



**MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"**

**República Bolivariana de Venezuela
MINISTERIO DE SALUD**

JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

**NORMAS DE JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS
SECCION ESPECIAL DE LAS INVESTIGACIONES EN
FARMACOLOGIA CLINICA**

**RECLAMENTO DE INVESTIGACION EN FARMACOLOGIA
CLINICA**

LX ANIVERSARIO 1938-1998

"Gente, Ciencia y Tecnología al Servicio de la Salud"



**MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"**

República Bolivariana de Venezuela

MINISTERIO DE SALUD

**NORMAS DE JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS
SECCION ESPECIAL**

Versión actualizada en Septiembre 2.004

EDITORES:

**INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE "RAFAEL RANGEL".
JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS.**

REPRESENTANTE LEGAL

Dr. Jesús Querales C.
Presidente del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

COORDINACION TECNICA:

Dr. Eduardo Romero
Coordinador Grupo Técnico Revisor:
Junta Revisora de Productos Farmacéuticos
Ministerio de Salud
Caracas - Venezuela.

Dra. Carmen Lozada A.
División de Control de Medicamentos y Cosméticos
Departamento de Farmacología. Sección Farmacología Clínica Sanitaria
Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Ministerio de Salud
Caracas - Venezuela

Dra. Mireya Piñate de Acero
División de Control de Medicamentos y Cosméticos
Jefe del Departamento de Farmacología.
Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Ministerio de Salud
Caracas - Venezuela

Dra. Ana Teresa Torrealba de Ron.
Dirección de la Comisión de Estudios de Postgrado.
Comisión de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina.
Universidad Central de Venezuela.

Dra. Loreta Márquez.
Dirección Médica Laboratorios Eli Lilly

Diseño Formulario APC y Flujograma:

Dra. Zulay Montbrun
Gerente de Calidad
Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Ministerio de Salud.

Transcripción:

Sra. Adalquisa Becerra
Sr. Jacob Vargas

DEDICATORIA

**A los insignes Farmacólogos Elly y Siegbert Holz,
venezolanos de adopción y de corazón,
quienes adelantándose a su tiempo
sembraron en nosotros una verdadera vocación farmacológica,
estimulando la investigación ética y sistemática,
aportando los primeros cimientos,
para la elaboración de este Reglamento,
en pro de la protección del paciente venezolano.**

Prólogo

**«¿Existe algún medio
para introducir un medicamento
en la práctica de la medicina humana
sin administrarlo por primera vez
a un ser humano?»**

Teófilo Hernando

Esta expresión de tan insigne autor, nos lleva a reflexionar sobre la imposibilidad de poder aplicar los recursos terapéuticos con los que hoy día contamos, sin que se hubiera hecho posible la investigación en seres humanos.

Desde tiempos inmemorables el hombre ha demostrado un inusitado interés por el mantenimiento de sus condiciones de salud y por ende por tratar de aliviar el sufrimiento ocasionado por las enfermedades. Si nos remontamos a la época de nuestros antecesores, podemos encontrar personajes como Avicena, Hipócrates y Galeno entre otros, quienes a pesar de sus todavía concepciones místicas de las enfermedades, cimentaron las bases del estudio sistemático de las enfermedades y su curación. Sus conocimientos, rudimentarios para nuestros tiempos, basados en la observación, podríamos decir, nos dieron el fundamento del conocimiento científico, que mas adelante es formalizado por Claude Bernard cuando expresa:

**«Muchos médicos atacan la experimentación humana
creyendo que la medicina es una ciencia de observación.
La medicina es una ciencia experimental por naturaleza,
pero se debe aplicar el método experimental sistemáticamente»**

La Farmacología Clínica «ciencia que se ocupa del estudio científico de la acción de los medicamentos en el hombre», reconoce como innovador en el campo de la investigación farmacológica a Bradford Hill (1948), por haber realizado el primer estudio controlado, para evaluar la eficacia de la estreptomicina en la TBGP. Sin embargo, los orígenes de la farmacología clínica no pueden soslayar los trabajos de James Lind (1747), quien realizara (quizá sin saberlo) el primer ensayo clínico en el tratamiento del escorbuto y mas adelante Harry Gold (1930) quien pone de manifiesto la necesidad de controles ciegos.

Con estas bases históricas se abre al fin el campo indetenible de la investigación en seres humanos, aunque no sin tropiezos y sin abusos como se demuestra por los muchos estudios practicados por los nazis y por científicos inescrupulosos que utilizando grupos minoritarios o en minusvalía han intentado sin éxito, poner en entredicho la credibilidad de la investigación en humanos como recurso para el progreso médico.

Hoy, la ciencia nos alcanza y nuestros profesionales deseosos de ser poseedores del desarrollo de la misma, han venido incursionando en pro del progreso uniéndose a los países mas privilegiados.

Es por ello que el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" en su preocupación de ser garante de la salud del pueblo venezolano, ofrece a nuestros profesionales de la salud este manual que intenta llevar al conocimiento de todos, los requisitos indispensables para la realización de Investigaciones en Farmacología Clínica con la ética y la calidad que nuestro pueblo merece.

Dr. Francisco Araoz R

PRELIMINARES O GENERALES

ARTÍCULO 1° El presente tiene por objeto regular los trabajos de Investigación en Farmacología Clínica.

ARTÍCULO 2° Se entiende por Farmacología Clínica, aquella disciplina científica que estudia la utilidad profiláctica, terapéutica o de diagnóstico de principios activos y medicamentos en el hombre, así como también el mecanismo de acción, los parámetros farmacológicos que determinan su efectividad, riesgos y sus efectos adversos.

ARTÍCULO 3° Para la realización de los estudios Farmacológicos en humanos, se requiere: el consentimiento, por escrito, por parte del sujeto o de su representante legal en caso de incapacidad mental, física o legal.

Los investigadores, al solicitar el consentimiento, deben poner en conocimiento a los sujetos que serán sometidos a estudio, sobre los riesgos y beneficios inherentes a la investigación.

Parágrafo Uno: Investigaciones en niños: En casos de niños mayores en capacidad de entender los objetivos del estudio, se requerirá además de su acuerdo.

Parágrafo Dos: En ambos casos se solicitará la firma del tutor o representante legal en presencia de dos (2) testigos.

ARTICULO 4° INVESTIGACIÓN EN GRUPOS ESPECIALES: La realización de estudios en grupos de personas vulnerables solo podrá ser realizada una vez obtenido el consentimiento informado de la persona, del tutor o representante legal en presencia de dos (2) testigos.

ARTÍCULO 5º El sujeto o su representante legal en cualquier fase del proceso de investigación, puede retirar su consentimiento.

ARTÍCULO 6º El investigador debe suspender la investigación si considera que puede ser perjudicial para el sujeto o al aparecer indicios mínimos (signos y/o síntomas) de perjuicio para el mismo.

ARTÍCULO 7º La Institución Patrocinadora del estudio, debe sufragar los gastos necesarios para llevar a cabo la investigación.

ARTÍCULO 8º Los estudios clínicos en pediatría sólo podrán realizarse cuando exista una amplia experiencia en adultos, con excepción de aquellas condiciones patológicas exclusivas de la infancia.

Tales estudios deben comenzar en los grupos de mayor edad y continuarlos en forma decreciente hasta los de más corta edad.

ARTÍCULO 9º La investigación con fármacos en neonatos, en niños pequeños hasta los 6 años y en ancianos mayores de 70 años debe evitarse, cuando no involucre un beneficio potencial para ellos.

ARTÍCULO 10º Cuando en la experimentación animal se hayan observado anomalías a nivel de las gónadas, en la gametogénesis, a nivel cromosómico o en algún segmento del DNA de células reproductoras, el investigador debe tomar en cuenta estos hallazgos para la inclusión de sujetos en los estudios clínicos, la naturaleza del fármaco o medicamento, la dosis con la cual aparecieron dichas anomalías, la importancia de la afección que se va a tratar y el tiempo de administración del fármaco.

En estos casos, el investigador debe requerir del sujeto objeto de estudio, que tome las medidas adecuadas que aseguren la contracepción por el tiempo que considere necesario, de acuerdo con los estudios preclínicos y clínicos previos.

ARTÍCULO 11° De la Investigación en mujeres gestantes o en período de la lactancia:

Sólo podrá ser justificada la investigación terapéutica en este grupo de pacientes, cuando su finalidad sea la de mejorar la salud de la madre sin perjudicar la del feto o del lactante o cuando ello vaya destinado a mejorar la viabilidad fetal o el desarrollo del lactante. Los estudios obstétricos requieren de investigaciones preliminares amplias y consideraciones éticas especiales

ARTÍCULO 12° La inclusión de mujeres en edad fértil, deberá estar justificada por el tipo de afección que se va a tratar, por la importancia del medicamento y por el tiempo de administración. En estos casos, el investigador debe requerir del sujeto objeto del estudio los exámenes pertinentes que demuestren la ausencia de embarazo y tomar las medidas adecuadas que aseguren la contracepción por el tiempo que considere necesario, de acuerdo con los estudios preclínicos y clínicos previos, a fin de evitar efectos embriotóxicos, fetotóxicos o teratogénicos que pudieran derivarse del tratamiento.

TITULO II

DE LAS AUTORIZACIONES Y DE LOS REQUISITOS PARA REALIZAR ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA

CAPITULO I

DE LAS AUTORIZACIONES

ARTÍCULO 13° Para realizar investigaciones clínicas es necesario obtener la aprobación del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, a través del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

CAPITULO II

DE LOS REQUISITOS

I.- REQUISITOS PARA LA APROBACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN DE PRODUCTOS NUEVOS EN LAS CATEGORÍAS A Y B Y DE LAS INVESTIGACIONES CON GRUPOS ESPECIALES DE PACIENTES (NIÑOS, PACIENTES GERIÁTRICOS, GESTANTES O ALGÚN OTRO).

ARTÍCULO 14º Las instituciones públicas o privadas para obtener la aprobación de un protocolo de investigación por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social deben cumplir con los siguientes requisitos:

ASPECTOS LEGALES

1. Presentar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" el anteproyecto de la investigación, autenticado por el Departamento Científico de la Institución Patrocinante o en su defecto por un Asesor Médico.
2. Los trámites de solicitud de aprobación podrán ser realizados por un Farmacéutico o un Médico Venezolano con título expedido por una Universidad Nacional.
3. Copia del modelo de consentimiento informado del paciente, en idioma Español.
4. La vigencia de la autorización será de seis (6) meses (prorrogables a un año según criterios de Junta Revisora) contados a partir de la fecha de emisión de la aprobación. Si pasado este lapso no se da inicio a la investigación, se requerirá de una nueva autorización.
5. Copia Fotostática del Curriculum Vitae (cada folio refrendado o autenticado por la firma, Número del Registro Sanitario, de Colegiatura y Cédula de Identidad) del:
 - a) Médico responsable por la Entidad Patrocinante (Director Médico o Asesor).

- b) Médico responsable de la Conducción del Estudio
 - c) Investigadores que participan en el proyecto.
 - d) Personal paramédico adscrito al estudio (si aplica).
6. Original de la Declaración por escrito, de los investigadores de su participación en el estudio. La misma deberá ser emitida con el nombre, datos personales legibles (Registro Sanitario o afín, número de colegiatura, Cédula de Identidad, Inpre o afín entre otros) y firma autografiada.
 7. Nombre y categoría del personal paramédico adscrito al estudio (si aplica).
 8. Nombre del Hospital o Institución donde se realizará el ensayo.
 9. Original de la Constancia escrita, emitida por el Comité de Ética del Hospital o Institución donde se realizará el estudio, manifestando el acuerdo con el protocolo y el consentimiento informado. La misma deberá ser emitida en papel membretado, con sello húmedo o de presión, nombre, datos personales legibles (Registro Sanitario o afín, número de colegiatura, Cédula de Identidad, Inpre o afín entre otros) y firma autografiada.
 10. Constancia original de la aprobación de la investigación, en papel membretado, con sello húmedo o de presión, nombre, datos personales legibles (Registro Sanitario o afín, número de colegiatura, Cédula de Identidad, Inpre o afín entre otros) y firma autografiada, emitida por la Autoridad máxima del Hospital o Institución donde se realizará la misma.
 11. Original de la Declaración por escrito del patrocinante o del coordinador del estudio (en papel membretado, con sello húmedo o de presión, nombre, datos personales legibles), sobre la disponibilidad de recursos materiales, facilidades de equipos y medios necesarios, para la conducción de la investigación clínica propuesta y para evitar los peligros o subsanar las lesiones que pueda sufrir el sujeto que interviene en la investigación.
 12. Declaración del número de pacientes a evaluar en Venezuela y de la cantidad de principio activo o medicamento a importar o producir, emitida por el representante de la entidad patrocinante del estudio, en papel membretado con sello húmedo o de presión y datos personales legibles del representante.

13. En caso de investigaciones con Psicotrópicos o sustancias con potencial adictivo la Declaración deberá ser jurada.
14. Remitir Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del Laboratorio Fabricante del producto en estudio.
15. Enviar modelo de texto de etiquetas del producto en estudio.
16. Declarar la fórmula cualicuantitativa del(los) preparado(s) en estudio.
17. Copia fotostática del original (en el idioma nativo del país de procedencia, acompañada de su respectiva traducción al idioma Español por Intérprete Público) de la póliza del seguro médico, de vida e invalidez que ampara a los sujetos que intervienen en los estudios fase I y II temprana.
18. Copia fotostática del original (en el idioma nativo del país de procedencia, acompañada de su respectiva traducción al idioma Español por Intérprete Público) de la póliza del seguro de responsabilidad civil profesional que ampara al médico responsable de la conducción del estudio fase I y II temprana y de los investigadores asociados (si los hubiere).
19. Original de la Constancia emitida por la Entidad Patrocinante, en la que asume la responsabilidad y gastos de los daños causados al sujeto que interviene en el estudio, por efectos del principio activo, placebo, medicamento y/o métodos utilizados durante la investigación (en papel membretado y con sello húmedo o de presión y datos personales legibles del representante) o en su defecto copia de la póliza de seguro médico, invalidez o muerte que ampara a los sujetos incluidos en la investigación.
20. Compromiso de participar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" la fecha de inicio del estudio.
21. Compromiso por parte del laboratorio o entidad patrocinante del estudio o del investigador de remitir al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" con una periodicidad semestral, una declaración por escrito, sobre la evolución del protocolo cuando se trate de estudios a largo plazo. En caso de investigaciones con Psicotrópicos o sustancias con potencial adictivo, hacerse cada 3 (tres) meses, señalando el número de pacientes ingresados, la cantidad de medicamentos utilizada y el tiempo que cada paciente lleva en tratamiento.

22. Compromiso por parte de la Entidad Patrocinante, de remitir al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" dentro de un lapso de 1 año (prorrogable a criterio de Junta Revisora) luego de haber concluido el estudio, los resultados obtenidos con el ensayo clínico, objeto de la solicitud.
23. En caso de suspender la(s) investigación(es) comunicarlo al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" explicando las razones que motivaron tal decisión.
24. Compromiso de comunicar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Oficina de Evaluación de Protocolos Clínicos, cualquier evento adverso observado durante la realización del estudio, en sujetos incluidos en la investigación.

PARÁGRAFO UNO:

Se concede plazo de siete (7) días calendario para la notificación de eventos adversos graves, quince (15) días para los eventos adversos moderados y treinta (30) para los eventos adversos leves, contados a partir de 1^{er} (día 1) en que suceda(n) dicho(s) evento(s).

PARÁGRAFO DOS:

Para la notificación de eventos adversos podrá utilizarse la tarjeta amarilla del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica de Venezuela (CENAVIF) o en su defecto copia de la hoja de reporte de eventos adversos propia de la entidad patrocinante.

PARÁGRAFO TRES:

La notificación de eventos adversos debe contener toda aquella información que sea indispensable para el establecimiento de la relación de causalidad.

24. Copia Fotostática de la Certificación Deontológico de cada uno de los médicos que intervienen en la investigación, debidamente autenticada.

ASPECTOS TÉCNICOS:

La solicitud de autorización deberá estar acompañada de:

1. Información científica detallada sobre los estudios preclínicos realizados con el producto en evaluación.
2. Información científica detallada sobre los estudios clínicos realizados con el producto en evaluación, que preceda o paralelos la Fase a ensayar (estos últimos si los hubiere).

3. Se acepta el folleto del investigador debidamente actualizado el cual deberá ser una expresión fiel, objetiva, bien documentada y organizada de los trabajos científicos realizados con el producto en investigación, disponibles para el momento de la solicitud. El resumen debe incluir los datos relevantes para la aceptación del protocolo, abarcando desde los aspectos químicos del principio activo, hasta los trabajos clínicos en todas sus fases en caso de estar completos. Cuando la claridad de la exposición así lo requiera deberán incluirse las tablas gráficas y estadísticas necesarias, que permitan concluir sobre el balance beneficio/riesgo de la investigación. El informe deberá estar sustentado además por referencias bibliográficas.
4. Cuando se trate de estudios controlados en los cuales el fármaco o medicamento utilizado para comparar eficacia y seguridad no se encuentra registrado en Venezuela, se requerirá información completa, detallada del producto en comparación, la cual debe cumplir con lo exigido en el numeral 5 de este capítulo referido en el párrafo siguiente.
5. Contenido del Folleto del Investigador: La información contenida en el Folleto del investigador deberá constar de los siguiente elementos:

Introducción.

Aspectos Químicos.

- Origen del principio activo (método de obtención).
- Estructura Química, Fórmula empírica y molecular del principio activo. Estereoisomerismo (si lo hubiere)
- Nombre Genérico del Producto o Denominación Común Internacional (DCI) o siglas de identificación.
- Clasificación ATC Propiedades Físico Químicas.

Aspectos Farmacéuticos.

- Control de materias primas, productos intermedios y producto terminado

- **Fórmula Cualitativa-Cuantitativa**
- **Forma Farmacéutica a estudiar**
- **Excipientes y su justificación.** En caso de excipientes no utilizados con anterioridad en medicina humana, deberán presentar datos completos que avalen la seguridad de su utilización.

Estudios Preclínicos:

A.- Perfil Toxicológico:

Toxicología General

- **Aguda**
- **Subaguda**
- **Crónica**

Toxicología Especial

- **Mutagenicidad**
- **Carcinogenicidad**
- **Fecundidad, Reproducción, Teratología, Toxicidad peri y postnatal**
- **Toxicidad Local**
- **Farmacodependencia**
- **Inmunotoxicidad**
- **Cualquier otro que la Junta Revisora considere conveniente.**

Parágrafo único:

En el caso de estudios toxicológicos deberá detallarse: la dosis administrada, vía de administración, lapso de administración, especies utilizadas, hallazgos clínicos (premortal según el caso), paraclínicos, anatomopatológicos y cualquier otro que se considere procedente.

A.- Farmacología Preclínica

a -Farmacodinamia in vitro/in vivo

- Relación estructura química-actividad
- Mecanismo de acción farmacológico propuesto o comprobado
- Actividad farmacológica principal y secundaria(s), del principio activo, de los isómeros (si los hubiere) y de los metabolitos (si este fuera el caso). Especificando tejido(s), órgano(s), animal(es), método(s)

b -Farmacocinética:

- Evaluación de parámetros cinéticos como C_{\max} , T_{\max} , $T_{1/2}$, AUC, luego de la administración a dosis única y múltiple (repetida)
- Distribución/unión a proteínas/paso a través de barreras biológicas/acumulación
- Biotransformación: órganos metabólicos, vías de metabolismo, efecto de primer paso, metabolitos.
- Ciclo enterohepático.
- Eliminación/excreción
- Biodisponibilidad (absoluta o relativa) si procede
- Interacciones medicamento-medicamento, medicamento-alimento.

III.- Estudios Clínicos:

Según la fase de desarrollo se exigirán

Fase I,

Estudios cinéticos en humanos con las características expresadas en el punto

Bb. de la farmacología preclínica

Estudios Fase II y Fase III

Datos sobre la eficacia, seguridad, rango de dosis según la fase a estudiar.

PARÁGRAFO ÚNICO:

Toda la información preclínica y clínica, deberá expresar en forma sucinta los materiales y métodos, características de las especies utilizadas (número, edad, sexo, etc.), plan y condiciones experimentales (dosis, frecuencia y vía de administración, alimentación, etc.), resultados, discusión y conclusiones, tabla(s) y gráfico(s) y deberá ser realizado y autenticado por expertos en el área correspondiente.

Referencias Bibliográficas

El manual del investigador deberá estar sustentado por todas aquellas referencias bibliográficas utilizadas en su realización.

PARÁGRAFO UNO:

En el caso de productos biológicos el folleto del investigador deberá detallar, las especificaciones sobre el origen del producto, métodos de obtención, método de elaboración, método de purificación, controles durante el proceso, inclu-

yendo materia prima hasta el producto terminado, métodos analíticos y sus especificaciones, perfil de impurezas, estabilidad y condiciones de conservación tanto del principio activo como del producto terminado, tal y como se detalla en las Normas de J.R., Boletín 20, julio 1986.

PARÁGRAFO DOS:

Cuando la fuente de origen del producto sea el ser humano (como en el caso de hemoderivados y similares) incluir pruebas que confirmen la ausencia de agentes infectante. Tales como virus HIV, Hepatitis y cualquier otro que se considere pertinente.

PARÁGRAFO TRES:

En caso de productos obtenidos por Tecnología Recombinante deberán suministrar información sucinta de acuerdo a lo contenido en el Boletín 27 de J.R.P.F.

PARÁGRAFO CUATRO:

La Junta Revisora podrá exigir el envío de la documentación original (trabajos científicos originales) cuando de acuerdo a su criterio lo considere conveniente.

ARTÍCULO 15° En caso de no haber información disponible para el momento de la introducción del protocolo, de las fases clínicas precedentes, se solicitará constancia de las autoridades sanitarias del país donde reside la casa matriz o del país donde fue sintetizado el principio activo (o en su defecto, de la autoridad institucional donde se llevan a cabo dichas investigaciones), de que en el mismo se están realizando ensayos clínicos especificando a que fases corresponde.

ARTÍCULO 16° Si los recaudos antes mencionados están originalmente redactados en idioma extranjero deben estar acompañados de la correspondiente traducción al castellano.

PARÁGRAFO ÚNICO

La traducción de los faltantes sólo se exigirá del resumen, resultados y conclusiones.

ARTÍCULO 17° Para documentos legales (poderes, certificados sanitarios), se requiere que la traducción sea efectuada por un intérprete público.

Artículo 18°: Enviar modelo del cuaderno para la recolección de datos del paciente durante la investigación.

II.- REQUISITOS PARA LA APROBACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CON PRODUCTOS CONOCIDOS. INCLUYENDO ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS PARA LA EVALUACION DE INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS

La investigación con productos conocidos debe cumplir con los requisitos exigidos en el Título II, Capítulo II, Apartado I, Artículo 14, Aspectos Legales, correspondientes a estudios con fármacos nuevos exceptuando los puntos 16 y 17.

ARTÍCULO 19° Los protocolos deben contener la siguiente información:

- 1) Título.
- 2) Médico responsable de la conducción del Estudio y médicos participantes. Dirección y Teléfonos.
- 3) Centro Hospitalario donde se desarrollará el protocolo.
- 4) Justificación del estudio.
- 5) Formulación del problema. Marco Teórico. Antecedentes.
- 6) Objetivos de la investigación.
- 7) Hipótesis Científica. Hipótesis Estadística.

- 8) **Tamaño de la muestra:** señalar el número total de sujetos a incluir en el estudio y por centro de investigación, declarando el número de sujetos a evaluarse en Venezuela.

Cuando la información referente a Venezuela, no se incluya en el contenido del anteproyecto, deberán remitir una comunicación señalando ésta.

La misma debe especificar el número de pacientes a evaluarse en cada centro si este fuera el caso.

- 9) **Criterios de inclusión/exclusión de los sujetos.**

- 10) **Diseño experimental del estudio.**

- 11) **Materiales y Métodos.**

- 12) **Diseño estadístico.**

- 13) **Cronograma del estudio (Fecha de inicio y culminación del estudio).**

- 14) **Referencias Bibliográficas relevantes.**

TITULO III

DEL DISEÑO DE ESTUDIOS CLINICOS

ARTÍCULO 20° No se aceptan diseños prospectivos cuyos objetivos sean los de evaluar la incidencia de efectos adversos.

TITULO IV

DE LA CLASIFICACION DE LOS TRABAJOS EN FARMACOLOGIA CLINICA

ARTÍCULO 21° Los trabajos de investigación en Farmacología Clínica, se clasifican en cuatro Fases.

CAPITULO I

DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS FASE I

ARTÍCULO 22° Estos estudios tienen por objeto determinar la actividad biológica del principio activo y demostrar (de ser procedente) que tiene una acción farmacológica

que pudiera ser útil desde el punto de vista terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Estos incluyen la absorción y biodisponibilidad del principio activo (administración por vía diferente a la intravenosa), niveles sanguíneos, vida media, metabolismo, distribución, eliminación, acción farmacológica, dosis o rango de seguridad del principio activo.

SECCIÓN I

DE LOS SUJETOS

ARTÍCULO 23° Los sujetos que intervienen en la investigación deben ser personas sanas que tengan por lo menos un mes sin haber tomado ninguna medicación, salvo aquellos principios activos como los antineoplásicos e inmunosupresores que por sus características farmacológicas sólo deben ser administrados a sujetos enfermos. Los investigadores para determinar si el sujeto es sano, deben realizar un examen médico adecuado, incluyendo las pruebas paraclínicas necesarias.

SECCIÓN II

DE LA CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

ARTÍCULO 24° Estos estudios se deben realizar con el sujeto hospitalizado en unidades metabólicas especializadas, con un personal paramédico preparado en el campo, a fin de mantener una vigilancia permanente.

ARTÍCULO 25° La administración de la primera dosis generalmente va a representar 1/32 de la dosis que puede ser activa de acuerdo con los estudios de experimentación animal.

SECCIÓN III

DE LOS CONDUCTORES DEL ESTUDIO

ARTÍCULO 26° Los investigadores que tengan la responsabilidad de conducir tales estudios deben ser médicos farmacólogos clínicos con alta experiencia en este campo.

ARTÍCULO 27° Los conductores de estudios Fase I tienen la obligación de:

1. Velar porque se realicen los exámenes clínicos y paraclínicos pertinentes, usando parámetros objetivos, cuando se hayan reportado efectos indeseables detectados en los estudios de toxicología y farmacología experimental animal, en experiencia previa con el principio activo en humanos o cuando sea necesario conocer un determinado efecto farmacológico.
2. Llevar un control de los niveles sanguíneos de los fármacos, luego de la administración de dosis sucesivas, conociendo previamente su vida media biológica.
3. Determinar si el principio activo investigado, tiene una acción farmacológica que pudiera ser útil desde el punto de vista terapéutico, profiláctico o de diagnóstico.

CAPITULO II

DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS FASE II

ARTÍCULO 28° Estos estudios se subdividen a su vez en II fases: Fase Temprana y Fase Tardía.

ARTÍCULO 29° Los estudios Fase II Temprana tienen por objeto establecer el rango terapéutico, la dosis mínima efectiva y máxima tolerada.

Los estudios Fase II Tardía tienen por objeto determinar el régimen posológico mediante dosis sucesivas evaluando efectividad y seguridad del producto. Estos pueden incluir estudios comparativos frente a placebo y/u otros fármacos.

SECCIÓN I

DE LOS SUJETOS:

ARTÍCULO 30º Los pacientes que intervienen en la investigación Fase II Temprana sólo deben presentar la patología a tratar directamente y en la medida de lo posible no deben estar recibiendo terapia concomitante.

Los pacientes que intervienen en la investigación Fase II Tardía pueden presentar la patología que se va a tratar directamente sin exclusión de alguna otra y en la medida de lo posible no deben estar recibiendo terapia concomitante.

SECCIÓN II

DE LA CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

ARTÍCULO 31º Estos estudios de Fase II Temprana se deben realizar con el sujeto hospitalizado en unidades metabólicas o en salas debidamente equipadas y con un personal paramédico entrenado.

PARÁGRAFO ÚNICO:

Los estudios fase II Tardía podrán realizarse de manera ambulatoria según criterio de Junta Revisora, dependiendo de la patología a tratar, de las condiciones de los pacientes incluidos en el estudio y de los datos previos sobre seguridad del producto.

ARTÍCULO 32º En la Fase II Tardía se podrán aplicar las técnicas de simple ciego o doble ciego.

SECCIÓN III

DE LOS CONDUCTORES DEL ESTUDIO

ARTÍCULO 33° Los investigadores que tengan la responsabilidad de conducir estos estudios deben ser especialistas con alta experiencia en la patología que se va a tratar y/o en la evaluación de los efectos del principio activo o medicamento sobre la enfermedad.

ARTÍCULO 34° Los conductores del estudio Fase II Temprana tienen la obligación de:

1. Controlar al sujeto que interviene en la investigación diariamente mientras esté hospitalizado.
2. Evaluar al sujeto dos (2) veces por semana durante los 2 primeros meses en que fue dado de alta, y una vez por semana en los tres meses siguientes.
3. Evaluar al sujeto integralmente y en cualquier área específica que se considere necesario antes, durante y al final del estudio.

ARTÍCULO 35° Los conductores del estudio Fase II Tardía tienen la obligación de:

1. Controlar al sujeto que interviene en la investigación tantas veces como sea necesario durante el desarrollo de la investigación.
2. Determinar la biodisponibilidad del medicamento y niveles sanguíneos cuando al aplicar las técnicas de simple o doble ciego sea necesario cambiar el excipiente o la forma farmacéutica, con el objeto de conocer si dicho cambio puede influir en su biodisponibilidad.

ARTÍCULO 36° Los conductores de estudio de la Fase II Temprana o Tardía deben comprobar que la acción farmacológica del principio activo o medicamento es útil desde el punto de vista terapéutico, profiláctico o de diagnóstico.

CAPITULO III

DE LOS ESTUDIOS CLINICOS FASE III

ARTÍCULO 37° Estos estudios tienen por objeto obtener una mayor evidencia acerca de la efectividad del medicamento frente a otras alternativas terapéuticas en sus indicaciones específicas y precisar los efectos adversos relacionados con el mismo.

SECCIÓN I

DE LOS SUJETOS

ARTÍCULO 38° Los sujetos a ser incluidos en investigaciones fase III podrán ser pacientes que tengan solamente la patología a tratar directamente, también se podrán incluir pacientes con otra patología y que reciban otra (s) terapia (s) concomitante (s), pero para ello deben ser seleccionados cuidadosamente y representar a los segmentos de la población que recibirán el medicamento una vez que esté disponible en el mercado.

SECCIÓN II

DE LA CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

ARTÍCULO 39° Los estudios podrán realizarse con el sujeto hospitalizado o ambulatoriamente y se utilizarán las técnicas de simple o doble ciego.

SECCIÓN III

DE LOS CONDUCTORES DEL ESTUDIO

ARTÍCULO 40° Los investigadores que tengan la responsabilidad de conducir tales estudios, deben ser médicos especialistas en el área a investigar o médicos con experiencia clínica en la especialidad.

ARTÍCULO 41° Los conductores del estudio tienen la obligación de:

1. Realizar pruebas adicionales cuando el medicamento se va a administrar crónicamente.
2. Estas pruebas adicionales serán realizadas antes, durante y después del tratamiento en una muestra representativa.

CAPITULO IV

DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS FASE IV

ARTÍCULO 42° Son aquellos estudios que se realizan cuando el medicamento se encuentra registrado en el país y bajo las especificaciones autorizadas para su uso (indicaciones y posologías entre otras). Se incluyen diversos tipos de investigaciones, entre ellas:

1. Determinación del efecto del medicamento sobre el índice de morbilidad y mortalidad.
2. Obtención de una información complementaria derivada del uso amplio del producto.

TITULO V

DE LA PROMOCION y PUBLICIDAD DE LAS INVESTIGACIONES EN FARMACOLOGIA CLINICA.

ARTÍCULO 43° La promoción y publicidad de investigaciones en Farmacología Clínica, se aceptará previa evaluación y aprobación de su contenido por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos. La misma deberá ceñirse a los requisitos éticos y científicos señalados en el Capítulo VI, de las Normas de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

TITULO VI

DE LA FISCALIZACION CONTROL Y SANCIONES

ARTÍCULO 44º Los estudios de Farmacología Clínica realizados en el Territorio Nacional estarán sujetos a fiscalización y control por parte del Ministerio de Salud y Desarrollo Social a través del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”.

ARTÍCULO 45º Para llevar a cabo esta fiscalización, se tendrán los deberes y atribuciones siguientes:

1. Vigilar el cumplimiento de las disposiciones contenidas en este Reglamento por parte de las Instituciones Patrocinantes y Ejecutantes del estudio o investigación, a cuyo fin se visitarán las dependencias involucradas.
2. Comprobar si la institución donde se llevará a cabo el estudio está dotada de los equipos y medios necesarios para el adecuado control del proceso o Fase Clínica del estudio y de los pacientes incluidos en el mismo.
3. Revisar la historia y las hojas de registro de datos de cada sujeto que interviene en el estudio.
4. Verificar que durante ese proceso los investigadores se han ceñido al protocolo aprobado.
5. Solicitar cualquier tipo de información sobre el desarrollo de la investigación y sobre los resultados preliminares (si los hubiere) de la investigación, estableciendo un tiempo determinado para su entrega.
6. Verificar el reporte oportuno de eventos adversos.
7. Suspender la investigación.

SECCIÓN I

CAUSAS DE SUSPENSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

ARTÍCULO 46° La investigación Clínica podrá ser suspendida por el Organismo Fiscalizador por las causas siguientes:

1. Evidencia de riesgo significativo.
2. Evidencia de que el principio activo o medicamento es ineficaz.
3. Alteraciones o fallas en la conducción de la investigación de acuerdo con el plan de trabajo o protocolo de ensayo clínico que haya sido aprobado por las Autoridad Sanitaria.
4. Incumplimiento en el suministro de datos a la Autoridad Sanitaria dentro del lapso que se haya establecido.
5. Omisión de algún material informativo.
6. Suministro de datos falsos.
7. Proceso insatisfactorio en la manufactura del medicamento.

CAPITULO II

DE LAS SANCIONES

ARTÍCULO 47° El Ministerio de Salud y Desarrollo Social a través de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, podrá imponer sanciones a las Instituciones públicas y privadas y a los conductores de los estudios clínicos que no dieran cumplimiento a las disposiciones contenidas en este Reglamento. Las sanciones serán:

- a) Amonestación.
- b) Suspensión o revocatoria de la autorización.
- c) Suspensión por 2 años de la conducción de cualquier estudio de Farmacología Clínica.
- d) Comunicación de la decisión de sanción al Colegio Médico respectivo al cual este adscrito el médico involucrado.

PARÁGRAFO ÚNICO:

En vista de que se pueden presentar imprevistos no contemplados en el texto de estas normas, los mismos serán considerados, por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, quien decidirá al respecto.

ARTÍCULO 48° Cuando en forma reiterada se infrinjan estas normas por parte de la Institución o firma Patrocinante y conductores del estudio, el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, a través de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, podrá en resolución motivada, prohibir definitivamente la realización de cualquier tipo de investigación de Farmacología Clínica a la Institución, firma o conductores infractores de las normas.

ARTÍCULO 49° Cuando por negligencia o impericia de los conductores de la investigación se infringieren lesiones a los sujetos que intervienen en un estudio clínico, éstas serán sancionadas de acuerdo a las leyes vigentes correspondientes de la República Bolivariana de Venezuela.

ARTÍCULO 50° Aquellos investigadores, Comités de Ética y laboratorios que incurrieren en la autorización de enmiendas no justificadas desde el punto de vista ético o científico, serán objeto de sanción según las disposiciones contenidas en este Reglamento y en las correspondientes Leyes vigentes de la República Bolivariana de Venezuela.

TITULO VII

DE LOS COMPROMISOS DEL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL

ARTÍCULO 51° El Ministerio de Salud y Desarrollo Social a través del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" se compromete a evaluar los protocolos introducidos ante el Despacho por la Institución interesada en realizar la investigación, en

un plazo de 30 días para Productos Conocidos y 90 días para Productos Nuevos A y B.

PARÁGRAFO UNO:

Si transcurridos treinta (30) días calendario la Institución Patrocinante no recibe notificación u objeción alguna por parte del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", en relación a los protocolos de investigación con productos conocidos, ésta podrá proceder a la iniciación de la investigación.

PARÁGRAFO DOS:

En caso de productos nuevos A y B, el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" dispondrá de un lapso de treinta (30) días calendario para notificar al Laboratorio Patrocinante la admisión de su solicitud o en su defecto los recaudos faltantes.

PARÁGRAFO TRES:

Si transcurridos noventa (90) días calendario la Institución Patrocinante no recibe notificación u objeción alguna por parte del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", en relación a los protocolos de investigación con productos nuevos categoría A o B, ésta podrá proceder a la iniciación de la investigación, sin perjuicio de la función de fiscalización establecidos en los Artículos 44° y 45° de este Reglamento.

Título VIII.

DE LAS ENMIENDAS.

ARTÍCULO 52° Es obligación de los laboratorios patrocinantes someter ante el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" cualquier enmienda realizada en el diseño y conducción del estudio clínico, así como los nuevos datos sobre seguridad y eficacia a los que tengan conocimiento durante la conducción de una investigación.

Se requerirá un periodo de evaluación de quince (15) días calendario a los fines de corroborar la trascendencia o intrascendencia de las mismas.

Parágrafo Uno.

Las enmiendas referentes a cambios en la dosificación del producto y/o cualquier otro aspecto relacionado con la seguridad del producto, ambos concebidos con la finalidad de propiciar el bienestar y seguridad del paciente deberán ser declaradas, notificando el carácter “urgente” de su evaluación en la comunicación respectiva.

Parágrafo Dos.

Aquellos cambios que de acuerdo al criterio del Investigador y del Comité de Etica Institucional respectivo, no atenten contra la seguridad mental o física del paciente ni contra la ética de la conducción de la investigación podrían ser iniciados sin haber obtenido la respuesta de aceptación del Despacho, reservándose la Junta Revisora el derecho de negar cualquier enmienda en progreso que hubiere sido juzgada irrelevante por el investigador y/o Comité de Etica, si la considerare ética, moral o científicamente injustificada.

Título IX.

DE LA IMPORTACIÓN, TENENCIA Y DESECHO DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS PARA INVESTIGACIÓN.

Artículo 53° Para la solicitud de importación se requerirá la presentación de la Resolución de aprobación emitida por el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Artículo 54° Es responsabilidad única del investigador la tenencia, el resguardo y conservación en estado idóneo de los fármacos utilizados para investigación.

Artículo 55° Una vez finalizada la investigación el fármaco restante no utilizable, deberá ser desechado de acuerdo a las disposiciones señaladas en el Art. 83, Sección I *Disposiciones Técnicas*, Capítulo V *De La Incineración de Desechos Peligrosos*, Título III, señalada en el Decreto N° 2.635, mediante el cual se dicta la **Reforma Parcial del Decreto N° 2.289** contentivo de las **Normas para el Control de la Recuperación de Materiales Peligrosos y Manejo de los Desechos Peligrosos**. Gaceta Oficial de la República de Venezuela. N° 5.245 Extraordinario. Caracas, Lunes 03 de Agosto de 1998. Año CXXV-Mes X.

Artículo 56° La Importación, Tenencia y Desecho de Psicotrópicos y Estupefacientes utilizados en investigación quedará sujeta a las disposiciones especificadas en la Ley Orgánica de Psicotrópicos y Estupefacientes y su respectivo Reglamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Normas de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos. Capítulo I, Grupo "G", Norma 31 y 32, apartados "a-o" Rev del Inst. Nac. De Higiene "Rafael Rangel" Vol XVII Jul-Oct 1.984 N°3.
2. Attachment XV United States Code of Federal CFR 21 Part 312. Investigational New Drug Application 2th edition 1997 Brookwood Medical Publications L.T.D.
3. I.R.B Operations and Clinical Investigation Requirements. U.S. Food and Drug Administration
4. Buena Práctica Clínica para la realización de Estudios sobre productos farmacéuticos en la Comunidad Europea Grupo de Trabajo C.P.M.P. sobre la eficacia de los productos farmacéuticos. Aprobados 07-11-90. Entrada en vigor 07-01-1991.
5. I.C.H International Conference on Harmonised of Technical Requeriments for Registration of Pharmaceuticals for human use. Guideline for Good Clinical Practice ICH Harmonised Tripartite Guideline. Mayo de 1998.
6. Lineamientos de la O.M.S. para la Buena Práctica Clínica (GCP) en los Estudios sobre Productos Farmacéuticos. División de Políticas y Administración de Productos Farmacéuticos. Organización Mundial de la Salud. Noviembre 1.993.
7. Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas con sujetos humanos. Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en Colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) Publicación Científica N° 563. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. 1996.
8. Good Clinical Practice Journal. Vol. 2, N° 5. October/November 1995. Brookwood Medical Publications.
9. Dictionary of Clinical Research. 5th edition. Brookwood Medical Publications. Reprinted 1993.
10. Guía Práctica de GCP para Investigadores. Brookwood Medical Publications. Reprinted 1993.
11. Mejías D, Hernández J, Orozco M, Campo R y Blanco E. Reglamento de Investigación en Farmacología Clínica Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
12. Propuestas de las Normas Armonizadas para el Desarrollo de Investigaciones Clínicas con medicamento. Región de las Américas. Informe de Reunión. 1999. Buenos Aires. Argentina. OPS/OMS.

MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL

“INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE”

“RAFAEL RANGEL”

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO CLÍNICO.

INSTRUCTIVO

El propósito de este instructivo es detallar los requisitos a seguir para la solicitud de Autorización de Protocolo Clínico, así como los anexos básicos a agregar. Los anexos específicos establecidos de acuerdo a normas vigentes deben igualmente ser presentados durante la solicitud.

De conformidad con la Ley del Ejercicio de la Medicina y el Reglamento del Decreto de Creación del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (I.N.H. “RR”), para obtener la autorización de un protocolo clínico, se debe cumplir con los requisitos mencionados a continuación.

1. Adquirir formulario de solicitud de Autorización de Protocolo Clínico (APC) en la Oficina de Recepción del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” .
2. Llenar a máquina un formulario APC para cada protocolo clínico, anexar una fotocopia del mismo.
3. Preparar los anexos legales y técnico-científicos.
4. Aplicar la tarifa de Autorización de Protocolo Clínico según la Gaceta Oficial vigente. Pago por medio de cheque de gerencia, a nombre del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”.

5. Inutilizar timbres fiscales por valor correspondiente, indicado en la primera página (APC-1) del formulario original.
6. El formulario, anexos, muestra y cheque de gerencia deben ser entregados en la oficina de Recepción del I.N.H. "R R", Planta Baja, Edificio Sede, Ciudad Universitaria, Caracas.
7. La Oficina de Recepción del I.N.H. "R R" asignará un número a cada solicitud, sellando el formulario APC con la fecha de recepción y emitiendo un recibo de pago proforma al patrocinante.
8. El patrocinante cancela la tarifa en la Caja del I.N.H. "R R" (Planta Baja del Edificio Sede), donde se devuelve el recibo original y una copia, enumerados, sellados y firmados.
9. El patrocinante entrega copia del recibo de pago a la Oficina de Recepción. El original será para su archivo personal.
10. La Oficina de Recepción devuelve una copia del formulario APC sellada (sin anexos), como constancia de recepción de su solicitud.
11. En un lapso de 30 días para productos nuevos (categoría A y B), el I.N.H. "R R" notificará al patrocinante la admisión de la solicitud, o en su defecto, los recaudos faltantes por vía fax. El patrocinante dispone de 15 días para entregar los mismos.
De no existir pronunciamiento por parte del I.N.H. "R R" luego de 90 días de haber recibido la solicitud o la entrega de faltantes, la Institución Patrocinante podrá iniciar la investigación.
12. Para solicitudes de productos conocidos el I.N.H. "R R" notificará sus objeciones o faltantes en un lapso de treinta (30) días. De no existir pronunciamiento por parte del I.N.H. "RR", la Institución Patrocinante podrá iniciar la investigación.

PART E I INFORMACIÓN GENERAL.

I. De acuerdo a las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, se considera:

1. Producto conocido:

Es aquel cuyo(s) principio(s) activo(s), excipiente(s), indicación(es), régimen posológico y forma farmacéutica, están aprobadas en el país.

El tiempo de evaluación para los productos definidos como conocidos será de treinta (30) días.

2. Productos nuevos, son de 2 categorías:

Se considera:

“Producto Nuevo Categoría A”: aquél cuyo(s) principio(s) activo(s) no se encuentra(n) aprobado(s) en Venezuela.

“Producto Nuevo Categoría B”: aquél cuyo(s) principio(s) activo(s) se encuentra(n) aprobado(s) en Venezuela, pero que no cumple con los criterios establecidos para productos conocidos.

El tiempo de evaluación para los productos nuevos será de noventa (90) días calendario.

PARTE 2

Llenar los puntos 2 a 7 del APC-1 y firmar la declaración.

PARTE 3 LEGAL.

1. Suministrar la dirección, teléfono y fax que garanticen la comunicación oportuna con el patrocinante y/o los médicos responsables.

2. Llenar la información requerida para los puntos 8 al 15 y suministrar la información sobre nombres del personal médico adscrito al estudio.
3. Si en la investigación participará algún personal paramédico en forma fija y con responsabilidades específicas dentro del protocolo, suministrar el nombre y categoría del cargo.
4. Documentos legales:
 - a) Si procede, remitir constancia de las Autoridades Sanitarias (del país donde reside la casa matriz o del país donde fue sintetizado el principio activo) o en su defecto constancia de las instituciones autorizadas de realizar la investigación con el producto, de que en el mismo se están realizando estudios especificando a que fase corresponden.
 - b) Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, expedido por la Autoridad Sanitaria correspondiente.
 - c) Declaración por escrito de la institución patrocinante y del investigador principal responsable del estudio, sobre los recursos del Centro Hospitalario: se refiere a la infraestructura, disponibilidad de recursos materiales, facilidades de equipo y medios necesarios para la conducción de la investigación clínica propuesta y para evitar los peligros que pueda correr el sujeto que interviene en la investigación.
 - d) Anexar el(los) Curriculum Vitae, y aceptación por escrito del(los) médico(s) responsable(s) por la institución patrocinante, del(los) investigador(es) principal(es) responsable(s) y del(los) investigador(es) asociado(s) que participan en el estudio.
 - e) Copia del consentimiento informado por escrito para los sujetos que intervienen en la investigación.
 - f) Copia de las Pólizas de Seguro, solo para estudios fase I y II temprana: Se refiere al seguro de responsabilidad civil profesional que ampara al(los) médico(s) que interviene(n) en la investigación y al seguro médico, de vida e invalidez que ampara a los sujetos que intervienen en el estudio.

- g) **Constancia de Responsabilidad de la Entidad Patrocinante** o copia de la póliza de seguro médico, de vida y/o invalidez: Se refiere a la responsabilidad de los gastos que asume la entidad patrocinante o en su defecto al seguro que ampara a los sujetos que intervienen en el estudio, por los daños causados al sujeto que interviene en la investigación por efectos del principio activo, placebo, medicamento y/o métodos utilizados durante la investigación.
- h) Constancia por escrito de la aprobación del protocolo y del consentimiento informado de los pacientes, por parte del Comité Ético del hospital o Institución donde se realizará el estudio.
- i) Constancia de aprobación de la investigación emitida por la autoridad máxima del Hospital o Institución donde se realizará la investigación.
- j) Remitir cartas de compromiso de la Entidad Patrocinante y/o del investigador responsable de la investigación de notificar al I.N.H. "RR" los eventos adversos observados en los sujetos sometidos a investigación según lo especificado en el apartado 23, Art. 14, Capítulo II, Punto I, Aspectos Legales del Capítulo Especial de las Normas de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos sobre Investigaciones en Farmacología Clínica.
- k) Remitir cartas de compromiso de la Entidad Patrocinante sobre reporte de resultados

Nota:

Los documentos legales otorgados en idioma extranjero deberán ser traducidos al castellano por intérprete público en Venezuela.

PARTE 4 TÉCNICO - CIENTÍFICO.

- a) **Muestras:** Debe enviarse una muestra de ensayo con texto de etiqueta que cumpla con la norma requerida correspondiente de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

- o) Declarar la cantidad de principio activo, placebo y/o medicamento a importar y/o producir, la cual deberá corresponderse con la requerida para el estudio.**
- c) Declarar la fórmula cuali-cuantitativa: Expresada en sistema métrico decimal en forma porcentual y por unidad posológica**
- d) Información sobre estudios pre-clínicos.**
- e) Información sobre estudios clínicos**
- f) Anteproyecto de Investigación según lo exigido en el Art. 19, Capítulo II, puntos I y II, Aspectos Técnicos, del Capítulo Especial de las Normas de Junta Revisora de Productos Farmacéuticos sobre Investigaciones en Farmacología Clínica.**



INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
"RAFAEL RANGEL"

INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE "RAFAEL RANGEL"

FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE AUTORIZACION DE PROTOCOLO CLINICO

