para la fabricación de penicilina en España por la vía de concurso, únicamente en la introducción aparece una somera referencia a la calidad de productos y métodos.

En 1954, la evidencia de existencia de nuevas “drogas”<sup>7</sup>, afectaba no sólo a la terapéutica, sino también a los procedimientos de fabricación. A pesar de que se reconocía la necesidad de introducir estudios más intensos sobre las mismas y cambios en el procedimiento de registro, no se introdujo ningún cambio. La única medida novedosa fue establecer que la Inspección General de Farmacia “girara una visita de inspección a los laboratorios para cada nuevo medicamento para el que hubieran presentado una solicitud y que tuviera la conformidad del Centro Técnico de Farmacobiología”. Con esta visita se reconocía oficialmente, por primera vez, la relación entre la calidad del medicamento y la calidad de las instalaciones donde éste se fabrica. Esta misma Orden ministerial<sup>7</sup>

Figura 1. Tramitación de la inscripción en el registro según R.D.2464/1963



recogía el carácter temporal de la autorización de un medicamento dando un plazo de 6 meses para revalidar las especialidades que ya hubieran vencido su período de vigencia y estableciendo que en adelante cada especialidad procediera sistemáticamente a su renovación al vencer dicho periodo de vigencia que quedaba establecido en 5 años. Este punto de la revalidación presentó grandes dificultades de aplicación y cumplimiento a juzgar por las sucesivas normativas que posteriormente se fueron publicando al respecto<sup>8, 9,10</sup>.

En 1955 una Orden Ministerial<sup>11</sup> dio normas para que los Laboratorios llevaran un Libro Oficial. En dicho Libro Oficial debía constar la inscripción de la Especialidad con su composición cuantitativa completa y las diligencias de las visitas de inspección sucesivas firmadas por un Inspector Farmacéutico. El Libro Oficial constituyó el primer documento firmado por una Autoridad Sanitaria en el que constaba la fórmula completa del medicamento ya que la propia autorización no la contenía.

Desde la Ley de Bases hasta este momento únicamente se ha encontrado, dentro de la normativa examinada, referencias a la organización del Registro Farmacéutico sin ninguna normativa con respecto a la calidad del medicamento. La revalidación, que hubiera podido representar una revisión del medicamento no pasó de ser un mero trámite administrativo. Las exigencias para el Registro eran muy bajas, la normativa no había cambiado en muchos años y el contenido de un expediente no estaba al nivel de los avances científicos.

En este período se registró y autorizó en muchos países, entre ellos España, la Talidomida que estuvo en el mercado entre 1958 y 1962, constituyendo uno de los episodios más tristes y lamentables de la Industria Farmacéutica y de las Autoridades Sanitarias de un gran número de países<sup>12,13</sup>. A pesar de que la normativa para el registro de medicamentos en algunos países estuviera algo más

Bien sea porque eran recientes las consecuencias de la Talidomida, bien porque desde 1919 no se habían producido cambios sustanciales y la normativa requería una revisión en profundidad, el Decreto 2464/1963<sup>14</sup> constituyó la primera revisión importante del registro desde 1919. Entre otras aportaciones, instauró legalmente la obligación de declarar cuantitativamente la fórmula completa tanto en principios activos como en excipientes. Para algunos tipos de medicamentos abrió la posibilidad de incluir la fecha de caducidad, dicha fecha la propondría el laboratorio y debía ser aceptada por las Autoridades Sanitarias. También reestructuró en profundidad el procedimiento de solicitud de autorización tanto desde el aspecto administrativo como en el contenido técnico de la solicitud, exigiendo la presentación de las memorias, farmacológica y analítica, así como la realización del análisis de la especialidad por parte del Centro Técnico de Farmacobiología antes de ser autorizada.

En resumen el procedimiento de registros según el Decreto 2464/1963 se recoge en la Figura 1.

Otras aportaciones fueron la posibilidad de la retirada del mercado de una especialidad farmacéutica si no presentaba la calidad adecuada y la obligación por parte del laboratorio de conservar muestras de las especialidades por un periodo de tiempo establecido en dos años. Las inspecciones a los laboratorios previas a la autorización de una especialidad pasaron a convertirse según este Decreto en inspecciones rutinarias.

Dos días después de la Publicación de este Decreto se publicaron 2 órdenes ministeriales<sup>15,16</sup>, que clarificaban determinados aspectos prácticos como el uso de Modelos de impresos autorizados para la presentación de los expedientes de registro. También por primera vez se hacía referencia a la presentación de datos clínicos pero sin ninguna exigencia concreta sino "los que se posean" aunque para realizar experiencias clínicas se debía solicitar

autorización a la Dirección General de Sanidad.

Las muestras de la especialidad que se adjuntasen a la solicitud de registro debían estar envasadas en recipientes de material y características similares al definitivo, reconociéndose implícitamente la relación entre el envase primario y la conservación del producto.

Aunque en este momento España se encontraba todavía muy lejos de pertenecer a la Unión Económica Europea, se debe tomar en consideración que en el año 1965 se publicó la Directiva 65/65 que fue la primera aproximación a unificar las legislaciones sobre medicamentos de los entonces 6 países miembros.

El Decreto 849/1970<sup>17</sup> representó de forma colateral un avance importante en el contenido técnico de un expediente de registro. Aunque el motivo de este Decreto era la posibilidad de calificar como publicitarias determinadas especialidades, contenía adicionalmente muchos puntos referentes a la memoria técnica y los estudios clínicos, como por ejemplo la exigencia de aportar ensayos clínicos para cualquier principio activo nuevo y adjuntar datos de estabilidad en la memoria analítica.

En este período aparece también la preocupación por el registro de medicamentos con asociaciones de principios activos.<sup>18</sup> exigiéndose la justificación de la asociación.

Entre junio de 1972 y enero de 1973 acaeció un hecho importante para la industria farmacéutica. La Dirección General de Sanidad y el Sindicato Nacional de Industrias Químicas, después de un amplio intercambio decidieron: "la celebración de contactos...". Tales contactos se llevaron a cabo en un diálogo de ámbito nacional: las Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos.<sup>19</sup> Se trataron diversos temas y se obtuvieron unas conclusiones resumidas en 38 puntos. Uno de dichos puntos exigía incluso una reforma de la propia Administración para adecuarse a la nueva situación. Se empezaba a entrever la necesidad de un acercamiento a las normativas existentes en Europa. Como punto final el Centro Nacional de Farmacobiología realizó una aportación especial para anunciar un cambio en el procedimiento de registro.

El cambio anunciado se materializó legalmente en el Decreto 1416/1973 de 10 de mayo<sup>20</sup> que introdujo grandes cambios en el procedimiento de registro.

La tramitación del expediente pasaba a tener dos fases. La primera fase, consistente en la revisión de la documentación, concluiría con una autorización (denominada Conforme Sanitario) para elaborar un primer lote del medicamento. La segunda fase comportaba el análisis, por parte del

Centro Nacional de Farmacobiología, de unidades de este primer lote fabricado. Con la conformidad del análisis se emitiría la Autorización definitiva. Este Decreto aumentó las exigencias del contenido de la memoria farmacológica, convirtiéndola en la memoria farmacológica, terapéutica y clínica, así como los requerimientos de calidad tanto para la especialidad como para los excipientes, para los que se empezó a requerir la memoria analítica. Para los excipientes que se utilizasen por primera vez en una especialidad farmacéutica se exigiría una documentación idéntica a la de un principio activo, reconociéndose así la importancia de los excipientes en la calidad del medicamento.

Las dos fases del procedimiento de registro según el Decreto 1416/1973 se recogen esquemáticamente en las figuras 2 y 3.

Finalmente se introducían también cambios en la organización del expediente utilizándose unos nuevos impresos oficiales diseñados por la Administración. La adaptación de los Laboratorios no fue en absoluto fácil: a pesar de las aclaraciones publicadas por la Subdirección General de Farmacia y las explicaciones de la Administración en diversos foros<sup>21,22,23</sup> los expedientes elaborados presentaron deficiencias<sup>24</sup> durante bastante tiempo. Este sistema de registro en dos fases se prolongó hasta 1988<sup>26</sup>.

El 1 de enero de 1986 España pasó a ser miembro de pleno derecho de la Comunidad Económica Europea (CEE) y, aunque pasarían todavía unos años antes de unificar la normativa española con la comunitaria en materia de registro, a partir de aquel momento la normativa que se publicaba intentaba recoger o al menos no contradecir la normativa europea en vigor.

Durante los años finales de este período, cabe destacar la aparición de la Ley General de Sanidad<sup>25</sup> y especialmente de la Ley 25/90<sup>27</sup> del medicamento. Estas leyes eran muy amplias, pero desde el punto de vista general cabe destacar la introducción del Concepto de Garantía para asegurar la calidad, eficacia y seguridad y la inclusión de los avales de un experto para los estudios e informaciones incluidos en los expedientes. Se iniciaba un cambio en las responsabilidades: el experto toma la responsabilidad de la revisión de la documentación antes de su presentación a la Administración.

El 7 de febrero de 1992 por el "Tratado de Maastricht" La Comunidad Económica Europea pasaba a ser la Unión Europea (UE). Este hecho impulsó la adopción de la legislación comunitaria, que concretamente con respecto a la normativa de registro no se produjo hasta 1993. Esta adaptación representó un gran cambio en la legislación

Figura 1. Tramitación de la inscripción en el registro según Decreto 1416/1973. 1ª Fase.

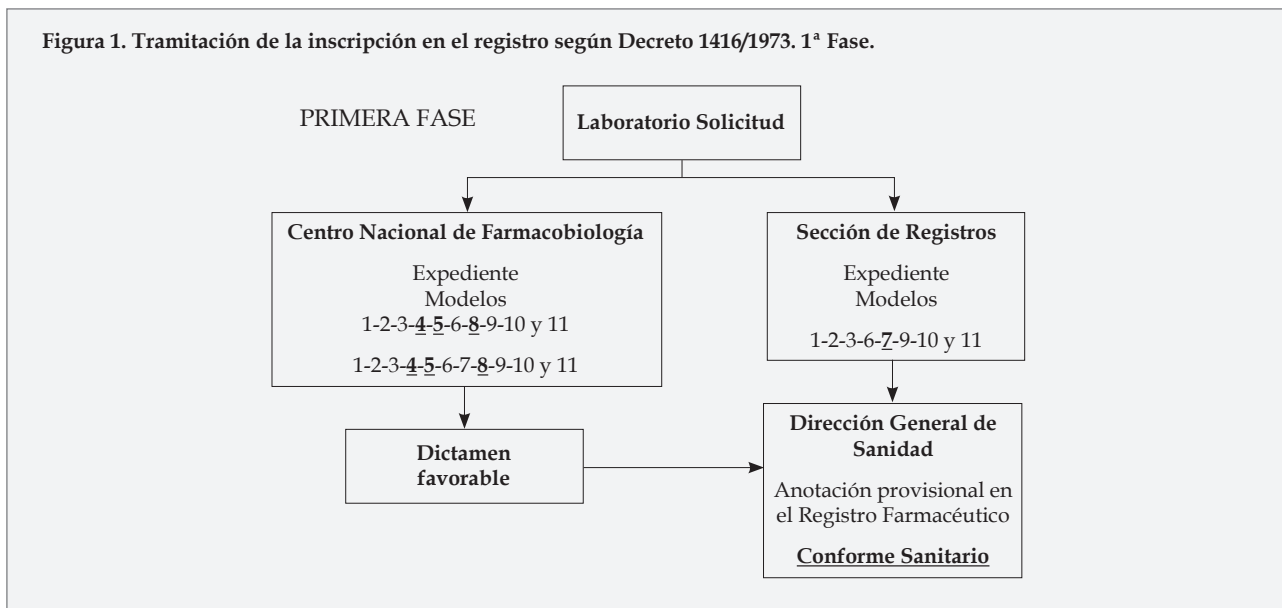
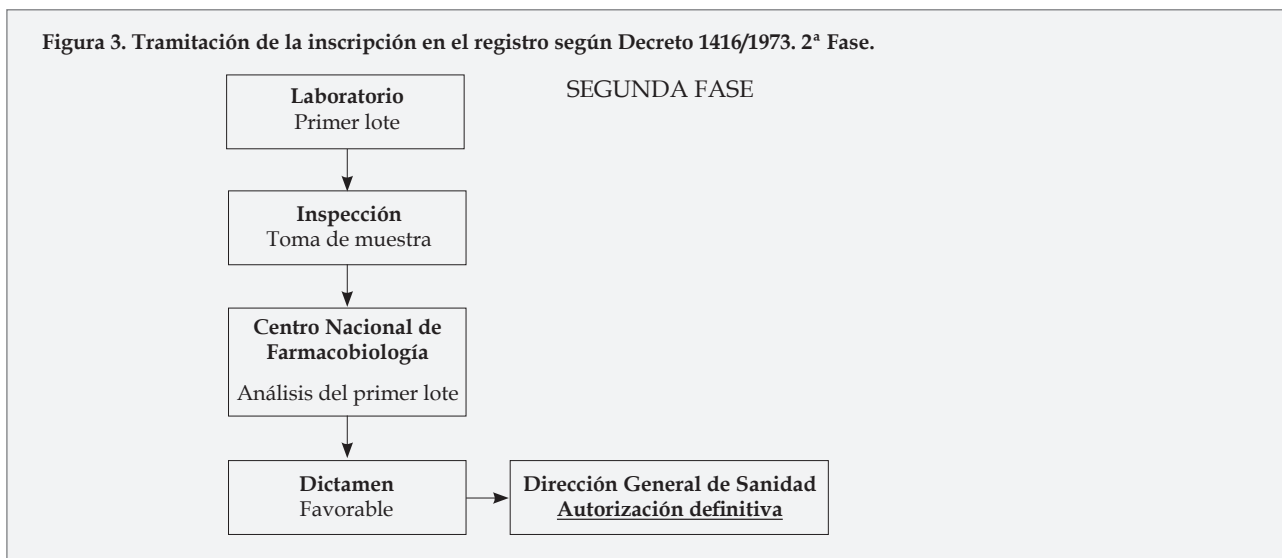


Figura 3. Tramitación de la inscripción en el registro según Decreto 1416/1973. 2ª Fase.



española y fue necesario que se publicaran varios Decretos para llevar a cabo la transposición al sistema jurídico español de las Directivas comunitarias, a la vez que se derogaban otros que se oponían a dichas Directivas. En concreto la transposición en materia de registro y fabricación de medicamentos se produjo mediante los Reales Decretos 1564/1992<sup>28</sup> y 963/1993<sup>29</sup>.

### CONCLUSIONES

Los primeros años de este período siguieron la tónica del final del período anterior es decir, muy pocos avances en calidad. Únicamente cabe destacar, en 1954, el establecimiento de la visita de inspección al laboratorio previa a la autorización del medicamento.

El Decreto 2464/1963, representó el primer gran avance en las exigencias de calidad para el registro desde 1919.

Entre 1963 y 1973 no se produjo ningún cambio significativo

en el contenido de los expedientes de registro. Finalmente El Decreto 1416/1973 introdujo de nuevo cambios en la tramitación de los expedientes que pasaban a tener dos fases, la primera fase consistente en la revisión de la documentación concluía con una autorización (denominada Conforme Sanitario) para elaborar un primer lote comportando la segunda fase el análisis del mismo antes de la Autorización definitiva. La adaptación de los Laboratorios a este nuevo sistema no fue fácil y los expedientes presentaron deficiencias durante bastante tiempo.

Durante los años finales de este período, en puertas de la entrada de España en la Comunidad Europea la legislación intentaba recoger o al menos no contradecir la normativa europea vigente. La publicación de la Ley 25/90 del medicamento desde el punto de vista general introdujo el **Concepto de Garantía** por asegurar la calidad, eficacia y seguridad y la inclusión de los **avales de un experto** para



las informaciones incluidos en los expedientes, iniciándose un cambio en las responsabilidades: el experto toma sobre sí la responsabilidad de la revisión de la documentación. Tras la entrada de España en la CCE en 1986 y la creación de la UE en 1992, la transposición de la normativa Europea en materia de autorización y fabricación de medicamentos se produjo en 1993.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Buhigas Cardó MR, Suñé Negre JM, Bel Prieto E. La calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España entre 1850 y 1950. Revisión de los requerimientos de calidad establecidos para los medicamentos en la legislación oficial durante este período. *Ars Pharm.* 2012;53(1): 17-22.
2. Ley de 25 de Noviembre de 1944. Ley de Bases de la Sanidad. (B.O.E. 25-Noviembre-1944).
3. Orden del 20 de Julio de 1944 por la que se deja en suspenso la admisión de expedientes de nuevas aperturas de Laboratorios y la inscripción de Especialidades farmacéuticas (B.O.E 20-Julio-1944).
4. Orden Ministerial de 11 de enero de 1945 (B.O.E. 15-Enero-1945).
5. Orden de 24 de Julio de 1947 por la que se regula la importación de materias primas e intermediarias para la industria químico-farmacéutica. Ministerio de Industria y Comercio. (B.O.E. 3-Agosto-1947).
6. Decreto de 1 de Septiembre de 1948 por el que se declara de "interés nacional" la fabricación de penicilina y se abre un concurso para llevarla a cabo entre entidades españolas. Ministerio de Industria y Comercio. (B.O.E. 6-October-1948)
7. Orden de 31 de Mayo de 1954 por la que se dan normas sobre el registro de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 11-Junio-1954).
8. Orden de 15 de Noviembre de 1954 por la que se dan normas sobre revisión y convalidación de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 20- Noviembre-1954).
9. Orden de 25 de Abril de 1955 por la que se concede un nuevo plazo para la convalidación de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 10-Mayo-1955).
10. Orden de 9 de Agosto de 1962 por la que se dan normas sobre prórroga para la convalidación de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 15-septiembre de 1962).
11. Orden de 31 de octubre de 1955 por la que se dan normas para que los Laboratorios de especialidades lleven un Libro Oficial. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 6 -Noviembre-1955).
12. Randall, Teri. "Thalidomide Has 37-Year History." *JAMA* 263 (1990): 1474.
13. Dally, Ann. "Thalidomide: was the tragedy preventable?" *Lancet* 351 (1998): 1197-9.
14. Decreto 2464/1963 de 10 de agosto por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E., 7-octubre-1963).
15. Orden de 12 de Agosto de 1963 por la que se regula la apertura de los registros farmacéuticos. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 16-octubre-1963).
16. Orden de 12 de Agosto de 1963 por la que se desarrollan determinados aspectos del Decreto 2464/1963 de 10 de agosto por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 16-octubre-1963).
17. Decreto 849/1970 de 21 de marzo, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas. Ministerio de la Gobernación. (B.O.E. 6-abril-1970).
18. Escrito de 11 de Abril de 1972 del Centro Nacional de Farmacobiología con los criterios básicos exigibles para el registro de las asociaciones medicamentosas. Dirección General de Sanidad - Ministerio de la Gobernación. (Suma legislativa farmacéutica. año 1972).
19. Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos. Junio1972-Enero 1973. Artes graficas F.M.S.A.- Alcobendas. (Madrid).
20. Decreto 1416/1973 de 10 de mayo sobre regulación del Registro Farmacéutico. Ministerio de la Gobernación- (B.O.E. 30-junio-1973).
21. Ministerio de la Gobernación. Dirección General de Sanidad. Subdirección General de Farmacia. Aclaraciones para el mejor cumplimiento de las disposiciones del Decreto 1416/1973 de 10 de Mayo. Registro de especialidades farmacéuticas. (Archivo Grupo Ferrer).
22. Gracia Andújar, Alfonso. Aportación a las Jornadas Técnicas. Zaragoza, marzo 1975. Información Técnica de Farmaindustria a los laboratorios asociados. 17-junio-1975.
23. Escrito de la Dirección General de Sanidad de 19 de Mayo 1976, remitido a los laboratorios Farmacéuticos a través del sindicato nacional de Industrias Químicas. (Fecha de salida 24 de Mayo de 1976)- Nota dirigida a UCIF (Unión Cooperativa de Industrias Farmacéuticas).
24. Escrito del Director General de Sanidad a Farmaindustria documentación exigible en los expedientes de registro de especialidades farmacéuticas destinado a los laboratorios. IOIF/8/77.1977.
25. Ley 14/1986 de 25 de Abril, General de Sanidad. (B.O.E. 29-abril-1986).

26. Real Decreto 424/1988 de 29 de abril, de reforma del procedimiento de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E. 5-mayo-1988)
27. Ley 25/90 de 20 de diciembre, del Medicamento. (B.O.E. 22-diciembre -1990).
28. Real Decreto 1564/1992 de 18 de diciembre por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 2-febrero-1993)
29. Real Decreto 767/1993 de 21 de mayo por el que se regula la evaluación, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Ministerio de Sanidad y Consumo. (B.O.E 2-julio-1993)