MYKOLO ROMERIO UNIVERSITETO
TEISĖS FAKULTETO
VIEŠOSIOS TEISĖS INSTITUTAS

LORETA ANDRIULAITYTĖ
BIOTEISĖS STUDIJŲ PROGRAMA

VAISTINIŲ PREPARATŲ IKIKLINIKINIŲ TYRIMŲ REGULIAVIMAS

Magistro baigiamasis darbas

Darbo vadovas –
Prof. dr. Toma Birmontienė

Vilnius, 2017

TURINYS

ĮVADAS 3
SANTRUMŲ SĄRAŠAS 6
1. VAISTINIŲ PREPARATŲ REGULIAVIMO RAIDA: ISTORIJA, SAMPRATA 7
1.1. Vaistinių preparatų reguliavimo raida 7
1.2. Vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų samprata 11
1.3. Tarptautinių organizacijų įtaka nustatant vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisinį reguliavimą Lietuvoje 19
1.3.1. Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos standartizacijos normų implimentavimas nacionalinėje teisėje 20
1.3.2. Tarptautinės tarybos dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo (TDT) gairių reikšmė Lietuvos teisės sistemai 21
1.3.3. Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) įtaka vaistų politikai Lietuvoje 23
2. VAISTINIŲ PREPARATŲ IKIKLINIKINIAMS TYRIMAMS TAIKOMI REIKALAVIMAI 25
2.1. Geros laboratorinės praktikos reguliavimo raida bei sritys 25
2.1.1. Darbo sąlygų organizavimą laboratorijoje reguliuojančios normos 29
2.1.2. Geros laboratorinės praktikos reikalavimai, susiję su tyrimo elementų bei tyrimų sistemų apibūdinimu (charakterizavimu) 33
2.1.3. Tyrimų dokumentacijai keliami reikalavimai 36
2.1.4. Ikiklinikinių tyrimų rezultatams nustatyti reikalavimai 39
2.1.5. Kokybės užtikrinimui nustatyti reikalavimai 40
2.2. Ikiklinikinių tyrimų metodams bei dokumentams, pateikiamiems kompetetingoms institucijoms, taikomi reikalavimai 42
2.2.1. Ikiklinikinių tyrimų metu surinktų duomenų pateikimo kompetetingoms institucijoms reikalavimai 42
2.2.2. Ikiklinikiniuose tyrimuose taikomiems metodams keliami reikalavimai 44
3. VAISTINIŲ PREPARATŲ IKIKLINIKINIŲ TYRIMŲ SU GYVŪNAIS REGULIAVIMAS 49
3.1. Vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų su gyvūnais reikšmė 50
3.2. Pakeitimo, sumažinimo ir tobulinimo principų įtvirtinimas teisės sistemoje 51
3.3. Alternatyvių metodų taikymo vaistinių preparatų ikiklinikiniuose tyrimuose problematika 58
IŠVADOS 62
PASIŪLYMAI 64
LITERATŪROS SĄRAŠAS 66
ANOTACIJA LIETUVIŲ IR ANGLŲ KALBOMIS 75
SANTRAUKA 76
SUMMARY 77
PRIEDAI 78
PATVIRTINIMAS APIE ATLIKTO DARBO SAVARANKIŠKUMĄ 80

ĮVADAS

Darbo problematika bei aktualumas. Nuo naujos cheminės medžiagos sukūrimo iki vaistinio preparato patekimo į rinką yra ilgas ir daug sąnaudų reikalaujantis procesas, trunkantis 12-16 metų[1] bei vidutiniškai kainuojantis 2,6 milijardo JAV dolerių[2]. Vaistų kūrimo procesas yra padalintas į atskirus etapus. Kiekvienas vaisto kūrimo etapas yra griežtai kontroliuojamas, prižiūrimas ir reglamentuotas. Vienas iš naujų vaistinių preparatų kūrimo etapų yra ikiklinikiniai tyrimai, kurių metu tiriamas vaisto veikimo mechanizmas, nustatomas terapinis poveikis, galimas toksiškumas bei sąveika su kitomis vaistinėmis medžiagomis. Minėtų tyrimų metu atliekami įvairūs tyrimai *in silico, in vitro* ir *in vivo.* Pasiruošimą ikiklinikiniams tyrimams bei patį tyrimų procesą reglamentuoja Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos (toliau – EBPO), Europos Sąjungos (toliau – ES) bei įvairios vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų atlikimo tvarkos mokslinės gairės, kurios yra parengtos įvairių Europos vaistų agentūros (toliau – EVA) mokslinių komitetų. Šių teisės aktų tarptautinių nuostatų laikymasis, vystant vaistinius preparatus leidžia kiek galima labiau užtikrinti, kad kuriant vaistus ikiklinikinių tyrimų metu būtų surinkta pakankamai duomenų, pagrindžiančių vaistinių preparatų saugumą ir veiksmingumą, būtų laikomasi kokybės standartų proceso metu bei reguliavimo institucijoms būtų pateikti reikalingi dokumentai, įrodantys leidimo atlikti vaistinio preparato klinikinius tyrimus su žmonėmis bei vaisto registracijos pagrįstumą.

Tarptautiniai teisės aktai, reguliuojantys ikiklinikinių tyrimų sritį – EBPO, ES bei Tarptautinės tarybos dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo (toliau – TDT) išleistos rekomendacijos turi įtakos Lietuvos Respublikos teisės sistemai, tačiau vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų sritis teisiniu požiūriu nesulaukia itin didelio mokslininkų susidomėjimo, todėl kyla klausimas, jog galbūt vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisės normų analizės nebuvimas gali stabdyti plėtrą šioje srityje.

Šiame magistriniame darbe bus analizuojami ES, tarptautiniai bei nacionaliniai teisės aktai, reglamentuojantys vaistinių preparatų ikiklininių tyrimų sritį, reikalavimus dokumentacijai bei gyvūnų gerovės ikiklinkiniuose tyrimuose užtikrinimą.

Baigiamojo darbo naujumas. Ikiklinikinių tyrimų reguliavimo spektras yra platus – pradedant tyrimų atlikimo gairėmis, skirtomis metodų reguliavimui, baigiant reikalavimais dokumentacijai, kuri pateikiama tam tikrai kompetetingai institucijai, tačiau savo ruožtu, kiekviena reguliuojama sritis iškelia unikalių problemų, nagrinėtinų teisiniu požiūriu. Nors teisės

[1] Sreenivasa Ramaiahgari, *Advanced in vitro models for studying drug induced toxicity* (Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR), Department of Toxicology: Faculty of Science, 2014), 12, https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/25852

[2] Ali Said Faqui, *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development, Second Edition* (United States: Academic Press, 2017), 2, http://www.sciencedirect.com/science/book/9780128036204

aktų, reguliuojančių vaistinių preparatų ikiklinikinius tyrimus yra priimta pakankamai daug ir įvairių, tačiau šia tema paskelbtų Lietuvos mokslininkų darbų, nagrinėjančių teisinius ikiklinikinių vaistinių preparatų tyrimų aspektus aptikti nepavyko. Sandra Meškauskaitė 2007 m. savo magristriniame darbe „Eksperimentų su gyvūnais teisinis reglamentavimas“ apžvelgė tyrimuose naudojamų gyvūnų apsaugą ir panagrinėjo tuo metu galiojusius tarptautinius ir Lietuvos Respublikos teisės aktus, Rūta Vosyliūtė 2011 m. savo magistriniame darbe „Gyvūnų gerovės apsaugos biomedicinos moksliniuose tyrimuose teisinio reglamentavimo ypatumai“ paanalizavo gyvūnų gerovės įtvirtinimą teisės aktuose, o Vida Radzevičienė ir Rasa Platonovienė 2017 m. magistriniame darbe „Ilgas vaisto kelias iki paciento – nuo molekulės išradimo iki vaistinės panagrinėjo paraiškų klinikiniams tyrimams su žmonėmis pateikimo statistiką ir trumpai aptarė ikiklinikinių tyrimų fazes. Atsižvelgiant į tai, jog teisinė vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų analizė yra itin menka, šiame magistro darbe bus aptariami bei analizuojami atskiri vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimo ypatumai.

Šio darbo **tikslas** – išanalizuoti tarptautinį ir nacionalinį vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisinį reguliavimą.

Tikslui pasiekti magistro darbe keliami tokie **uždaviniai:**

1. Apibrėžti vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimo sritis;
2. Įvertinti tarptautinį ir nacionalinį vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reglamentavimą;
3. Nustatyti vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisines problemas bei įvertinti vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisinės plėtros galimybes;
4. Nustatyti sritis, kurios gali būti teisiniu požiūriu tobulinamos bei pateikti nacionalinių teisės aktų tobulinimo siūlymus.

Tyrimo metodai. Baigiamojo darbo tikslui pasiekti bei uždaviniams įgyvendinti naudojami šie metodai: vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų sampratai bei reguliavimo principams apibrėžti naudojami restrospektyvinis teisės dokumentų analizės, lingvistinis bei loginis metodai; ikiklinikinius tyrimus reglamentuojančių teisės aktų apžvalgai – sisteminis duomenų analizės metodas; formuluojant išvadas ir teikiant pasiūlymus taikyti abstrakcijos bei apibendrinimo metodai.

Darbo struktūra. Darbą sudaro: įvadas, dėstomoji dalis (trys pagrindiniai skyriai: vaistinių preparatų reguliavimo raida: istorija, samprata, vaistinių preparatų ikiklinikiniams tyrimams taikomi reikalavimai ir vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų su gyvūnais reguliavimas) bei išvados ir pasiūlymai. Likusios tyrimo struktūros dalys, tai: literatūros sąrašas, anotacija ir santrauka lietuvių bei anglų kalbomis, priedai, sąžiningumo deklaracija.

Ginamasis teiginys – „Atsižvelgiant į nuolat besivystančias technologijas ir mokslo žinių kaitą, esamas vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimas ir teisės normų taikymas praktikoje turi užtikrinti aukštą žmonių saugumo lygį bei tinkamą gyvūnų apsaugą“.

Sąvokų patikslinimas:

Farmakodinamika – farmakologijos dalis, tirianti normalių ar patologinių procesų eigos ir kitus pakitimus, atsirandančius veikiant vaistams – tiria tai ką vaistas daro organizmui.

Farmakokinetika – mokslas tiriantis vaistų kiekybinius ir kokybinius APMP organizme kitimus, t. y. tiria tai ką organizmas daro veikiamas vaistų.

Farmakologija yra mokslas apie vaistų bei organizmo tarpusavio sąveiką[3].

In silico – bandymas, atliekamas naudojant kompiuterinius metodus ir virtualias sistemas[4].

In vitro (lot. mėgintuvėlyje) – bandymas, atliekamas naudojant audinių ar ląstelių dalis, esančias ne gyvojoje aplinkoje[5].

In vivo (lot. gyvame organizme) – bandymas, atliekamas naudojant gyvus organizmus[6].

Tyrimų sistema – tai tyrinėjimo metu naudojamos biologinės, cheminės, fizinės sistemos arba jų dariniai.[7]

Toksikologija – tai farmakologijos mokslo šaka, nagrinėjanti įvairių medžiagų, iš jų ir vaistų, toksinį poveikį organizmui (atskiroms ląstelėms, audiniams ir sistemoms)[8].

[3] Bertram G. Katzung, *Bendroji ir klinikinė farmakologija: vadovėlis,* (San Franciskas: Kalifornijos universitetas. Išleido leidykla „Charibdė“, 2007), 1.
[4] Shayne Cox Gad, *Preclinical Development Handbook. Toxicology* (Canada: John Wiley &Sons, 2008), 5, http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9780470249055
[5] *Ibid*.
[6] *Ibid*.
[7] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *Valstybės žinios* 102-3643, https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.77DD4C8BBFB9/jhvbUNpXUf
[8] Bertram G. Katzung, op. cit.

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

angl.	Anglų kalba
APMP	Absorbacija, pasiskirstymas, metabolizmas ir pašalinimas iš organizmo (angl. absorption, distribution, metabolism, excretion (ADME))
EBPO	Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacija (angl. Organisation for Economic Cooperation and Development (angl. EOCD))
ES	Europos Sąjunga
EVA	Europos vaistų agentūra
GLP	Gera laboratorinė praktika
JAV	Jungtinės Amerikos Valstijos
kt.	Kita
LBEK	Lietuvos bioetikos komitetas
lot.	Lotynų kalba
LR	Lietuvos Respublika
PSO	Pasaulinė sveikatos organizacija
SVP	Standartinės veiklos procedūros
t. y.	Tai yra
TDT	Tarptautinė taryba dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo (angl. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH))
VMVT	Valstybinė maisto ir veterinarijos tarnyba
VVKT	Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos

1. VAISTINIŲ PREPARATŲ REGULIAVIMO RAIDA: ISTORIJA, SAMPRATA

1.1. Vaistinių preparatų reguliavimo raida

Primityvių vaistinių preparatų kūrimo proceso žinių turėjo jau senosios kinų, indų, afrikiečių ir Vidužemio jūros kultūros[9]. Net pačiame seniausiame medicinos literatūros šaltinyje (Egipto papiruse apie 1500 m. pr. m. e.) buvo aprašyti augalai, kuriuos žmonės naudojo kaip nuodus, o vėliau ir vaistams gaminti[10], tačiau tik XVIII a. pabaigoje pradėjus, išskirti chemines medžiagas iš gamtinių žaliavų, įvairiai jas tirti bei nustatinėti jų terapeutines savybes[11], buvo pradėti leisti teisė aktai reguliuojantys vaistinių preparatų gamybą bei farmacinę veiklą. 1847 m. buvo įkurta pirmoji eksperimentinės farmakologijos laboratorija Tartu (Dorpato)universitete[12], o vėliau P. Erlichas ir S. Hata suformulavo vaistų kūrimo principus ir atsižvelgdami į vaistinių preparatų naudingąsias bei į toksines savybes atskleidė vaistų tyrimų ir įvertinimo svarbą[13]. Nepaisant to, nacionaliniai ir tarptautiniai teisės aktai, reguliuojantys vaistinių preparatų vystymo procesą atsirado palyginti neseniai.

Įstatyminė vaistinių preparatų bei farmacijos reguliavimo raida visose šalyse gan reikšmingai skyrėsi. Prieš farmacijos gamybos industrializaciją, vaistai buvo gaminami individualiai kiekvienam pacientui, todėl reguliavimas prasidėjo ne nuo produktams taikomų reikalavimų, o konkrečiai su vaistais dirbantiems specialistams taikomų normų[14]. Pirmieji teisė aktai, reguliuojantys farmacinę veiklą buvo išleisti XVI amžiuje. Manoma, jog pirmasis teisės aktas, nustatantis vaistų gamybos kontrolės principus bei inspektavimą buvo *Apothecaries Wares, Drugs and Stuffs Act* išleistas 1540 m. Anglijoje, o vėliau, 1581 m., išleistas farmakopėją reguliuojantis įstatymas Ispanijoje[15]. Kuba taip pat viena pirmųjų pasaulyje savo teisės sistemoje įdiegė su vaistinių preparatų reguliavimu susijusius teisės aktus, kai 1709 m. išleido karališkąjį aktą *Real Tribunal Protomedicato*[16]. Vaistinių preparatų vystymo proceso atskirai teisės aktas nereguliavo, o tik siekė reglamentuoti vaistininkų bei medicininę veiklą, tačiau jau 1833 m. Kuboje priimtas kitas įstatymas *Superior Royal Board of Pharmacy Regulation*, kuris reguliavo ne tik medicinos bei farmacijos profesijos atstovų veiklą, bet ir vaistinius preparatus kaip atskirą sritį[17].

---

[9] Algirdas Šačkus, Vytas Martynaitis ir Rimgailė Degutytė, *Medicininė chemija* (Vilnius: Vilniaus pedagoginio universiteto leidykla, 2008), 7.
[10] Jonas Šurkus ir kt., *Klinikinė toksikologija* (Kaunas: Naujasis lankas, 2002), 12.
[11] Algirdas Šačkus, op. cit.
[12] Jurgis Ramanauskas, „Farmakologijos raida XIX amžiuje“, *Medicinos teorija ir praktika* 13, 4 (2007): 507, http://www.mtp.lt/?lang=lt&mID=2&tID=1&subOf=1&id=54
[13] Algirdas Šačkus, op. cit., 8.
[14] Sauwakon Ratanawijitrasin, Eshetu Wondemagegnehu *Effective drug regulation: A multicountry study* (Malta: World Health Organization, 2002), 36, http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2300e/
[15] Lembit Rägo, Budiono Santoso „Drug Regulation: History, Present and Future“, iš *Drug Benefits and Risks. International Textbook of Clinical Pharmacology. Revised 2nd edition*, Chris J. van Boxtel, Budiono Santoso, I. Ralph Edwards (Amsterdam: IOS Press, 2008), 65, http://ebooks.iospress.nl/book/drug-benefits-and-risks
[16] Sauwakon Ratanawijitrasin, op. cit., 33-34.
[17] *Ibid.*

Tačiau tuometiniai teisės aktai ypač reikšmingai skyrėsi nuo dabar galiojančių vaistinių preparatų vystymo procesą reguliuojančių įstatymų.

Dažniausiai, tam tikros srities reguliavimo proveržį įtakoja tam tikri istorinės reikšmės įvykiai. Ypatingai didelę reikšmę vaistų kūrimo bei tyrimų atlikimo veiklą reguliuojančių teisės aktų atsiradimui davė talidomido tragedija, kai itin populiariai moterims nėštumo metu gydant pykinimą skirtas vaistas Talidomidas sukėlė daugybės vaikų sunkius apsigimimus[18]. Tuomet, nuo 1960 m. visame pasaulyje imtas griežtinti vaistinių preparatų į rinką patekimas ir pradėta reguliuoti farmacijos pramonė. Jau 1962 m. Jungtinių Amerikos Valstijų (toliau – JAV) Kongresas priėmė Vaistų pakeitimo aktą (angl. The Drug Amendments Act), kuriame buvo nurodyta, jog pirmą kartą į rinką patenkantis vaistinis preparatas JAV Maisto ir vaistų valdybos (angl. Food and Drug Administration (FDA)) būtų patvirtintas kaip veiksmingas ir saugus vartoti žmonėms[19]. Svarbu paminėti, kad jau tuomet Maisto ir vaistų valdyba (toliau – MVV) buvo įgaliota reikalauti, jog cheminių medžiagų bei vaistinių preparatų gamintojai laikytųsi Geros gamybos praktikos bei kitų reikalavimų[20].

Talidomido tragedijos sukrėsta visuomenė ir valstybinės institucijos suprato, kad siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, joks vaistinis preparatas neturėtų būti prekiaujamas be kompetetingos institucijos išduoto leidimo, dėl to 1965 m. Europos Taryba priėmė Direktyvą 65/65/EEB „dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų suderinimo“[21] (toliau – Direktyva 65/65/EEB), kurioje iškeltas svarbiausias vaistinių preparatų reguliavimo tikslas – visuomenės sveikatos apsauga. Direktyvoje 65/65/EEB buvo įtvirtinta imperatyvi norma, jog naujam vaistiniam preparatui, pirmą kartą tiekiamam į rinką, privalomas leidimo patvirtinimas. Vėliau, 1975 m. Europos Taryba išleido dar du teisės aktus: Direktyvą 75/318/EEB „dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su patentuotų vaistų tyrimo analizės, farmakologijos ir toksikologijos bei klinikiniais standartais ir protokolais, suderinimo“ bei Direktyvą 75/319/EEB „dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su patentuotais vaistais, nuostatų suderinimo“[22] (toliau – Direktyva 75/319/EEB). Vadovaujantis Direktyva 75/319/EEB buvo įsteigtas Patentuotų vaistų komitetas (angl. Committee on Proprietary Medicinal Products (CPMP))[23], kuris pirmiausia turėjo įvertinti ar produktai kandidatai atitiko Direktyvos 65/65/EEB reikalavimus bei siekė supaprastinti

[18] Ronald D. Mann, Elizabeth B. Andrews, *Pharmacovigilance, Second edition* (England: John Wiley and Sons Ltd, 2007), 3, https://books.google.lt/books?id=2yoID1Cv99oC&printsec=frontcover&dq=Pharmacovigilance,+Second+edition&hl=lt&sa=X&ved=0ahUKEwi0obOGwuHXAhXjJZoKHb0DBS8Q6AEILjAB#v=onepage&q=Pharmacovigilance%2C%20Second%20edition&f=false
[19] Lembit Rägo, *supra* note, 15:66.
[20] *Ibid.*
[21] „Europos Tarybos 1965 m. sausio 26 d. Direktyva 65/65/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų suderinimo“, Europos Sąjungos oficialus leidinys, *OJ L* 22, (1965), http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX%3A31965L0065
[22] Lembit Rägo, op. cit.
[23] Nuo 2004 m. pakeistas pavadinimas į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetą (angl. The Committee for Medicinal Products for Human Use **(**CHMP)).

vaistinių preparatų abipusio pripažinimo procedūrą[24]. Remiantis 1986 m. išleista Europos Tarybos Direktyva 87/22/EEB „dėl nacionalinių priemonių, susijusių su aukštos technologijos, ypač biotechnologijos, sukurtų vaistų pateikimu į rinką, suderinimo“ buvo įvesta centralizuota leidimo prekiauti vaistiniu preparatu išdavimo procedūra, kuri padėjo pamatus bendrai vaistų rinkai ir nustatė mechanizmus, susijusius su aukštos technologijos vaistais.

1995 m., įsigaliojus Europos Tarybos Reglamentui (EEB) Nr. 2309/93, nustatančiam „Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo bei priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų vertinimo agentūrą“ ir Direktyvai 93/41/EEB, kuri „panaikino Direktyvą 87/22/EEB dėl nacionalinių priemonių, susijusių su vaistų, pagamintų taikant modernias technologijas, ypač biotechnologiją, pateikimu į rinką, suderinimo“ buvo įsteigta Europos vaistų vertinimo agentūra (angl. European Medicines Evaluation Agency (EMEA)), kuri pasiūlė du vaistinių preparatų registravimo būdus: centralizuotą, pateikiant reikiamus dokumentus Europos vaistų vertinimo agentūrai (dabartinė Europos vaistų agentūra[25] (toliau – EVA)) ir abipusio pripažinimo, pagal kurią paraiškos pateikiamos pasirinktoms valstybėms narėms[26].

Lygiagrečiai su Europoje vykstantiems vaistų patekimo į rinką reguliavimo pokyčiams, buvo komunikuojama su Japonija ir JAV dėl normų harmonizavimo tarptautiniu mastu. Paryžiuje 1989 m. vykusioje Pasaulinės sveikatos organizacijos (angl. World health organization (WHO)) organizuojamos konferencijos metu buvo atskleistas platesnio masto suderinimo poreikis[27], dėl to 1990 m. buvo įkurta Tarptautinė konferencija dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo (angl. The International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH))[28], kuri iki šiol inicijuoja bendradarbiavimą farmacinių teisės normų suderinimo srityje tarp ES, Japonijos ir JAV. Tarptautinės konferencijos dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo[29] misija – sujungti reguliavimo institucijas ir farmacijos pramonės atstovus dėl vaistinių preparatų registravimo ir techninių su tuo susijusių aspektų aptarimo[30]. TDT nuo pat įkūrimo siekia suderinamumo rengdama gaires, kurios yra reikšmingos ne tik visoms šalims, dalyvaujančioms TDT veikloje, tačiau yra mokomojo ir rekomenduojamo pobūdžio visoms pasaulio valstybėms.

Lietuvoje vaistinių preparatų vystymo procesą pradėta reglamentuoti gana vėlai. Lietuvos Respublikos vaistinių preparatų reguliavimo raidai ypatingai svarbus buvo 1937 m. priimtas

[24] Sarfaraz K. Niazi, *Handbook of Bioequivalence Testing, Second Edition* (USA: CRC Press, 2015), 423, https://books.google.lt/books?id=jpPaBAAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Handbook+of+Bioequivalence+Testing,+Second+Edition&hl=lt&sa=X&ved=0ahUKEwjPgOKSuuHXAhVFCZoKHf0RCTEQ6AEIJjAA#v=onepage&q=Handbook%20of%20Bioequivalence%20Testing%2C%20Second%20Edition&f=false

[25] Europos vaistų agentūra įsteigta pagal 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 726/2004.

[26] Sarfaraz K. Niazi, op. cit., 424.

[27] Roop Krishen Khar, „Evolution of quality control in pharmaceutical technology“, *Journal of Advanced Pharmaeutical Technology & Research* 4, 4, (2013): 172, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853691/

[28] Tarptautinė taryba dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., http://www.ich.org/home.html

[29] Nuo 2015 m. pakeistas pavadinimas į Tarptautinė taryba dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo (angl. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use).

[30] Tarptautinė taryba dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo, op. cit.

„Vaistinių, vaistų gamybos ir prekybos įstatymas“[31],[32], tačiau minėtas įstatymas pramoninio vaistinių preparatų kūrimo proceso nereguliavo ir, juolab, minėtame įstatyme nebuvo minima tyrimų, kurie turėtų būti atliekami prieš vaistinių preparatų skyrimą žmonėms vartoti. Reikšmingi pokyčiai teisės aktų reguliavimo atžvilgiu prasidėjo Lietuvai atgavus nepriklausomybę ir 1992 m. priėmus Lietuvos Respublikos Konstituciją, kurios 53 str. nustatė, jog „Valstybė rūpinasi žmonių sveikata ir laiduoja medicinos pagalbą bei paslaugas žmogui susirgus. [...] Valstybė ir kiekvienas asmuo privalo saugoti aplinką nuo kenksmingų poveikių.“[33]. Įtvirtinus šią nuostatą Lietuvos Respublika (toliau – LR) prisiėmė atsakomybę „[...] prižiūrėti sveikatinimo veiklą, kontroliuoti sveikatos priežiūros ir vaistų kokybę [...]“[34] ir tai buvo ypatingos reikšmės valstybės reguliavimo preliudija į saugių ir veiksmingų vaistinių preparatų užtikrinimą.

1991 metais buvo priimtas LR Farmacinės veiklos įstatymas[35], kuris apibrėžė vaistinės medžiagos ir vaistų sąvokas bei atkreipė dėmesį į vaistinių preparatų kokybei keliamus reikalavimus. 1994 m. buvo išleistas LR Sveikatos sistemos įstatymas[36], kuris 1995 m. įkūrė Lietuvos medicinos etikos komitetą (dabar – Bioetikos komitetas), kurio viena iš funkcijų – išduoti leidimus biomedicininiams tyrimams ir pritarimus atlikti vaistinių preparatų klinikinius tyrimus. Jau 1996 m. buvo išleistas LR Vaistų įstatymas, kurio 11 str. nustatė klinikinius tiriamojo vaisto tyrinėjimų ypatumus[37]. Tačiau vienas svarbiausių nacionalinių teisės aktų vaistinių preparatų tyrimų reguliavimo prasme buvo 1998 m. LR Sveikatos apsaugos ministerijos įsakymu Nr. 320 priimtos „Geros klinikinės praktikos taisyklės“[38], kuriose nurodyta, jog tyrinėtojo brošiūroje turi būti nurodyti neklinikiniai tyrinėjimai, įskaitant neklinikinę farmakologiją, farmakokinetiką ir preparato metabolizmą gyvūnų organizme, toksikologiją bei preparato saugumas ir veiksmingumas.

Lietuvai 2004 m. įstojus į ES, ir tais pačiais metais priėmus LR Konstitucijos papildymo Konstituciniu aktu „Dėl LR narystės ES“ ir LR Konstitucijos 150 straipsnio papildymo įstatymą Nr. IX-2343, ES teisės normos buvo priimtos kaip Lietuvos teisinės sistemos dalis, tuo pačiu daugelis teisės aktų, reguliuojančių vaistų kūrimo procesą bei inspektavimą taip pat buvo priimtos kaip LR teisinės bazės dalis. Kai kurie ES teisės aktai yra taikomi tiesiogiai, o kai kurie yra

[31] Arūnas Savickas, Vilma Gudienė, Aurima Stankūnienė „Lietuvos vaistininkų draugijos veiklos kryptys 1922-1940 metais“, *Medicina* 39, 2 (2003): 168.
[32] *Farmacijos įstatymai* (Kaunas: AB „GerMupo“, 1940), 2.
[33] Lietuvos Respublikos Konstitucija, Lietuvos Respublikos piliečių priimta 1992 m. spalio 25 d. referendume (su pakeitimais ir papildymais), *Valstybės žinios* 33-1014 (1992), http://www3.lrs.lt/home/Konstitucija/Konstitucija.htm
[34] „Lietuvos Respublikos Konstitucinio Teismo 2013 m. gegužės 16 d. nutarimas byloje Nr. 47/2009-131/2010 „Dėl Lietuvos Respublikos valstybinio socialinio draudimo įstatymo, Lietuvos Respublikos sveikatos draudimo įstatymo, Lietuvos Respublikos ligos ir motinystės socialinio draudimo įstatymo ir jo pakeitimo įstatymo kai kurių nuostatų atitikties Lietuvos Respublikos Konstitucijai“, *Valstybės žinios* 52 (2013), http://www.lrkt.lt/lt/teismo-aktai/paieska/135/ta87/content
[35] „Lietuvos Respublikos farmacinės veiklos įstatymas“, *Valstybės žinios* 6-161 (1991), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.5DE7219AB40C
[36] „Lietuvos Respublikos sveikatos sistemos įstatymas“, *Valstybės žinios* 63-1231 (1994), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.E2B2957B9182
[37] „Lietuvos Respublikos vaistų įstatymas“, *Valstybės žinios* 116-2701 (1996), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.DED6F61055E5
[38] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 1998 m. birželio 12 d. įsakymas Nr. 320 dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“, *Valstybės žinios* 57-1608 (1998), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.EF5F8A32B830/WkRbILGNxF

implimentuoti į LR įstatymus ar poįstatyminius teisės aktus, todėl sudaro itin platų reguliavimo spektrą. Nepaisant to, jog vaistinių preparatų patekimas į rinką yra dinamiškas procesas reikalaujantis nuolatinio teisės aktų peržiūrėjimo ir tobulinimo, reikšminga apžvelgti vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimo ypatumus tiek nacionaliniu, tiek tarptautiniu mastu.

Anksčiau, vaistiniai preparatai buvo gaminami individualiai kiekvienam pacientui, todėl susirūpinimas dėl vaistų veiksmingumo ir saugumo kilo gana vėlai vykstant industrializacijos procesui. Laikui bėgant kilo būtinybė nustatyti vaistinių preparatų patekimo į rinką mechanizmus, siekiant, jog vaistiniais preparatais nebūtų prekiaujama be kompetetingos institucijos išduoto leidimo. Įkūrus EVA Europos valstybėms buvo pasiūlyti du vaistinių preparatų į rinką patekimo būdai: centralizuotas ir abipusio pripažinimo, kurie padėjo vystytis tarptautiniam dialogui dėl vaistinių preparatų saugumo žmonėms užtikrinimo. Tuomet, TDT padėjo pamatus tarptautinių normų harmonizavimui ir skatindama reguliavimo institucijų ir farmacijos pramonės atstovų bendradarbiavimą pradėjo leisti rekomendacines tarptautines gaires, kurios įtvirtino pagrindinius vaistinių preparatų vystymo principus bei metodus, neatsiejant jų nuo tobulinimo. Atsižvelgiant į tai, jog 2004 m. įstojus į ES Lietuva nustatytus EVA tarptautinius standartus priėmė kaip savo teisinės sistemos dalį, vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimo klausimai yra aktualūs ne tik tarptautiniu mastu, tačiau ir Lietuvoje.

1.2. Vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų samprata

Siekiant tinkamai išanalizuoti vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų sampratą derėtų vaistinių preparatų ir ikiklinikinių tyrimų sąvokas aptarti atskirai.

Vaistiniai preparatai plačiąja prasme yra tam tikri junginiai, kurie skirti gydyti[39] arba kitaip tariant, tai yra bet kokia medžiaga, kuri savo cheminiu poveikiu keičia biologinę funkciją[40]. Vaistai arba kitaip, vaistiniai preparatai, nėra įprasta vartojimo prekė, todėl yra reguliuojami specialiais teisės aktais.

Pirmą kartą ES teisės sistemoje vaistinių preparatų samprata buvo įtvirtinta Direktyvoje 65/65/EEB, kurioje buvo nustatyta, jog vaistai – tai „bet kokia medžiaga arba medžiagų darinys, teikiami žmonių gydymui arba ligų prevencijai“ arba „bet kokia medžiaga ar medžiagų darinys, kuris gali būti skiriamos žmogui siekiant atlikti medicininę diagnostiką arba atkurti, koreguoti ar pakeisti žmogaus fiziologines funkcijas“[41]. Su minėtos direktyvos atsiradimu galima susieti ir vaistinių preparatų saugumo tyrimų atlikimo įtvirtinimą. Direktyvoje 65/65/EEB minima, kad kompetetingai institucijai, pateikiant paraišką dėl vaistų patentinio patvirtinimo, kartu pateikiami

[39] Algirdas Šačkus, *supra* note, 9:10.
[40] Bertram G. Katzung, *supra* note, 3:2.
[41] „Europos Tarybos 1965 m. sausio 26 d. Direktyva 65/65/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų suderinimo“, *supra* note, 21.

gamintojo vaisto patikrinimui naudoti metodai (vaisto sudedamųjų dalių ir galutinės vaistinės medžiagos analizė, testai ir specialūs tyrimai, kaip pvz. sterilumo testai, stabilumo bandymai, toksiškumo tyrimai ir kt.), fizikiniai – cheminiai rezultatai arba mikrobiologiniai tyrimai, įskaitant farmakologinius ir toksikologinius tyrimus, klinikinius tyrimus ir kt.[42] Tačiau laikui bėgant Direktyva 65/65/EEB buvo keičiama dėl to vaistinių preparatų sąvoka su laiku keitėsi.

Lietuvos teisės sistemoje pirmą kartą vaistinės medžiagos bei vaisto sąvokos buvo apibrėžtos 1991 m. išleistame LR Farmacinės veiklos įstatyme, kuriame buvo nurodyta, jog „vaistinės medžiagos – tai medžiagos, kurios veikia žmogaus ar gyvūno organizme vykstančius procesus ir įvairia vaistine forma yra vartojamos žmonių ar gyvūnų gydymui, ligų diagnostikai ir profilaktikai“, o „vaistai – vartoti paruoštos vaistinės medžiagos“[43]. Tačiau šie apibrėžimai nebuvo itin tikslūs, todėl laikams keičiantis ir atsižvelgiant į tarptautines vaistinių preparatų reguliavimo gaires, buvo varijuojami.

Šiuo metu vaistinio preparato sąvoka apibrėžiama LR Farmacijos įstatyme, kaip „vaistinė medžiaga arba jų derinys, pagaminti ir teikiami vartoti, kadangi atitinka bent vieną šių kriterijų:

1) pasižymi savybėmis, dėl kurių tinka žmogaus ligoms gydyti arba jų profilaktikai;

2) dėl farmakologinio, imuninio ar metabolinio poveikio gali būti vartojamas ar skiriamas atkurti, koreguoti ar modifikuoti žmogaus fiziologines funkcijas arba diagnozuoti žmogaus ligas.“.[44] Ši vaistinio preparato sąvoka implimentuota į Lietuvos Respublikos teisės aktus iš 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos Direktyvos 2001/83/EB „dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus.“[45]. Termino „vaistinė medžiaga“ sąvoka detaliau išaiškinama LR Farmacijos įstatymo 2 str. 52 d.: tai „bet kuri medžiaga, kurios kilmė gali būti: žmogaus, pvz.: žmogaus kraujas ir žmogaus kraujo produktai; gyvūninė, pvz.: mikroorganizmai, gyvūnai, organų dalys, gyvūnų išskyros, toksinai, ištraukos, kraujo produktai; augalinė, pvz.: mikroorganizmai, augalai, jų dalys, augalų išskyros, ištraukos; cheminė, pvz.: elementai, natūralios cheminės medžiagos ir cheminiai produktai, gauti cheminės sandaros keitimo ar sintezės būdu.“[46] Mokslinėje literatūroje galima aptikti šiek tiek kitokį vaistinių preparatų klasifikavimą pagal kilmę, t. y. vaistai gali būti skirstomi į: natūralius produktus išskirtus iš įvairių ekstraktų (augalinės ir gyvūninės kilmės), mikroorganizmų (kaip pvz. penicilinas), jūros gyvūnų; sintetinius, kurie susintetinti laboratorijose ir gamyklose; bei kombinuotus, kai pagrindinis vaisto molekulės

[42] „Europos Tarybos 1965 m. sausio 26 d. Direktyva 65/65/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų suderinimo“, *supra* note, 21.
[43] „Lietuvos Respublikos farmacinės veiklos įstatymas“, *supra* note, 35.
[44] „Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas“, *Valstybės žinios* Nr. 78-3056, (2006), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.FF33B3BF23DD/wBMKceajoB
[45] „Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. Direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus“, Europos Sąjungos oficialus leidinys, *OJ L 311,* (2001), http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=celex:32001L0083
[46] *Ibid.*

fragmentas imamas iš gamtos, o vėliau vykdant cheminius arba biotechnologinius procesus jo struktūra yra modifikuojama[47].

Vaistiniai preparatai taip pat gali būti skirstomi pagal vaistinių preparatų patekimą į rinką: patentiniai ir generiniai vaistiniai preparatai. Direktyvoje 2001/83/EB nurodyta, kad patentuoti vaistai – tai „[...] į rinką pateikti gatavi vaistai, turintys specialų pavadinimą ir specialiai supakuoti.“[48], o LR Farmacijos įstatymo 2 str. 17 p. numatyta, jog „Generinis vaistinis preparatas – vaistinis preparatas, kurio veikliųjų medžiagų kokybinė ir kiekybinė sudėtis bei farmacinė forma yra kaip referencinio vaistinio preparato ir kurio bioekvivalentiškumas referenciniam vaistiniam preparatui buvo įrodytas atitinkamais biologinio įsisavinamumo tyrimais“[49].

Pagal vartojimo trukmę, vaistiniai preparatai gali būti skirstomi į: skirtus vartoti ribotą laiką arba, esant chroniškiems susirgimams skirtus vartoti nuolat.“[50]. Į šią klasifikaciją reikėtų atkreipti dėmesį, kadangi vaisto vystymo procese atliekant vaistinių preparatų tyrimus, atsižvelgiant į ligos specifiškumą, ikiklinikinių tyrimų reguliavimas gali šiek tiek skirtis.

Vaistinis preparatas nuo kitų panašių produktų skiriasi tuo, jog turi farmakologinį, imuninį ar metabolinį poveikį. LR teisės sistemoje nėra nurodyti šių trijų sąvokų apibrėžimai, tačiau farmakologinį, imuninį ir metabolinį poveikį apibrėžia Europos Komisijos medicinos priemonių gairės, „skirtose ribiniams produktams, vaistams – nešėjams ir medicinos prietaisams, kurių sudėtyje kaip sudedamoji dalis yra vaistai arba pagalbinis žmogaus kraujo preparatas“[51]. Minėtose gairėse imuninis poveikis pateikiamas kaip specifinė imuninė reakcija veikiant vaistui, kai ląstelės stimuliuojamos arba mobilizuojamos organizmo viduje arba išorėje; metabolinis poveikis – reakcija, kai pasikeičia normalios organizmo funkcijos, sustojus, pradėjus veikti arba pasikeitus normaliems cheminiams organizmo procesams; farmakologinis poveikis suprantamas kaip atitinkamos medžiagos molekulių ir ląstelės sudedamųjų dalių, paprastai receptoriaus sąveika, dėl ko atsiranda tiesioginis atsakas arba blokuojamas atsakas į kitą agentą[52].

Farmakologinio poveikio sąvoką išsamiau buvo išaiškinta Teisingumo Teismo 2012 m. rugsėjo 6 d. byloje Nr. C-308/11 (Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH prieš Sunstar Deutschland GmbH, buvusi John O. Butler GmbH*)*, kurioje Europos Teisingumo Teismas pasisakė, jog medžiaga turi „farmakologinį poveikį“, pagal Direktyvą 2001/83/EB, jeigu tarp medžiagą „[...] sudarančių molekulių ir šią medžiagą vartojančio asmens organizme esančių

[47] Algirdas Šačkus, *supra* note, 9:10.
[48] „Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. Direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus“, *supra* note, 45.
[49] „Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas“, *supra* note, 44.
[50] Algirdas Šačkus, op. cit., 11.
[51] „European Commission DG Enterprise and Industry Directorate F, Unit F3. Guidalines relating to the application of: the Council Directive 90/385/EEC on active implantable medical devices the Council Directive 93/42/EEC on Medical Devices. Medical device: Guidance document – Borderline products, drug – delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative“, (2010).
[52] *Ibid.*

ląstelių yra tarpusavio sąveika [...]“[53]. Farmakologinis poveikis pasireiškia, kai medžiaga, kurios molekulės sąveikauja su žmogaus ląstelėmis arba „[...] su kitomis ją vartojančio asmens organizme esančiomis ląstelėmis, pavyzdžiui, bakterijų, virusų arba parazitų ląstelėmis, gali atkurti, pakoreguoti ar pakeisti žmogaus fiziologines funkcijas.“[54]. Atkreiptinas dėmesys į tai, jog sąvokos „imuninis“, „metabolinis“ bei „farmakologinis“ poveikis vartojamos LR teisės aktuose, įskaitant LR Biomedicininių tyrimų etikos įstatymą, LR Farmacijos įstatymą, GLP taisykles, tačiau tikslų apibrėžimą pavyko aptikti tik Europos Komisijos medicinos priemonių gairės bei Europos Teisingumo Teismo jurisprundencijoje. Atsižvelgiant į tai, jog sąvokos imuninis, metabolinis ir farmakologinis poveikis yra plačiai naudojamos LR teisės sistemoje būtų tikslinga įtvirtinti šių sąvokų apibrėžtis nacionalinių teisės aktų lygmenyje.

Apibendrinant tai kas išdėstyta, teigtina, kad vaistiniais preparatais galima laikyti medžiagas, kurios savo cheminiu poveikiu keičia žmogaus biologines funkcijas, o tai reiškia, jog vaistiniai preparatai gali potencialiai kelti pavojų žmogaus sveikatai ir gyvybei. LR Konstitucinis Teismas yra išaiškinęs, jog „Žmogaus ir visuomenės sveikata yra viena svarbiausių visuomenės vertybių“ ir „žmonių sveikatos apsauga yra konstituciškai svarbus tikslas, viešasis interesas, o rūpinimasis žmonių sveikata – tai valstybės funkcija“[55], todėl galima teigti, kad valstybė privalo užtikrinti, jog į rinką pateiks tik visapusiškai patikrinti ir saugūs vaistiniai preparatai.

Siekiant išanalizuoti ikiklinikinių tyrimų sampratą pirmiausia derėtų išsiaiškinti vaistinių preparatų vystymo procesą. Dabartinė technokratinė civilizacija yra suformavusi visą vaistų kūrimo ir vystymo procesą. Iš esmės vaisto vystymas yra logiška ir laipsniško pobūdžio procedūra, pagal kurią informacija iš ankstyvųjų tyrimų yra naudojama siekiant pagrįsti ir planuoti platesnes, labiau apibrėžtas studijas.[56] Per visą vaisto vystymo procesą lydi kokybės kontrolės užtikrinimo priemonių sistema, kuri apima Gerą gamybos praktiką (GGP), Gerą laboratorinę praktiką (GLP), Gerą klinikinę praktiką (GKP) bei Gerą platinimo praktiką (GPP).

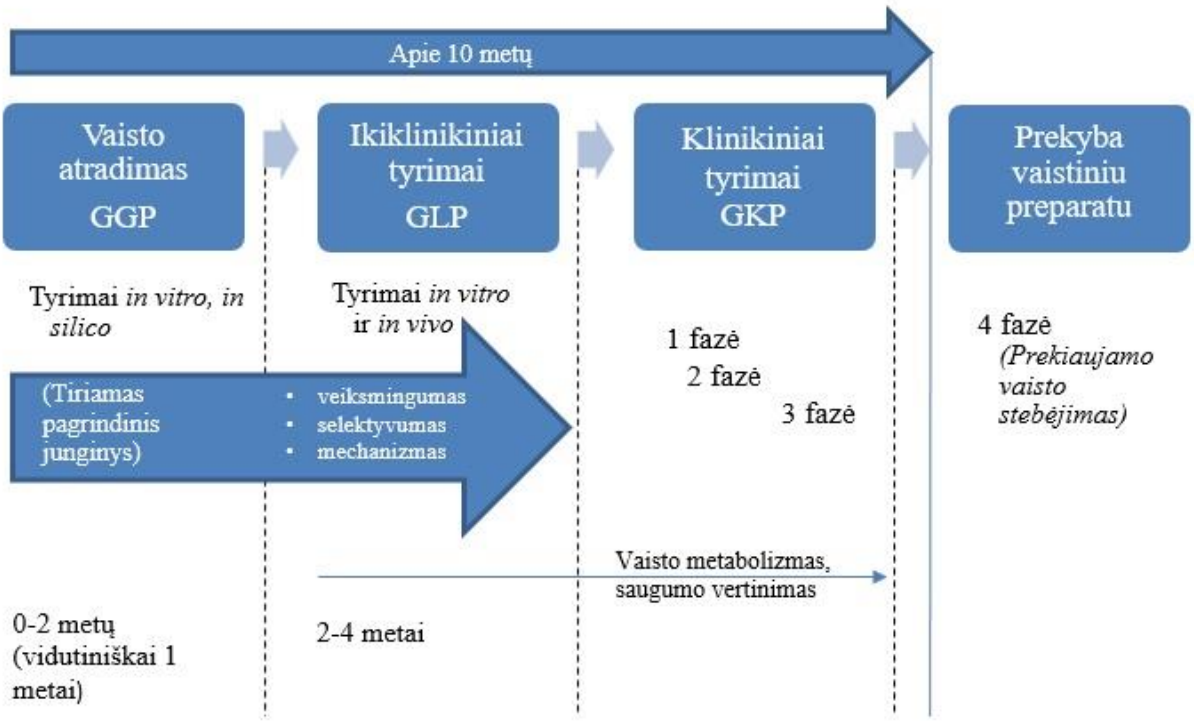
[53] „Teisingumo Teismo 2012 m. rugsėjo 6 d. sprendimas byloje Nr. C-308/11 Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH prieš Sunstar Deutschland GmbH, buvusi John O. Butler GmbH“, Oberlandesgericht Frankfurt am Main: Vokietija**,** http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX%3A62011CJ0308

[54] *Ibid*.

[55] „Lietuvos Respublikos Konstitucinio Teismo 2013 m. gegužės 16 d. nutarimas byloje Nr. 47/2009-131/2010 „Dėl Lietuvos Respublikos valstybinio socialinio draudimo įstatymo, Lietuvos Respublikos sveikatos draudimo įstatymo, Lietuvos Respublikos ligos ir motinystės socialinio draudimo įstatymo ir jo pakeitimo įstatymo kai kurių nuostatų atitikties Lietuvos Respublikos Konstitucijai“, *supra* note, 34.

[56] European Medicines Agency, ICH Topic E 8 Note for Guidance on General for Clinical trals, CPMP/ICH/291/95, (1998) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001255.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4

Lentelė. *Vaistinio preparato vystymo procesas*[57]



Kaip matyti iš Lentelės, vaistų kūrimo procesas yra suskirstytas į keturis etapus: vaisto atradimo, ikiklinikinių tyrimų, klinikinių tyrimų bei poregistracinį vaistinių preparatų stebėjimą, kai vaistinis preparatas jau yra prekyboje. Šis klasikinis vaistinių preparatų vystymo proceso skirstymas į etapus nėra visiškai tikslus, kadangi TDT gairėse nurodoma, jog ikiklinikiniai tyrimai gali persidengti su klinikiniais tyrimais taip juos papildant arba gali būti atliekami siekiant surinkti papildomai duomenų apie vaistinį preparatą, tačiau šis skirstymas padeda suprasti ikiklinikinių tyrimų vietą ir svarbą vaistinio preparato vystymo procese.

Šiame magistro darbe daugiausia analizuojami vastiniai preparatai, kurių veiklioji medžiaga yra sintetinė, o ne natūralios gamtinės kilmės, nes dažniausiai vaistai yra atrasti susintetinus tam tikras medžiagas[58], todėl pirmasis vaisto kūrimo etapas yra atrasti arba susintetinti naujo vaisto molekulę (kaip pateikta Lentelėje) bei susieti šią molekulę su atitinkamu biologiniu taikiniu[59]. Pradinėje vaisto kūrimo stadijoje gali būti susintetinti tūkstančiai junginių ir išbandyti šimtai tūkstančių iš egzistuojančių junginių rinkinių, kol galiausiai patvirtinama, jog naujas vaistas potencialiai gali turėti terapinių savybių. Kai atrandamas naujo vaisto pirmtakas, jis turi būti

[57] Bertram G. Katzung, *supra* note, 3:64.
[58] Algirdas Šačkus, *supra* note, 9:114.
[59] Bertram G. Katzung, op. cit. 63.

modifikuotas, jog būtų pateikti reikiami junginio parametrai.[60] Vaistinis preparatas pasižymi tam tikromis farmakologinėmis, metabolinėmis ir imuninėmis savybėmis, kurios turi būti ištiriamos ikiklinikinių tyrimų metu.

Siekiant kuo sėkmingiau kurti vaistus, jau ankstyvose tyrimuose būtina nustatyti tiriamojo vaisto charakteristikas. Ikiklinikinių tyrimų metu yra atliekama be galo daug *in vitro* ir *in vivo* tyrimų, yra tiriamas vaisto veikimo mechanizmas (APMP), nustatinėjama pirminė dozė žmonėms, tiriamas vaisto selektyvumas ir veiksmingumas. Naujų vaistinių preparatų ikiklinikiniai tyrimai vidutiniškai užtrunka nuo 2 iki 4 metų, tačiau, kai kuriais atvejais gali užtrukti ilgiau, arba gali būti kartojami.

Atsižvelgiant į tai kas išdėstyta, galima teigti, jog ikiklinikiniai tyrimai yra vienas iš vaistinių preparatų vystymo proceso etapų, kuomet yra atliekama eilė bandymų siekiant nustatyti vaisto veikimo mechanizmą bei išsiaiškinti ar cheminis junginys potencialiai gali turėti terapinį poveikį. Ikiklinikinių tyrimų metu yra reikalaujama laikytis GLP principų bei nustatytų metodologinių reikalavimų.

LR Sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymu Nr. V-435 „dėl pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimų ir leidimų atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos apraše“ (toliau – SAM įsakymas Nr. V-435) įtvirtinta, kad siekiant gauti leidimą atlikti klininį tyrimą užsakovas VVKT kartu su visais reikiamais dokumentais privalo pateikti taip pat vaistinio preparato tyrimo protokolą su visomis pataisomis, tyrėjo brošiūrą bei tiriamojo vaistinio preparato dokumentų rinkinį, kuriuose būtų aptarti taip pat neklinikinių saugumo tyrimų duomenys[61]. Europos Parlamento ir Tarybos Reglamente (ES) Nr. 536/2014 „dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB“ (toliau – Reglamentas Nr. 536/2014) nurodyta, kad tiriamojo vaistinio preparato dokumentų rinkinyje taip pat turi būti pateiktos visų vartojamų tiriamųjų vaistų neklinikinių farmakologinių ir toksikologinių duomenų santraukos[62]. LR Farmacijos įstatymo 11 str. 4 d. nurodyta, kad „Kartu su paraiška (*registruoti vaistinio preparato teikimą*), be kitų sveikatos apsaugos ministro nustatytų dokumentų ir informacijos, turi būti pateikti farmacinių (fizikinių – cheminių, biologinių ar mikrobiologinių), ikiklinikinių (toksikologinių ir farmakologinių) [...] tyrimų rezultatai“[63]. LR Sveikatos apsaugos ministro įsakyme Nr. V-596 „Dėl vaistinių preparatų registravimo taisyklių, supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų

[60] Algirdas Šačkus, *supra* note, 9:114.
[61] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr. V-435 dėl pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimų ir leidimų atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašas“, *Valstybės žinios* 62, 2292 (2006), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.E90706044869/goeEBCNfWi
[62] „Europos Parlamento ir Tarybos 2014 m. balandžio 16 d. Reglamentas (ES) Nr. 536/2014 dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB“, *OJ L 158*, (2014) http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536
[63] „Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas“, *supra* note, 44.

registravimo procedūros aprašo, specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – SAM įsakymas Nr. V-596) nurodyta, jog asmuo, norėdamas registruoti vaistinį preparatą, kartu su paraiška ir kitais dokumentais turi pateikti farmacinių (fizikinių – cheminių, biologinių ar mikrobiologinių), ikiklinikinių (toksikologinių ir farmakologinių) tyrimų rezultatus bei ekspertų paruoštą ikiklinikinę apžvalgą ir santrauką[64]. Tai reiškia, jog tam tikra kompetetinga institucija, svarstydama dėl leidimo ar liudijimo klinikiniams tyrimams su žmonėmis išdavimo klausimą arba vaisto registracijos klausimą privalo atsižvelgti į surinktus ikiklinikinius duomenis ir apsvarstyti galimą potencialų pavojų žmonėms. Tačiau kas tie ikiklinikiniai vaistinių preparatų tyrimai?

LR Sveikatos apsaugos ministerijos įsakymo Nr. 320 „Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“ 1.14 p. nurodyta, jog neklinikinis bandymas – tai „biomedicinos tyrinėjimai, atliekami ne su žmonėmis“[65], o LR Sveikatos apsaugos ministro, aplinkos ministro ir žemės ūkio ministro įsakyme Nr. 612/564/411 „dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“ 16 punkte apibrėžta, jog „Neklinikinis sveikatos ir aplinkos saugumo tyrinėjimas [...] – tai eksperimentas arba grupė eksperimentų, kurių metu objektas yra tiriamas laboratorinėmis sąlygomis arba natūralioje aplinkoje, siekiant gauti duomenis apie tiriamojo objekto savybes ir/arba jo saugumą, kuriuos numatoma pateikti atitinkamoms valdymo institucijoms.“[66]. Tačiau teisės aktų leidėjas konkrečiai naudojamos „ikiklinikinio tyrimo“ sąvokos nepateikia.

[64] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“ su paskutiniais pakeitimais, kurie padaryti priėmus „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymą Nr. V-439 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymo Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“, *TAR* 6528, (2017), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/7f331b40240d11e78397ae072f58c508

[65] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 1998 m. birželio 12 d. įsakymas Nr. 320 Dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“, Valstybės žinios 57-1608, (1998), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.EF5F8A32B830/WkRbILGNxF

[66] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.

SAM įsakyme Nr. V-596 bei TDT Bendrojo techninio dokumento formoje[67] nurodoma, jog pateikiant dokumentus vaistinio preparato registracijai, į 4 modulio dokumentų sąrašą įeina ikiklinikinių tyrimų protokolai, kuriuos sudaro be kitų dokumentų taip pat:

1. Farmakologija: pirminė bei antrinė farmakodinamika, saugumo farmakologija, farmakodinaminės sąveikos;
2. Farmakokinetika: absorbacija, pasiskirstymas, metabolizmas ir pašalinimas iš organizmo (APMP), farmakokinetinės sąveikos bei analizės metodai ir validacija;
3. Toksikologija: vienos ir kartotinių dozių toksiškumas, *in vitro* bei *in vivo* genotoksiškumas, taip pat kancerogeniškumas (patikrintas ilgalaikiais, trumpalaikiais arba vidutinė trukmės tyrimais);
4. Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi: poveikis vaisingumui ir ankstyvajam embriono vystymuisi, poveikis embriono ir vaisiaus vystymuisi, poveikis priešgimdyminiam ir pogimdyminiam vystymuisi, palikuonims (jaunikliams) duodamo vaisto poveikio įvertinimas;
5. Vietinis toleravimas;
6. Kiti toksiškumo tyrimai: antigeniškumas, imunotoksiškumo, potencialios priklausomybės, metabolitų, priemaišų ir kiti tyrimai pagal poreikį.

Atsižvelgiant į tai, kad išvardinti duomenys turėtų būti surinkti ikiklinikinių tyrimų metu įrodant vaisto saugumą galima teigti, jog tai apima ikiklinikinių tyrimų sąvoką, tačiau duomenų rinkimui yra pasitelkiami patys įvairiausi metodai nuo kompiuterinių stimuliacijų (*in silico*), bandymų mėgintuvėlyje (*in vitro*) iki bandymų su gyvais organizmais – gyvūnais (*in vivo*). Taip pat reikėtų atsižvelgti į tai, jog šiuolaikinės technologijos ypač sparčiai vystosi ir atsiranda įvairiausių kombinuotų variacijų, kuriomis galima pasinaudoti atliekant tyrimus, todėl vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų sąvokos apibrėžtis tampa vis labiau dinamiška.

Pabrėžtina, jog priimtuose tarptautiniuose ir nacionaliniuose teisės aktuose bei mokslinėje literatūroje yra vartojamos dvi tapačios „ikiklinikinių“ (angl. preclinical) ir „neklinikinių“ (angl. nonclinical) vaistinių preparatų tyrimų sąvokos, todėl iškyla racionalus klausimas kurią iš jų vartoti yra tikslinga ir kaip išvengti painiavos. Išanalizavus senesnės leidybos teisės aktus bei literatūrą paaiškėjo, jog nuo devinto dešimtmečio pradėjus reguliuoti vaistinių preparatų patekimo į rinką procesą buvo nubraižyta vaistinio preparato vystymo schema, kuri pateikta Lentelėje, ir kuri iliustruoja preliminarią vaistinio preparato vystymo eigą. Tuomet priedėlis „iki-“ reiškė dar prieš klinikinius tyrimus su žmonėmis atliekamus tyrimus. Tačiau, atsirandant vis naujesnių

[67] European Medicines Agency, ICH Topic M 4 S Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Safety. CPMP/ICH/2887/99, (2003)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001311.jsp&mid=WC0b01ac0580029592

vaistinių preparatų gamybos technologijų bei plėtojant reguliavimo sistemą, vaistinių preparatų vystymo procesas ir tyrimų eiga tapo ne taip aiškiai išsidėsčiusi, kadangi kai kurie tyrimai pradėjo persidengti tarpusavyje arba papildyti vienas kitą[68],[69]. Todėl, atsižvelgiant į tai, kad vaistinių preparatų ikiklinikiniai tyrimai gali būti atliekami paraleliai klinikinių tyrimų su žmonėmis metu[70], vartoti priedėlį „iki-“ nėra tikslinga.

„Ikiklinikinių tyrimų“ sąvoka LR teisės sistemoje yra vartojama LR Farmacijos įstatyme, LR Biomedicininių tyrimų etikos įstatyme, SAM įsakymuose Nr. 435 bei Nr. V-596; „neklinikinių tyrimų“ sąvoka vartojama LR Sveikatos apsaugos ministro, aplinkos ministro ir žemės ūkio ministro įsakyme Nr. 612/564/411 „dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, LR Sveikatos apsaugos ministerijos įsakyme Nr. 320 „Dėl Geros klinikinės praktikos taisyklių“ ir kituose, su vaistinių preparatų tyrimais susijusiuose teisės aktuose.

Atsižvelgiant į tai kas išdėstyta, terminas „ikiklinikiniai vaistinių preparatų tyrimai“ gali būti klaidingas, kadangi minėti tyrimai atliekami nebūtinai iki klinikinių tyrimų su žmonėmis, todėl, teisinėje bazėje siekiant mažesnės painiavos ir tikslingumo, reikėtų vartoti terminą „neklinikiniai vaistinių preparatų tyrimai“.

Apibendrinant tai kas išdėstyta galima teigti, jog vaistinių preparatų ikiklinikiniai (neklinikiniai) tyrimai yra vaisto vystymo proceso etapas, kuomet tyrimai yra atliekami ne su žmonėmis ir pasitelkiant tam tikras mokslo sritis (farmakologiją, farmakokinetiką ir toksikologiją) yra vykdomi siekiant nustatyti vaisto potencialias gydomąsias savybes bei galimą potencialią žalą organizmui su tikslu visus duomenis pateikti kompetetingoms institucijoms dėl leidimo klinikiniams tyrimams su žmonėmis arba vaisto registracijos gavimo.

1.3. Tarptautinių organizacijų įtaka nustatant vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisinį reguliavimą Lietuvoje

Lietuva yra įstojusi į ES, kuri savo ruožtu teisės sistemą koreguoja siekdama tarptautinio valstybių bendradarbiavimo bei inovacijų plėtros, todėl LR teisinei bazei yra reikšmingi tarptautinių organizacijų priimami sprendimai bei reguliaciniai teisės aktai. Šiame poskyryje nagrinėjami tarptautinių organizacijų priimami teisės aktai, kurie turi įtakos vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisiniam reguliavimui Lietuvoje.

[68] European Medicines Agency, ICH guideline M3(R2) on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals, EMA/CPMP/ICH/286/1995, (2009). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000960.jsp&mid=WC0b01ac0580029570

[69] *Handbook: non-clinical safety testing* (Geneva: World Health Organization, TDR, 2004), 14. http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/handbook-non-clinical-safety-testing/en/

[70] *Ibid.*

1.3.1. Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos standartizacijos normų implimentavimas nacionalinėje teisėje

Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacija (angl. Organisation for Economic Cooperation and Development (EOCD)) buvo įkurta 1961 m., kai JAV ir Kanada prisijungė prie Europos ekonominio bendradarbiavimo organizacijos.[71] EBPO pagrindinis tikslas yra skatinti tokią politiką, kuri pagerintų žmonių ekonominę bei socialinę gerovę visame pasaulyje ir bendradarbiaujant kartu su valstybių vyriausybėmis skatinti ekonominius, socialinius ir aplinkos pokyčius[72]. EBPO yra nustačiusi tarptautinius standartus įvairiems veiklos profiliams, pradedant makroekonomika, švietimu, technologijomis bei inovacijomis, baigiant cheminių medžiagų saugos reikalavimais. EBPO reikalauja, jog valstybės narės savo teisinę bazę suderintų su EBPO nustatytomis normomis.

Lietuva 1996 m. EBPO pateikė prašymą tapti šios organizacijos nare, tačiau tik 2015 m. EBPO Taryba nusprendė pakviesti Lietuvą pradėti stojimo procesą[73]. Nepaisant to, jog šiuo metu Lietuva stengiasi suderinti savo teisės sistemą su EBPO pateiktomis rekomendacijomis, kai kurie teisės aktai, atitinkantys EBPO normas yra priimti gerokai anksčiau.

EBPO glaudžiai bendradarbiauja su ES, todėl kai kurie ES teisės aktai yra parengti atsižvelgiant į EBPO siūlomus tarptautinius standartus. Europos Taryba, priimdama Direktyvas 87/18/EEC ir 88/320/EEC įteisino EBPO priimtas Geros laboratorinės praktikos (GLP) taisykles ES valstybėse narėse[74]. Lietuva, kaip siekianti ES narės statuso bei tarptautinio pripažinimo tyrimų srityje, 1999 m. priėmė LR Sveikatos apsaugos ministro įsakymu patvirtintas „Geros laboratorinės praktikos taisykles“, kurios buvo parengtos vadovaujantis būtent ES ir EBPO normomis[75]. Atsižvelgiant į tai, jog visi vaistinių preparatų ikiklinikiniai tyrimai turi būti atliekami vadovaujantis GLP taisyklėmis, priimtas įsakymas padarė svarbų žingsnį Lietuvos mokslininkų atliekamų tyrimų pripažinimui tarptautiniu mastu ir atvėrė plėtros galimybes.

Apibendrinant galima teigti, jog EBPO priimti standartai daro įtaką Lietuvos nacionalinei teisei per ES teisės normoms ir tiesiogiai Lietuvos teisės sistemai jau gan ilgą laiko tarpą. Įstojus į EBPO, tarptautiniu mastu Lietuva bus pripažįstama kaip besilaikanti aukščiausių globalių standartų, o tai gali pritraukti daugiau užsienio investitorių, kuriems bus aktualūs vaistinių

[71] Lietuvos Respublikos užsienio reikalų ministerija, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., https://www.urm.lt/default/lt/ekonomine-diplomatija/lietuva-tarptautinese-ekonominese-organizacijose/ebpo
[72] Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacija (EBPO), žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., http://www.oecd.org/about/
[73] Lietuvos Respublikos užsienio reikalų ministerija, op. cit.
[74] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1999 m. balandžio 12 d. įsakymas Nr. 155 „Dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) taisyklių neklinikinių (eksperimentinių) laboratorijų tyrimams“. *Valstybės žinios* 35, 1053 (1999), https://e-tar.lt/acc/legalAct.html?documentId=TAR.EBC6903177DF&lang=lt
[75] *Ibid.*

preparatų ikiklinikiniai tyrimai, todėl Lietuvos teisinė sistema ateityje turi išlaikyti novatorišką bei dinamišką požiūrį.

1.3.2. Tarptautinės tarybos dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo (TDT) gairių reikšmė Lietuvos teisės sistemai

Nuo pat įkūrimo, 1990 m., TDT siekė užtikrinti, kad vaistų kūrimo procese būtų naudojami efektyviausius ištekliai ir būtų registruojami tik saugūs, veiksmingi bei aukščiausios kokybės vaistiniai preparatai. TDT savo veikloje suvienijo Europos Komisiją, MVV, Vaistinių preparatų ir medicinos prietaisų agentūrą (angl. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (MHLW/PMDA)), Europos farmacijos ir pramonės ir asociacijų federaciją (angl. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)), Amerikos vaistų tyrimų ir gamintojų grupę (angl. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)), Biotechnologijų inovacijų organizaciją (Biotechnology Innovation Organization (BIO)) ir kitas tarptautines organizacijas, jog būtų pasiektas susitarimas dėl vaistų registracijai taikomų vienodų standartų[76]. Siekiant užtikrinti stabilesnę veiklos struktūrą, po 25 metų sėkmingos normų derinimo programos, 2015 m. TDT įsteigė tarptautinę asociaciją, kurios tikslas sutelkti farmacijos reguliavimo derinimo veiklą vienoje vietoje tam, jog vaistinių preparatų reguliavimo institucijos ir pramonės organizacijos galėtų aktyviai dalyvauti standartizacijos procese[77].

2017 m. kovo 31 d. TDT patvirtino asociacijos įstatus, kuriuose iškeliami uždaviniai ir tikslai: (1) teikti rekomendacijas kaip geriau suderinti vaistinių preparatų technines gaires, reikalavimus bei registraciją; (2) išlaikyti reguliavimo institucijų ir farmacijos pramonės konstruktyvų dialogą moksliniais klausimais dėl vaistinių preparatų techninių reikalavimų harmonizavimo; (3) iš tarptautinės perspektyvos, atsižvelgiant į pacientų interesus, prisidėti prie visuomenės sveikatos apsaugos; (4) stebėti bei atnaujinti techninius reikalavimus, kuriais siekiama geresnio abipusio mokslinių tyrimų ir plėtros duomenų pripažinimo; (5) siekti išvengti ateityje galimai pasitaikysiančių skirtingų harmonizavimo reikalavimų, apimančių tokias temas, kurių gali reikėti dėl gydymo pažangos ir kuriant naujus vaistinių preparatų gamybos technologijas; (6) palengvinti naujų arba patobulintų techninių tyrimų ir plėtros metodų priėmimą, kurie atnaujintų ar pakeistų dabartinę praktiką; (7) skatinti bendrų standartų įgyvendinimą ir integravimą skleidžiant informaciją apie apmokymus ir apie tai, kaip rengti mokymus, atsižvelgiant į gaires ir jų naudojimą; (8) rengti TDT medicinos reguliavimo veiklos terminologinį žodyną (MedDRA), tuo pat metu užtikrinti MedDRA kaip standartinio žodyno mokslinę ir techninę priežiūrą, plėtrą ir

[76] Tarptautinė taryba dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., http://www.ich.org/about/members-observers.html
[77] *Ibid.,* http://www.ich.org/about/history.html

platinimą, kuris palengvintų žmonėms skirtų vaistinių preparatų reguliavimo informacijos dalinimąsi tarptautiniu mastu[78].

TDT leidžiamas gaires yra suskirsčiusi į keletą pagrindinių kategorijų pagal reguliuojamą dalyką priskiriant konkretų TDT terminų kodą (pvz. Q1, E6, S1 ar M4):

- *Q* reiškia „kokybės standartus“ (angl. Quality topics) susijusius su cheminių medžiagų bei vaistinių preparatų kokybės užtikrinimu (pvz. Q1 Stabilumo testavimas);
- *S* reiškia „saugumo standartus“ (angl. Safety topics), susijusius su *in vitro* ir *in vivo* ikiklinikiniais tyrimais (pvz. S1 Kancerogeniškumo tyrimai);
- *E* reiškia „efektyvumo standartus“ (angl. efficacy topics), susijusius su klinikiniais tyrimais su žmonėmis (pvz. E6 Gera klinikinė praktika);
- *M* reiškia „tarpdisciplininius standartus“, kurie neatitinka nei vienos iš išvardintų kategorijų (pvz. M1 Medicininė terminologija MedDRA)[79].

TDT išleistos gairės nėra *per se* privalomojo pobūdžio, tačiau normų įgyvendinimas labai priklauso nuo to kaip TDT regionas (ES, JAV ir Japonija) įgyvendina įsipareigojimus tinkamai implimentuodamas normas į savo teisinę sistemą[80]. Pažymėtina, jog ES visas TDT gaires pateikia EVA Žmonėms skirtų vaistų komitetui (toliau – ŽSVK), kuris pasikonsultavęs su Europos Komisija galiausiai realizuoja TDT normas ES teisės sistemoje.

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – VVKT) viršininko 2004 m. išleistame įsakyme Nr.1A-388 „dėl tvarkos, pagal kurią pateikiami prašymai VVKT dėl leidimo atlikti vaistinių preparatų klinikinius tyrimus, pranešimai apie protokolo esmines pataisas ir tyrimo pabaigos deklaraciją patvirtinimo“ buvo įtvirtinta, kad tyrėjai turi ypač laikytis „Bendrijos nuorodų“ įskaitant įsakyme nurodytas TDT gaires susijusias su klinikiniais ir ikiklinikiniais vaistinio preparato tyrinėjimais[81]. Atkreiptinas dėmesys, jog šiuo metu minėtas įsakymas yra negaliojantis, tačiau yra taikomas Reglamentas Nr. 536/2014, kuriame nurodyta, kad pateikiant kompetetingai institucijai dokumentus, siekiant gauti leidimą klinikiniams tyrimams atlikti, pradinės paraiškos dokumentų rinkinyje turi būti pateikti neklinikiniai farmakologiniai ir toksikologiniai duomenys, išdėstyti pagal logišką struktūrą, kuri naudojama TDT Bendrojo techninio dokumento formos 4 modulyje[82].

[78] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, *May 31, 2017 Articles of Association,* http://www.ich.org/about/articles-procedures.html
[79] Lembit Rägo, *supra* note, 15:69-70.
[80] *Ibid.,* 70.
[81] „Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2004 m. liepos 5 d. įsakymas Nr.1A-388 dėl tvarkos, pagal kurią pateikiami prašymai Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos dėl leidimo atlikti vaistinių preparatų klinikinius tyrimus, pranešimai apie protokolo esmines pataisas ir tyrimo pabaigos deklaraciją patvirtinimo“, *Valstybės žinios* 111-4164 (2004), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.0C2F44B00B40
[82] „Europos Parlamento ir Tarybos 2014 m. balandžio 16 d. Reglamentas (ES) Nr. 536/2014 dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB“, *supra* note, 62.

Pažymėtina, kad SAM 2007 m. išleido įsakymą Nr. V-596[83], kuriame implimentavo TDT gairių nuostatas, susijusias su vaistinių preparatų saugumo tyrinėjimais. Šio įsakymo įtvirtinimas padarė stiprią pažangą vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavime nacionaliniu lygmeniu.

Apibendrinant tai kas išdėstyta, galima teigti, kad TDT priimamos normos įtakoja Lietuvos teisės sistemą per ŽSVK leidžiamas rekomendacijas. Galima daryti prielaidą, jog TDT įsteigtas juridinis asmuo – asociacija ateityje turės dar daugiau įtakos formuojant vaistinių preparatų saugumo nuostatas bei formuojant vaistinių preparatų rinkos ypatumus.

1.3.3. Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) įtaka vaistų politikai Lietuvoje

PSO yra specializuota Jungtinių Tautų institucija, įkurta 1948 m.[84] Tai didžiausia tarptautinė sveikatos organizacija, kurios tikslas yra siekti aukščiausio sveikatos priežiūros lygio visame pasaulyje. PSO yra prisijungusi prie TDT kaip stebėtoja ir atlieka svarbų vaidmenį pasaulio regionų ir valstybių, kurie nėra TDT nariai informacijos apie harmonizavimo standartus sklaidoje.[85]

PSO yra vadovaujanti ir koordinuojanti institucija sveikatos apsaugos klausimais, bendradarbiaujant su vyriausybėmis siekianti nustatyti ir suvienodinti sveikatos apsaugos standartus tarptautiniu lygmeniu. PSO leidžia vaistinių preparatų reguliavimo normas ir standartus, pasitelkusi savo ekspertų komitetus; remia kiekvienos valstybės gebėjimą stiprinti vaistinių preparatų nacionalinį reguliavimą ir jo suderinamumą su tarptautiniais standartais (ši veikla taip pat apima techninius mokymus bei rekomendacijas valstybėms) bei remia techninės pagalbos pritaikymą; tam tikroms pacientų populiacijoms užtikrina vaistinių preparatų prieinamumą ir vakcinas; atlieka svarbų vaidmenį siekiant palengvinti reguliavimo informacijos keitimąsi.[86] Nuo 1980 m. PSO kas antrus metus rengia Tarptautinę vaistų reguliavimo institucijų konferenciją (angl. International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA)) ir viešina priimtas procedūras[87]. PSO taip pat kas ketvirtį publikuoja PSO vaistų informacijos žurnalą[88], kuriame pateikiamos aktualios temos, susijusios su vaistų kūrimu, saugumo užtikrinimu ir reguliavimu[89].

---

[83] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“, *supra* note, 64.

[84] Valstybinė akreditavimo sveikatos priežiūros veiklai tarnyba prie Sveikatos apsaugos ministerijos, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., http://www.vaspvt.gov.lt/node/331

[85] Supornchai Kongpatanakul, Brian L. Strom, “Pharmacoepidemiology and Drug Evaluation”, iš *Drug Benefits and Risks. International Textbook of Clinical Pharmacology. Revised 2nd edition,* Chris J. van Boxtel, Budiono Santoso, I. Ralph Edwards (Amsterdam, 2008), 30, http://ebooks.iospress.nl/book/drug-benefits-and-risks

[86] Lembit Rägo, *supra* note, 15:74.

[87] *Ibid.*

[88] Pasaulinė sveikatos organizacija, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., http://www.who.int/druginformation/

[89] Lembit Rägo, op. cit., 75.

Lietuva PSO nare tapo 1991 m. Lietuvai PSO teikia techninę pagalbą įskaitant įstatymų, programų ir kitų dokumentų ekspertizes bei konsultacijas[90]. Tam, jog būtų pagerintas bendradarbiavimas, 1994 m. Vilniuje buvo įsteigtas PSO Europos regiono biuro atstovybę[91].

PSO veikla vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimo atžvilgiu daugiau turi reikšmės per reguliavimo normų sklaidą bei tarpininkavimą tarp TDT ir PSO valstybių narių, kadangi PSO veikla yra labiau susieta su vieningos tarptautinės politikos plėtra sveikatos apsaugos ir vaistų saugumo klausimais.

Apibendrinant tarptautinių organizacijų išleistų norminių aktų įtaką Lietuvos teisinei bazei matyti, kad tarptautiniai standartai yra aktualūs ir reikšmingi papildant ir koreguojant nacionalinius teisės aktus. Nepaisant to, jog tarptautinės organizacijos savo leidžiamuose norminiuose teisės aktuose siekia apimti kuo daugiau vaistinių preparatų vystymo sričių ir nustatyti reguliavimo rėmus, tačiau esamas reguliavimas nėra toks visapusiškas, jog apimtų visus galimus atvejus. Atsižvelgiant į tai, valstybėms yra suteikta diskrecija savo nuožiūra nustatyti reikalavimus, kurie neprieštarautų suformuotiems tarptautiniams standartams.

[90] Petkevičius, Robertas. „Pasaulio sveikatos organizacijos 15 metų jubiliejus Lietuvoje“. eMedicina, 2006 m., žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., http://www.emedicina.lt/lt/savaites_interviu/pasaulio_sveikatos_organizacijos_15_metu_jubiliejus_lietuvoje.html
[91] *Ibid.*

2. VAISTINIŲ PREPARATŲ IKIKLINIKINIAMS TYRIMAMS TAIKOMI REIKALAVIMAI

Vaistinio preparato patekimo į rinką kelias yra ilgas ir apimantis platų disciplinų spektrą, todėl reguliavimas taip pat yra įvairialypis, pradedant nuo reikalavimų laboratorijoms, gyvūnų laikymui baigiant ikiklinikiniuose tyrimuose jau surinktų duomenų pateikiamo tam tikroms institucijoms, reikalavimais. Vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimą galima suskirstyti į tris pagrindines reguliuojamas sritis: 1) reikalavimai gerai laboratorinei praktikai; 2) reikalavimai tyrimų metodologijai; 3) reikalavimai skirti tyrimams su gyvūnų rūšimis. Visos šios sritys yra tarpusavyje susipynusios ir kai kuriuose teisės aktuose galima aptikti besidubliuojančias normas. Nepaisant to, kiekviena sritis bus aptariama atskirai, kadangi šioms sritims yra priimti skirtingi teisės aktai. Nors yra išskiriamos atskiros sritys, dokumentacijai yra skiriamas didžiausias dėmesys, kadangi siekiant kuo geresnės tyrimų kokybės, gali būti reikšminga kiekviena smulkmena, kuri gali turėti įtakos sprendžiant apie atliekamų tyrimų patikimumą ir pagrįstumą.

2.1. Geros laboratorinės praktikos reguliavimo raida bei sritys

GLP (angl. Good Laboratory Practice) koncepcija atsirado 1970-aisiais, kai JAV kilo susirūpinimas dėl neklinikinių saugumo duomenų, pateikiamų MVV patikimumo, siekiant patvirtinti naujus vaistinius preparatus.[92] 1975 m. atliktų studijų bei tyrimų įstaigų patikrinimai atskleidė netinkamo ikiklinikinių tyrimų planavimo bei nekompetetingus tyrimų vykdymo atvejus, nepakankamą metodų ir rezultatų dokumentaciją ir net apgaulės atvejus (pvz. atliekant tyrimus mirusių gyvūnų pakeitimas naujais to neužfiksuojant dokumentuose; su kontrolinėmis gyvūnų grupėmis atlikti hematologiniai tyrimai, kurie nesusiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu ir kt.).[93] Pastebėti trūkumai paskatino MVV imtis veiksmų ir jau 1979 m. nustatyti GLP taisykles, susijusias su ikiklinikinių tyrimų kokybės standartais.[94] Nepaisant naujai išleistų teisės aktų, 1981 m. pirmieji laikraščių puslapiai mirgėjo antraštėmis apie keturiose pramoninėse biologinių tyrimų laboratorijose aptiktus pažeidimus ir joms metamus kaltinimus dėl klaidingų duomenų pateikimo.[95]

[92] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition* (Geneva: World Health Organization, TDR, 2009), 5. http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/good-laboratory-practice-handbook/en/
[93] *Ibid.*
[94] *Ibid.*
[95] Erica Eggers Carroll, „Going GLP: Conducting Toxicology Studies in Compliance with Good Laboratory Practices“, *U.S. Army Medical Department Journal* 3-16 (2016): 64.

Buvo skatinamos tarptautinės diskusijos, kurios privedė prie to, jog EBPO surengė ekspertų grupę, kuri parengė pirmuosius EBPO GLP principus. 1981 m. EBPO taryba, atsižvelgusi į ekspertų grupės siūlymus priėmė „Sprendimą dėl cheminių medžiagų įvertinimo duomenų abipusio pripažinimo“ (angl. Decision Concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals).[96] Po maždaug 15 m. sėkmingo taikymo, 1997 m. EBPO taryba iš dalies pakeitė 1981 m. priimtą dokumentą.[97] Kai kurios EBPO valstybės narės implimentavo šiuos principus į savo nacionalinius teisės aktus ir viena iš jų buvo ES, kuri 1999 m. priėmė Direktyvą 1999/11/EC „derinančią su technikos pažanga geros laboratorinės praktikos principus, apibrėžtus Tarybos direktyvoje 87/18/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu bei jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikrinimu, suderinimo“. Tarptautiniu mastu buvo suvokta, jog įtvirtinus vienodus standartus bus sumažinamas nereikalingų arba kartojamų tyrimų atlikimas, tyrimai bus pripažinti kitose valstybėse bei taip bus gerinama ikiklinikinių tyrimų kokybė ir patikimumas.

Tais pačiais 1999 m., dar nespėjus Lietuvai įstoti į ES, LR Sveikatos apsaugos ministras įsakymu Nr. 155 „dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) taisyklių neklinikinių (eksperimentinių) laboratorijų tyrimams“ patvirtino GLP taisykles[98]. Tuometinės GLP taisyklės šiek tiek skyrėsi nuo šiuo metu galiojančių GLP taisyklių savo preambule, pateikimo forma bei turiniu. Toliau bus aptariamos tik šiuo metu galiojančios GLP taisyklės.

GLP yra apibūdinama kaip „kokybės sistema, susijusi su organizaciniu procesu ir sąlygomis, kurių laikantis yra planuojami, atliekami, stebimi neklinikiniai sveikatos ir aplinkos saugumo tyrinėjimai bei registruojami, kaupiami ir skelbiami duomenys apie juos.“[99]. LR teisinėje bazėje šis GLP apibrėžimas buvo implimentuotas iš EBPO tarybos priimtų gairių. Ikiklinikinių tyrimų reguliavimas tarptautiniu mastu prasidėjo būtent nuo GLP principų įtvirtinimo ir įgyvendinimo. Lietuva EBPO priimtas GLP taisykles į savo teisinę sistemą implimentavo beveik pažodžiui, skiriasi tik straipsnių/punktų žymėjimas bei EBPO yra suteikusi pavadinimus atskiroms reguliavimo sritims, ko LR priimtose GLP taisyklėse nėra. Atsižvelgiant į tai, toliau bus aptariamos GLP taisyklės bendrąja prasme, kadangi šie du teisės aktai: OECD Series On Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring ENV/MC/CHEM(98)17 ir LR Sveikatos apsaugos ministro, aplinkos ministro ir žemės ūkio ministro įsakymas Nr. 612/564/411 „Dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir

[96] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition, supra* note, 92.
[97] *Ibid*., 6.
[98] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1999 m. balandžio 12 d. įsakymas Nr. 155 „Dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) taisyklių neklinikinių (eksperimentinių) laboratorijų tyrimams“, *supra* note, 74.
[99] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.

įvertinimo tvarkos patvirtinimo“) yra identiški. Pažymėtina, kad LR Sveikatos apsaugos ministro, aplinkos ministro ir žemės ūkio ministro įsakymas Nr. 612/564/411 yra išskirtas į dvi dalis: GLP principus ir GLP principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarką. Šiame skyriuje bus aptariama GLP taisyklių raida, reikšmė bei kryptys, kurios užtikrina tyrimų kokybę ir pripažinimą.

GLP principai skatina kokybišką duomenų gavimą ir pateikia priemones, kurios užtikrina racionalų požiūrį į laboratorijų tyrimų valdymą, įskaitant darbuotojų elgesį, ataskaitų teikimą ir archyvavimą. Principai gali būti laikomi standartų rinkiniu, užtikrinančiu tyrimų kokybę, patikimumą ir vientisumą, patikrinamas išvadas ir duomenų atsekamumą[100]. GLP principų taikymas nepriklauso nuo įstaigos, kurioje yra atliekami tyrimai, t. y. ar tyrimai yra atliekami bei planuojami gamintojo laboratorijoje ar universiteto, ar viešojo sektoriaus laboratorijose neturi didelės reikšmės, visose įstaigose GLP principai privalo vienodai būti įgyvendinti. GLP sąvoką reikėtų atskirti nuo „gero darbo laboratorijoje“ arba tiesiog „geros praktikos“, kadangi GLP yra tarsi skiriamasis ženklas, kuris suteikia kokybinį patikimumą laboratorijoje gautiems duomenims ir yra gaunamas tam tikrai įstaigai išdavus GLP atitikties dokumentus. GLP taisyklės nėra susijusios su moksliniu ar techniniu pačių tyrimų turiniu bei minėtos taisyklės nėra sukurtos siekiant vertinti mokslinę tyrimų vertę: ši užduotis pirmiausia tenka vyresniesiems mokslininkams, dirbantiems mokslinių tyrimų programoje, tada registracijos institucijoms ir galiausiai visai tarptautinei mokslininkų bendruomenei. Nepaisant to, GLP išsprendžia daugelį problemų, kadangi taikant techniškai pagrįstas ir patvirtintas standartines procedūras galima išvengti daugelio su tyrimais susijusių sisteminių klaidų bei pagrįsti atlikto tyrimo kokybinius aspektus.

GLP principais nustatoma, kad tyrimų laboratorijos paskirtų pareigas ir tam tikras funkcijas darbuotojams, jog būtų užtikrintas operatyvus kiekvieno tyrimo valdymas ir visas dėmesys būtų sutelktas į tuos tyrimų vykdymo aspektus (planavimą, stebėjimą, įrašymą, ataskaitų teikimą, archyvavimą), kurie yra ypač svarbūs tyrimų atkūrimui. Visi išvardinti elementai yra vienodai svarbūs, todėl neleidžiama iš dalies įgyvendinti GLP reikalavimų ir yra reikalaujama, kad būtų laikomasi visų GLP reikalavimų, t. y. nė viena tyrimų įstaiga negali reikalauti GLP atitikties, jei ji neįgyvendino ir neatitinka visų GLP taisyklių rinkinio.[101]

Analizuojant vaistinių preparatų vystymo procesą, GLP principai reguliavimo prasme yra taikomi tik tiems tyrimams, kurie yra: 1) neklinikiniai, t. y. pagrinde *in vitro* tyrimai arba *in vivo* tyrimai su gyvūnais, įskaitant tokių tyrimų analitinius aspektus; 2) skirti gauti duomenis apie tam tikrų objektų savybes ir (arba) saugumą žmonių sveikatai ir (arba) aplinkai; 3) atliekami todėl, jog siekiama surinktus duomenis, pateikti registravimo institucijai tam, kad būtų užregistruota arba

[100] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:7
[101] *Ibid.*

licencijuota tiriamoji medžiaga (vaistinis preparatas). GLP reikalavimai yra taikomi šioms tyrimų grupėms:

- Vienos dozės toksiškumo tyrimams;
- Pakartotinių dozių toksiškumo tyrimams (sub-ūminiam ir ūminiam toksiškumui (lėtiniam));
- Toksiškumo reprodukcijai tyrimams (vaisingumo, toksinio ir teratogeninio poveikio embrionui – vaisiui, toksinio poveikio prieš ir po gimimo tyrimams);
- Mutageniškumo tyrimams;
- Kancerogeniškumo tyrimams;
- Toksikokinetikos tyrimams (farmakokinetikos studijoms, kurios pateikia sisteminius ekspozicijos duomenis apie aukščiau išvardintus tyrimus);
- Farmakodinaminiams tyrimams, skirtiems įvertinti neigiamo poveikio potencialą;
- Vietinio toleravimo tyrimams, įskaitant fototoksiškumo, dirginimo ir jautrumo tyrimus, arba testavimą, susijusį su potencialia priklausomybe ir (arba) vaisto vartojimo nutraukimo šalutiniu poveikiu.“[102]

Apibendrinant galima teigti, jog GLP standartų įtvirtinimas tarptautiniu mastu prasidėjo sunerimus dėl patikrinimų metu aptiktų neatitikimų tyrimų dokumentacijos, planavimo bei vykdymo atžvilgiu. Pirmiausia iniciatyvos standartų suvienodinimo srityje ėmėsi EBPO, o vėliau įsitraukė ir ES išleidusi tam tikrus teisės aktus, reguliuojančius GLP. Atkreiptinas dėmesys į tai, jog GLP principai padeda apibrėžti bei standartizuoti laboratorijų darbo planavimą, vykdymą, fiksavimą, ataskaitų teikimą, stebėseną ir archyvavimą. GLP nėra tiesiogiai susijusi su mokslinio tyrimo projektu, kadangi tyrimų dizainas gali būti grindžiamas tam tikrus vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų metodologinius aspektus nustatančiomis gairėmis, o pačią tyrimo mokslinę vertę vėliau nustato tam tikra leidimus prekiauti vaistiniu preparatu išduodanti institucija, tačiau GLP yra skirtas kokybės standartams užtikrinti bei įgyvendinti.

Visą GLP reguliavimo spektrą galima suskirstyti į penkis atskirus reguliavimo elementus, kuriems būdingos tam tikros GLP taisyklėse nustatytos normos. Pirmąjį galima būtų vadinti darbo sąlygų organizavimą reguliuojančiomis normomis, kurios apibrėžia reikalavimus darbo organizavimui, personalui, įrenginiams ir įrangai; antrąjį – reikalavimai, susiję su tyrimo elementų bei tyrimų sistemų apibūdinimu (charakterizavimu), t. y. susiję su testavimo elementais ir tyrimų sistemomis; trečiąjį galima pavadinti dokumentaciją reguliuojančios normos, kurios apima reikalavimus tyrimų planui ir standartinėms veiklos procedūroms; ketvirtąjį – tyrimų rezultatams

[102] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:7-8.

nustatyti reikalavimai, apibrėžiantys taisykles galutinei ataskaitai, neapdorotiems duomenims bei archyvui; ir penktąjį – kokybės užtikrinimui nustatyti reikalavimai, kurie apima reikalavimus tyrimų proceso stebėsenai ir vertinimui. Siekiant detaliau išnagrinėti GPL įtvirtintą reguliavimą, kiekvienas iš šių elementų bus aptartas atskirai.

2.1.1. Darbo sąlygų organizavimą laboratorijoje reguliuojančios normos

Darbo sąlygų organizavimą apima normos, reguliuojančios personalo atranką ir darbą bei įrenginiams ir įrangai taikomus reikalavimus. Šiame skyriuje bus aptartas tai reguliuojančios GLP normos bei jų taikymas praktikoje.

GLP reikalavimai tyrimo laboratorijų darbo organizavimui ir personalui sudaro apie 15% visų GLP taisyklių, tačiau tyrimo institucijų reguliavimas ir kokybės užtikrinimas kol kas laikomi labiausiai neatitinkantys nustatytų reikalavimų. Be visiško atsidavimo valdymui ir visų darbuotojų oficialaus dalyvavimo, GLP sistema neveiks taip kaip turėtų ir jai trūks patikimumo, todėl darbuotojai yra ypač svarbus elementas įgyvendinant GLP principus [103].

GLP taisyklės reikalauja aiškiai apibrėžti mokslinių tyrimų organizacijos struktūrą ir mokslinių tyrimų darbuotojų atsakomybę, o tai reiškia, jog organizacinė schema turėtų atspindėti tyrimų laboratorijoje esančią padėtį ir turėtų būti nuolat atnaujinama[104]. Atliekant tyrimų įstaigos inspektavimą, dažniausiai tai yra pirmasis priežiūros institucijos paprašytas dokumentas, kadangi jame turėtų būti aiškiai išdėstyta, kaip tyrimų laboratorijoje viskas vyksta. Organizacinėse schemose ir pareigybių aprašymuose turėtų būti suprantamai paaiškinta, kaip organizuojamas darbas, ir nurodyti santykiai tarp skirtingų departamentų ir pareigybių. Už bendrą tyrimų įstaigos personalo organizavimą yra atsakinga laboratorijos vadovybė. GLP reikalauja, kad personalas turėtų reikiamą kompetenciją (išsilavinimą, patirtį ir apmokymus) savo funkcijoms vykdyti[105]: personalo kompetencija atsispindi pareigybių aprašymuose, gyvenimo aprašymuose ir apmokymų įrašuose. Šie dokumentai turi būti apibrėžti reguliariai atnaujintuose standartinėse veiklos procedūrose (toliau – SVP) ir patikrinti kokybės kontrolės programos.

Ypatingai svarbu yra tai, jog tyrimo laboratorijoje tyrėjai teisingai vykdytų jiems priskirtas funkcijas ir laikytųsi taisyklių (t. y. atsakingai vykdytų užduotis ir imtųsi atsargumo priemonių, kad būtų išvengta pavojaus sveikatai ir nebūtų pakenkta tyrimo patikimumui). Kai

[103] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:14.
[104] *Ibid*., 11.
[105] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.

kuriais atvejais, jei tai gali pakenkti tyrinėjimui, tyrėjai turi pranešti apie savo sveikatos būklę tam, jog būtų nušalinti nuo tam tikrų veiksmų[106].

GLP taisyklės nustato, jog tyrimo laboratorijoje būtų paskirti atsakingi asmenys už vadovavimą, kokybės užtikrinimo programos laikymąsi, tyrimų procesą bei dokumentų archyvavimą. GLP taip pat pabrėžia, kad turimų darbuotojų skaičius turi būti pakankamas, kad būtų galima įvykdyti užduotis, reikalingas laiku ir laikantis GLP reikalavimų[107]. GLP taisyklėse įtvirtinta, kad visi darbuotojai be išimties turi išmanyti GLP principus, privalo jų laikytis[108]. Viso personalo pareigos turėtų būti apibrėžtos ir įrašytos į pareigybių aprašymus, o jų kvalifikacija ir kompetencija apibrėžiamos išsilavinimo ir apmokymų ataskaitose. Siekiant išlaikyti tinkamą kompetencijos lygį, GLP skiria svarbų vaidmenį darbuotojų kvalifikacijai ir personalo mokymui: darbuotojai turi būti kvalifikuoti, atsižvelgiant į atitinkamas jų darbo funkcijas. GLP taisyklėse nurodyta, kad tyrėjai turi būti susipažinę su tyrimo planu ir atitinkamomis SVP bei privalo jų laikytis, o bet koks nukrypimas turi būti dokumentuojamas ir apie tai pranešama tyrimo vadovui ir/arba pagrindiniam tyrėjui. Atkreipiant dėmesį į tai, jog viso laboratorijoje dirbančio personalo darbas yra itin atidžiai dokumentuojamas ir stebimas, todėl darbuotojai yra atsakingi už GLP laikymąsi ir kokybės standartų įgyvendinimą savo veikloje.

GLP ypatingą dėmesį skiria tyrimų vadovo pozicijai. Tyrimo vadovas yra asmuo, kuris prisiima atsakomybę už viso tyrimo GLP atitiktį, t. y. už tyrimo protokolo ir GLP reikalavimus atitinkančio elgesio laikymąsi. Pasibaigus tyrimui, tyrimų vadovas savo parašu patvirtina GLP atitikties pareiškime, kuris įtraukiamas į tyrimo ataskaitą, jog tyrimai buvo atlikti laikantis GLP principų, todėl tyrimų vadovas privalo žinoti apie visus įvykius, kurie gali turėti įtakos tyrimo kokybei ir vientisumui, įvertinti jų poveikį ir, jei reikia, imtis korekcinių veiksmų.[109] Net kai tam tikri tyrimo etapai ar dalys perduodamos kitoms tyrimų vietoms (kaip ir daugybinių tyrimų atveju), tyrimo vadovas yra atsakingas už visą tyrimą, įskaitant deleguotas dalis ir visuotinį tyrimo duomenų aiškinimą.

Tyrimo vadovas yra atsakingas už visą tyrimą apimantį protokolą, įskaitant deleguotus etapus. Jeigu tyrimas atliekamas keliose vietose tam tikrus deleguotus etapus gali prižiūrėti ir už juos atsakyti pagrindinis tyrėjas[110]. Pagrindinis tyrėjas turi pranešti tyrimo vadovui kaip yra laikomasi tyrimo protokolo. Daugialypio tyrimo pabaigoje tyrimų vadovas yra atsakingas už galutinės ataskaitos parengimą, net jei jis apima pagrindinio tyrėjo pateiktus įnašus. Tyrimo

[106] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.
[107] *Ibid*.
[108] *Ibid*.
[109] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:11.
[110] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, op. cit.

vadovas pateikia GLP pareiškimą, apimantį visą tyrimą, įskaitant etapus, kurie buvo perduoti pagrindiniam tyrėjui.

Apibendrinant tai kas išdėstyta, pažymėtina, kad GLP apima reikalavimus personalo kvalifikacijai, funkcijų paskirstymą kiekvienam darbuotojui pagal pareigybės aprašymą ir jų įgyvendinimą bei tyrimų vadovo pareigas ir atsakomybes.

GLP taisyklės taip pat reguliuoja tyrimo metu laboratorijoje naudojamus įrenginius bei įrangą. Tyrimo laboratorija turi būti tinkamai aprūpinta[111] – tai reiškia, jog turi būti „kuo mažiau aplinkos sąlygų trukdžių, galinčių turėti įtakos tyrinėjimo patikimumui“[112]. Vanduo, elektra ir kitos komunalinės paslaugos turi būti nuolat palaikomos, o visa įranga turi būti tinkama, t. y. kompiuterinės sistemos įteisintos, apsaugotos, sukalibruotos ir tinkamai techniškai prižiūrėtos; gyvūnų narvai, krepšiai, dėžės, konteineriai bei papildoma įranga švarūs bei tvarkingi ir ypatingai svarbu yra išsaugoti naudojimo ir techninės priežiūros įrašus, kad bet kuriuo metu būtų galima atsekti tikslią įrangos būklę ir jos istoriją. Laboratorijoje skirstant ir derinant patalpas būtina suderinti, jog būtų pakankamai erdvu (t. y. jog darbuotojams būtų patogu ir saugu dirbti nesukeliant vienas kitam trukdžių bei nesumaišant skirtingų medžiagų), tačiau atskiroms veiklos atlikti paskirtos skirtingos vietos. Atskyrimas užtikrina, kad sutrikimai būtų kuo mažesni, o skirtingos veiklos netrukdytų vieni kitiems arba neigiamai paveiktų tyrimą[113], o tai galima pasiekti fizine atskirtimi (sienomis, filtrais, atskiromis spintelėmis), organizacine atskirtimi (pvz., vykdyti skirtingą veiklą toje pačioje vietoje skirtingu laiku)[114]. Taip pat, laboratorijoje atliekant tyrimus su gyvūnais, aplinka ir darbo organizavimas turėtų būti suderinti taip, jog būtų kuo mažesnis neigiamas poveikis gyvūnams[115], tačiau reikalavimai tyrimams su gyvūnais bus aptarti kitame skyriuje, todėl GLP taisyklių atžvilgiu plačiau nebus aptarta. Reikalavimai gali skirtis priklausomai nuo atliekamų tyrimų pobūdžio bei trukmės, tačiau bendrieji principai išlieka tokie pat.

GLP principai įtvirtina, jog laboratorijos dydis, išplanavimas ir vieta turi atitikti atliekamiems tyrimams keliamus reikalavimus („[...] laboratorija turi turėti pakankamo ploto patalpas, jų turi būti pakankamas skaičius, kad galima būtų izoliuoti tyrimų sistemas [...]“ bei izoliuotai atlikti atskirus tyrimus, taip pat diagnozuoti, gydyti ir stebėti tyrimų sistemas) [116]. Aplinkos valdymo sistema turėtų palaikyti temperatūrą, drėgmę ir oro srautus, atsižvelgiant į tam

[111] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.
[112] *Ibid*.
[113] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition, supra* note, 92:19.
[114] *Ibid*.
[115] *Ibid*., 20.
[116] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, op. cit.

tikrus nustatytus reikalavimus (pvz. atitinkamoms rūšims, mėginiams laikyti ir kt.). Sienų, durų, grindų ir lubų paviršiai turi būti sukonstruoti taip, kad būtų lengvai valomi, taip pat neturėtų tarpų ar nelygumų, kuriuose galėtų susidaryti nešvarumai ir dulkės. [117]

Dažniausiai, įrangos, skirtos tyrimams tinkamumas yra apibrėžiamas SVP. Atliekant tyrimą, įrenginiai turi būti tinkamai išdėstyti ir suprojektuoti bei reikiamo galingumo. Siekiant tinkamai atlikti tyrimą yra reikalinga atitinkama įranga, kuri turėtų būti kalibruojami pagal standartinių veiklos procedūrų reikalavimus, o kai kuriais atvejais ir „[...] susietas su nacionaliniais ar tarptautiniais etalonais.“[118]. Įranga turėtų būti reguliariai tikrinama, valoma ir prižiūrima[119]. Taip pat reikėtų išsaugoti taisymo, įprastinės priežiūros ir bet kokio netipinio darbo įrašus[120]. Ypatingai svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad GLP reikalavimų tikslas yra užtikrinti gautų duomenų patikimumą ir užkirsti kelią tam, kad duomenys nebūtų paskelbti kaip negaliojantys arba prarasti dėl netinkamos, netikslios, neatitinkančios reikalavimų ar su trūkumais įrangos[121]. Įrangos priežiūra yra vykdoma dviem aspektais, t. y. prevencinė priežiūra ir sugedusios įrangos pataisymas. Tyrimų laboratorija turėtų turėti galimybę, net sugedus tam tikriems įrenginiams, toliau naudotis pagrindinėmis paslaugomis, tam, jog surinkti duomenys nebūtų negrįžtamai paveikti ar visai prarasti, todėl pvz. laboratorija turėtų turėti atsarginį generatorių, galintį trumpam išlaikyti elektros energiją.[122]

Pažymėtina, kad GLP įtvirtina bendruosius tyrimų laboratorijų įrengimams bei įrangai keliamus reikalavimus, kurie apima tyrimų įrenginių teisėtumą, apsaugą, priežiūrą bei dokumentaciją, kuri reikalinga dėl duomenų su įranga atliekamų darbų atsekamumo. Pagrindinis GLP reguliavimo tikslas yra užtikrinti gautų duomenų patikimumą, todėl reikalavimai įrenginiams ir įrangai yra svarbūs, jog tyrimuose surinkti duomenys nebūtų paskelbti kaip negaliojantys ar prarasti dėl netinkamų įrengimų ar įrangos.

Taigi išvada, jog darbo sąlygų organizavimą reguliuojančios GLP normos apima bendruosius reikalavimus laboratorijoje dirbantiems tyrėjams, darbo organizavimą bei tvarką, taip pat įrenginių, įrangos bei patalpų standartizavimą kaip to reikalauja tarptautiniai kokybės reikalavimai. Šie veiksniai yra svarbūs ikiklinikinių tyrimų kokybei bei patikimumui užtikrinti.

[117] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:21.
[118] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.
[119] *Ibid.*
[120] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, op. cit.
[121] *Ibid.*
[122] *Ibid*., 22.

2.1.2. Geros laboratorinės praktikos reikalavimai, susiję su tyrimo elementų bei tyrimų sistemų apibūdinimu (charakterizavimu)

GLP taip pat svarbų vaidmenį priskiria testavimo elementų bei tyrimų sistemų reguliavimui. Šiame kontekste testavimo elementai apima pirminius duomenis, pavyzdį, tiriamąjį bei pamatinį objektą, partiją ir tirpiklį. Tyrimų sistema, kaip numatyta GLP yra „[...] tyrinėjimo metu naudojamos biologinės, cheminės, fizinės sistemos arba jų dariniai“[123]. Tyrimų sistema, atliekant ikiklinikinius vaistinio preparato tyrimus, taip pat yra vadinami gyvi gyvūnai, tačiau išsamesnis tyrimų sistemų apibrėžimas pateikiamas vėliau šiame skyriuje nagrinėjant GLP taisyklių reikalavimus. Šiame skyriuje bus aptariamos GLP taisyklių normos, susijusios su testavimo elementais bei tyrimų sistemomis.

Norint tinkamai atlikti tyrimą, labai svarbu žinoti naudojamų „[...] tiriamųjų ir pamatinių objektų tapatybę, įskaitant partijos numerį, sudėtį, grynumą, koncentraciją, stabilumą ir kitus, nustatomus kiekvienai partijai juos apibūdinančius požymius.“[124]. Ikiklinikiniams tyrimams, skirtiems įvertinti farmacinių junginių su sauga susijusias savybes, būtina sąlyga yra išsamiai žinoti apie tiriamosios medžiagos savybes (t. y. tiriamojo objekto apibūdinimą, įskaitant jo grynumą, stabilumą ir homogeniškumą) ir tyrimų sistemą (apie naudojamus gyvūnus ar jų dalis). Jei tyrimų sistema yra gyvūnai (kas dažniausiai ir būna), svarbu žinoti tokias detales kaip sveikatos būklė, „[...] rūšis, linija, sublinija, tiekimo šaltinis, skaičius, kūno svoris, lytis, amžius [...]“[125], įprastas biologines savybes ir kitą reikalingą informaciją.

Tiriamojo ir pamatinio objekto tapatumas, aktyvumas, stabilumas ir biologinis prieinamumas yra itin svarbūs ikiklinikinio tyrimo pagrįstumui.[126] Norint patvirtinti tyrimą, reikia įrodyti, jog tyrimo sistema (dažniausiai gyvūnas) tyrimo metu gavo tinkamą tiriamojo objekto (t. y. vaistinio preparato) kiekį, o tai užtikrinama tinkamai kontroliuojant tiriamąjį objektą visais jo naudojimo etapais ir kartu pateikiamais įrodymais ir dokumentais.[127]

Įprastai, tiriamąjį objektą pateikia tyrimo rėmėjas. GLP numato, jog tyrimo laboratorijoje būtų nustatyta oficiali procedūra, kuri reguliuotų bandomosios medžiagos gavimą, saugojimą ir kontrolę. Priklausomai nuo laboratorijos dydžio ir atliekamų tyrimų, minėtai procedūrai gali būti paskirtas atskiras darbuotojas ar darbuotojų grupė, kuri registruoja vaistinio preparato gavimą, identifikavimą, saugojimą ir sunaikinimą[128]. Visa tai turėtų būti numatyta SVP arba kitose darbo

[123] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.
[124] *Ibid.*
[125] *Ibid.*
[126] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:23.
[127] *Ibid.*
[128] *Ibid.*

laboratorijoje reguliuojančiose taisyklėse. Ypatingai svarbu yra užtikrinti tinkamą tiriamosios medžiagos laikymą, įskaitant pakuotę gabenant, tam, jog aplinkos sąlygos nepakenktų vaistinio preparato kokybei. Gabenimo metu būtina užtikrinti, jog konteineris, kuriame laikoma medžiaga nėra lengvai pažeidžiamas bei jame yra palaikoma tinkama temperatūra. Svarbu, jog tiriamoji medžiaga, vos ją gavus laboratorijoje būtų nedelsiant užregistruota, kadangi tai dalyvauja kaip įrodymas, kad medžiaga nebuvo laikyta tokiomis sąlygomis, kurios galėtų pakenkti jo cheminei veiklai bei būtų užtikrinta visiškas atsekamumas.[129]

GLP principai nustato, jog tiriamojo objekto laikymo sąlygos yra svarbios „tiriamųjų ir pamatinių objektų koncentracijai, grynumui ir stabilumui išsaugoti“[130], todėl tiriamasis vaistinis preparatas turėtų būti laikomas atidžiai kontroliuojamose aplinkos sąlygose. Kaip jau buvo minėta, jog gabenant bei sandėliuojant tiriamąją medžiagą svarbu išlaikyti tinkamą temperatūrą bei, siekiant užkirsti kelią kryžminiam užteršimui, pirminiai konteineriai gali būti laikomi antrinėje pakuotėje (išorinėje talpykloje)[131], o prie saugojimo pakuotės „privalo būti identifikavimo duomenys, naudojimo trukmės nuoroda ir specifinės saugojimo instrukcijos“[132]. Atskirais atvejais, jei vaistinis preparatas yra skiriamas arba naudojamas tirpiklyje, būtina nustatyti vaistinio preparato tirpiklyje homogeniškumą, koncentraciją ir stabilumą[133].

Ne mažiau svarbūs yra tyrimo elementų naudojimo įrašai, kadangi tai ne tik suteikia visišką naudojamos medžiagos kiekio atsekamumą, bet ir užtikrina, kad bus stebimas faktinis naudojimas, palyginti su numatomu naudojimu bei medžiagos sunaikinimo įrašai, kadangi GLP taisyklėse nurodoma, kad vaistinių preparatų pertekliniai kiekiai turėtų būti pašalinami ekologiškai priimtinu būdu[134].

GLP taisyklės užtikrina, jog tyrimų laboratorijose būtų suformuotos oficialios procedūros, kurios užtikrintų visą darbo su tyrimo elementais atsekamumą, kontrolę, aplinkos sąlygas bei kiekvieno atliekamo veiksmo dokumentaciją. Tačiau GLP kontekste apibrėžti reikalavimai ne tik naudojamoms medžiagoms, tačiau ir darbui su tyrimų sistemomis.

Atliekant ikiklinikinius tyrimus, dažniausiai, kaip tyrimo sistema yra pasirenkama tam tikra gyvūno rūšis, tačiau tai taip pat gali būti bakterijos, augalai, ląstelės, audiniai, organai ar analitinė įranga, todėl tyrimų sistemos GLP apibrėžiamos labai plačiai. Tyrimo sistemą LR teisės aktai apibrėžia kaip tyrinėjimo metu naudojamas biologinės, cheminės, fizinės sistemas arba jų

[129] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:25-25.
[130] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.
[131] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, op. cit., 25.
[132] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, op. cit.
[133] *Ibid.*
[134] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, op. cit., 26.

derinius.[135] Trumpai tariant, tyrimų sistema yra subjektas, kuris ikiklinikinių tyrimų metu yra paveikiamas tiriamojo objekto (t. y. vaistinio preparato). Toliau bus aptariama tyrimų sistema, kuri yra tam tikra gyvūno rūšis. GLP principai nėra skirti konkrečiai su gyvūnais susijusiomis problemomis spręsti, tačiau GLP taisyklėse yra sukurtos tam tikros nuorodos į gyvūnų gerovės ir tyrimų kokybės užtikrinimą, nes laboratorijoje atliekami tyrimai su gyvūnais daro tiesioginį poveikį pačiai laboratorijai ir jose atliekamoms procedūroms. Atsižvelgiant į tai, jog ikiklinikiniams vaistinių preparatų tyrimams su gyvūnais yra skirtas atskiras skyrius, čia bus aptariami tik reikalavimai GLP principų atžvilgiu.

Pirmiausia, pasirenkant tyrimų sistemą, derėtų suderinti pasirinktos gyvūnų rūšies kokybę ir kiekybę[136], atsižvelgiant į planuojamo ikiklinikinio tyrimo pobūdį bei dizainą. Planuojant atlikti vaistinių preparatų ikiklinikinius tyrimus, laboratorijos vadovybė bei tyrimų vadovas turėtų apibūdinti tyrimų sistemos tinkamumą, t. y. aprašyti fenotipą / genotipą, kiekį, lytį, amžių, tiekėją ir kt., atsižvelgiant į[137]: gyvūnų modelio tinkamumą tam tikrai ligai ir žmonių populiacijai gydyti; tyrimo tikslą; turimus duomenis ir jau atliktus analogiškus ar panašius tyrimus. GLP nurodo, kad tyrimų sistemos pasirinkimas yra pagrindžiamas tyrimų plane.

Tam, jog tyrimai būtų pripažinti kaip tinkami ir pagrįsti, svarbus elementas yra pasirinkti kokybišką tyrimų sistemą, kadangi net idealiausiomis sąlygomis laikomis gyvūnai ir naudojami geriausi įrenginiai negalės pagrįsti tyrimo kaip tinkamo, jei bus pasirinkti segantys arba nelinijiniai gyvūnai, kadangi tai gali turėti tiesioginį poveikį tyrimui. GLP principai numato, jog įsigyjant tyrimų sistemą būtina atsižvelgti į užteršimą pesticidais, kolonijos atnaujinimas, ligos, veterinarinis gydymas, problemos transportuojant ir kt.[138] Kai kuriais atvejais, GLP principai siūlo sukurti dokumentais pagrįstą dialogą tarp tyrimų laboratorijos ir tiekėjo, kadangi tiekėjai turėtų pateikti tokius dokumentus, kurie pagrįstų gyvūnų sveikatą, parazitų neturėjimą, duoto gyvūnui maisto kokybę bei pakratų taršos rodiklius[139].

Atgabenus tyrimų sistemą į laboratoriją turėtų būti užpildomi dokumentai, kur nurodoma gyvūno identifikacija, sveikata, lytis, amžius, svoris ir kt., taip pat patikrinama ar visa tai atitinka SVP bei protokolą, o vėliau, kaip nurodyta GLP taisyklėse, yra paskiriamas aklimatizacijos laikotarpis, kuris taip pat pažymimas ataskaitoje.[140]

[135] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.
[136] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:31.
[137] *Ibid.*
[138] *Ibid.*
[139] *Ibid., 32.*
[140] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, op. cit.

Kaip jau buvo paminėta, laboratorijoje turėtų būti užtikrinta tinkama infrastruktūra, t. y. laboratorija turėtų pilnai tenkinti darbuotojų poreikius, atliekamas procedūras bei turėtų būti tinkami įrenginiai ir įranga specialiai tam skirtam tyrimui ar procedūrai atlikti bei atskirtos patalpos, užtikrinančios tam tikros veiklos atskirtį, kuri svarbi taip pat tyrimų sistemoms. Labai svarbu įsigyti sveikas tyrimų sistemas ir užkirsti kelią ligų plitimui, todėl nauji, tyrimui skirti subjektai turi būti izoliuojami kol bus įvertinta ar jie sveiki[141]. Kaip numatyta GLP taisyklėse, patalpinus tyrimų sistemą į tam tikrą saugojimo vietą būtina ją saugoti nuo užteršimo, kuris galėtų daryti įtaką tyrimui, t. y. saugojimo vieta turėtų būti nuolat valoma ir dezinfekuojama, gyvūnų pakratai nuolat keičiami kaip yra reikalaujama geros gyvulininkystės praktikos[142].

GLP taisyklės reikalauja, jog viso tyrimo metu gyvūnai būtų nuolat identifikuojami būdu, aprašytu SVP. Kai kuriais atvejais, kol gyvūnai nėra išskirstyti grupėmis, gali būti naudojama kortelių sistema, įdiegta narvuose[143]. Kiekvienas gyvūnas yra individualus, todėl, kai gyvūnai suskirstomi grupėmis, kiekvienam iš jų suteikiamas tam tikras kodas, kuris reikalingas, jog tyrimo metu būtų nustatyta gyvūno tapatybė. SVP turėtų apibrėžti, kad kiekvieną kartą gyvūną paėmus iš narvo, gyvūno tapatumas būtų patikrintas ir apie tai atitinkamai pažymima[144].

GLP taisyklės nurodo, jog tyrimuose naudojamos sistemos būtų kokybiškos, lengvai identifikuojamos bei atlikti veiksmai tyrimo sistemų atžvilgiu nuolat fiksuojami. Visa tai užtikrina kokybišką tyrimo veiksmų atlikimą bei garantuoja patikimumą.

2.1.3. Tyrimų dokumentacijai keliami reikalavimai

Kiekviena ikiklinikinių tyrimų laboratorija turi turėti reguliacinių dokumentų rinkinį, kurio pagrindu yra vykdomos darbinės procedūros bei vadovaujamasi atliekant ikiklinikinius tyrimus. Tokių dokumentų rinkinį pagrinde sudaro: tam tikri nacionaliniai teisės aktai, standartinės veiklos procedūros (SVP) bei tyrimų planas[145]. GLP taisyklės pagrindinį dėmesį skiria SVP bei tyrimų planui, todėl šiame skyriuje bus aptartos SVP ir tyrimų planui skirtos GLP normos.

GLP taisyklėse nurodoma, jog SVP – „tai dokumentuotos metodikos, kurios apibūdina tuos tyrimus arba veiksmus, kurie detaliai neapibrėžti tyrinėjimo planuose ar konkretaus tyrimo aprašyme.“, o tyrimo planas – „tai dokumentas, apibrėžiantis tyrinėjimo tikslus ir eksperimento

[141] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.
[142] *Ibid*.
[143] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition, supra* note, 92:32.
[144] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, op. cit.
[145] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition,* op. cit., 35.

schemą bei pataisas.“[146]. Tiek tyrimų planas, tiek SVP yra neatsiejama laboratorijos dokumentacijos dalis, todėl GLP taisyklėse yra numatytos specialios normos jų turiniui. Tyrimų planu ir SVP yra vadovaujamasi dirbant laboratorijoje, o kiekvienas nukrypimas nuo juose įvirtintų normų turi būti užfiksuotas.

SVP padeda sumažinti šališkumą tyrimuose, nes standartizuoja dažnai atliekamus metodus, kurių nėra pagrindo įtraukti į tyrimų planą[147]. Laboratorijoms taip pat tikslinga standartizuoti tam tikrus metodus, siekiant palengvinti tyrimų rezultatų palyginimą. SVP taip pat yra reikalingas siekiant abipusio duomenų pripažinimo, t. y. *sine qua non*[148], skirtas tam, kad būtų galima tiksliai atkurti jau atliktą tyrimą[149]. SVP yra naudojamos visoje institucijoje, kurioje daromi tyrimai. Rekomenduojama, kad SVP būti parengta taip, jog viskas būtų suprantama tos srities specialistams, t. y. pagal tam tikrą terminiją ir pagal tam tikrą standartinį išdėstymą. GLP taisyklės nurodo, kad nepaisant naujų technologijų įdiegimo, SVP būtų atspausdintas bei patvirtintas parašais bei datomis. Tačiau SVP negali būti statiškas dokumentas, kadangi tai užkirs kelią techninei pažangai ir paskatins naudoti pasenusius metodus ir procesus, todėl SVP turi būti reguliariai peržiūrimos ir esant poreikiui keičiamos bei atnaujinamos. Dažniausiai SVP apima tokias sritis: tiriamųjų ir pamatinių objektų gavimą, tapatybės nustatymą, ženklinimą, tvarkymą, pavyzdžių atrinkimą, saugojimą; elgseną su įrenginiais, medžiagomis ir reagentais; įrašų laikymą, skelbimą, saugojimą ir atgavimą (tyrimų kodavimą, duomenų rinkimą, ataskaitų rengimą, sistemos indeksavimą, duomenų tvarkymą ir kt.; tyrimo sistemą (patalpų ir aplinkos ruošimą tyrimams; tyrimų sistemos priežiūrą, tvarkymą, stebėjimą ir kt.); kokybės užtikrinimo procedūras.[150]

SVP turėtų būti visiškai integruota į laboratorijos pagrindinių dokumentų sistemą, t. y. neturėtų būti kaip atskiras dokumentas, tačiau sudaryti dokumentacijos dalį ir neprieštaraujanti kitiems dokumentams[151] (pvz. vidaus tvarkos taisyklėms). SVP turėtų būti nurodyti visi svarbūs tyrimų planavimo, valdymo, atlikimo, stebėsenos ir ataskaitų teikimo etapai, taip pat administracinė mokslinė strategija ir procesas bei standartiniai moksliniai metodai. Siekiant SVP parengti kuo paprastesnį yra rekomenduojama medžiagą suskirstyti į dvi pakopas: pirmoje turėtų atsispindėti bendra strategija ir procedūros (pvz. plano parengimas, peržiūra, patvirtinimas,

[146] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.
[147] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition, supra* note, 92:12-13.
[148] *sine qua non* (lot.) – be ko neįmanoma pradėti.
[149] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, op. cit., 13.
[150] Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, op. cit.
[151] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, op. cit., 40.

keitimas, taisyklės, archyvavimas, įrangos naudojimas ir kt.), o antroje naudojami techniniai metodai (pvz. analizės metodai, specialios įrangos naudojimas ir kt.)[152].

GLP nurodo, kad visas personalas turi žinoti SVP bei griežtai laikytis jose numatytų procedūrų, o pasitaikius nukrypimams visada pranešti tyrimų vadovui. Jei SVP yra keičiamas, numatyta procedūra turėtų būti lanksti bei lengvai atsekama.

Tyrimų planas yra pagrindinis dokumentas, kurį tyrimų vadovas naudoja kaip tiriamojo projekto schemą komunikuojant su vykdančiais tyrimą mokslininkais bei kitais darbuotojais įskaitant ir trečiuosius asmenis, tokius kaip kokybės kontrolės grupę bei rėmėją. GLP nurodoma, kad tyrimų planas turi būti parengtas prieš pradedant tyrimą[153]. Iš esmės, tyrimų planas yra tarsi instrukcija kaip tyrėjai turėtų atlikti vaistinių preparatų tyrimus. Visi tyrimai turi būti atliekami pagal tyrimų planą[154]. Tyrimų plano turinys, stilius bei išdėstymas turėtų atitikti mokslinius reikalavimus ir atitikti GLP principus[155]. Dažniausiai tyrimo planą sudaro:

1) Tyrimo, tiriamosios ir lyginamosios medžiagos identifikacija;

2) Informacija apie rėmėją ir laboratoriją (pvz., pavadinimai, adresai, tyrimo vadovo pavardė ir kt.);

3) Datos (pvz., tyrimo pradžios, pabaigos ir kitos datos);

4) Tyrimo metodai;

5) Aprašymai (pvz., tyrimų sistemų apibūdinimas, dozių koncentracija/dažnis/trukmė ir kt.);

6) Archyvuojamų dokumentų sąrašas[156].

Analizuojant reikalavimus tyrimų planui būtina pažymėti, jog GLP taisyklėse nurodoma, kad „Kiekvienas tyrinėjimas privalo turėti jam būdingą identifikaciją.[157]“, tai reiškia, jog kiekvienam tyrimui yra suteikiama tam tikra unikali numeracija, kuri leidžia laboratorijoje surasti įrašus, kurie susiję būtent su tuo tyrinėjimu ir patvirtinti tam tikrų sukauptų duomenų tapatumą[158]. Tyrimų plane taip pat nurodomi tyrimų sistemos pasirinkimo pagrįstumas bei jos aprašymas. Tyrimų plane turi atsispindėti visa tyrimui vykdyti reikalinga bendroji bei specialioji informacija nuo tyrimų pavadinimo, veiksmų atlikimo datų iki tyrimų sistemų aprašymo įskaitant gyvulininkystės rekomendacijas bei tyrimų sistemoms būtinas aplinkos sąlygas.

---

[152] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:41.

[153] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.

[154] *Ibid*.

[155] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, op. cit., 35.

[156] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, op. cit.

[157] *Ibid*.

[158] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, op. cit., 36.

GLP taisyklėse yra išsamiai nurodyti SVP bei tyrimų planui taikomi reikalavimai. SVP yra laboratorijos dokumentacijos dalis, kuri numato pagrindinius dažnai naudojamus metodus bei standartines procedūras atliekamiems tyrimams, kurių nėra pagrindo įtraukti į tyrimo planą. Tyrimo planas skirtas pateikti išsamią bei tikslią informaciją apie ikiklinikinio tyrimo atlikimą, tuo pagrindu užtikrinant proceso kokybės reikalavimų įgyvendinimą. SVP ir tyrimų planas užtikrina, jog laboratorijoje būtų išsamiai parengtos taisyklės kaip turėtų būti atliekamos standartizuotos procedūros bei konkrečiam tyrimui numatomi bandymai su tyrimų sistemomis.

2.1.4. Ikiklinikinių tyrimų rezultatams nustatyti reikalavimai

GLP taisyklės taip pat apibrėžia reikalavimus galutinei ataskaitai, neapdorotiems duomenims bei archyvui. Tiek galutinė ataskaita, tiek archyvavimas reikalingas tam, jog vėliau, esant reikalui, galima būtų atkurti duomenis.

Visi tyrimai sukuria pirminius duomenis, kartais dar vadinamus šaltiniais[159]. Pirminiai duomenys turi būti apdoroti, tam reikalinga galutinė ataskaita. GLP principai nurodo svarbiausius elementus, kurie turi būti įtraukti į galutinę tyrimo ataskaitą. Už galutinės ataskaitos parengimą yra atsakingas tyrimo vadovas, kuris galutinėje ataskaitoje nurodo tyrimo atitikties GLP principams lygį bei pasirašo taip patvirtindamas duomenų tikrumą[160]. Galutinėje ataskaitoje turėtų būti nuoroda į EBPO ar kitus taikytus metodus[161]. Galutinėje ataskaitoje turi atsispindėti: kas tyrimo metu buvo padaryta (t. y. turėtų būti aprašytas įrodymais pagrįstas tyrimo atlikimas įskaitant stebėjimų ir matavimų rezultatus), kaip tyrimas buvo atliktas (pvz. naudojantis SVP arba pagrįsti nukrypimai nuo SVP), kada tyrimo veiksmai buvo atlikti (nurodyti ar buvo laikomasi tyrimų projekte nurodytų terminų) bei kas atliko tyrimo veiksmus (t. y. būtina nurodyti kas buvo atsakingas už kiekvieną atliktą procedūrą bei duomenų įrašymą). LT GLP įtvirtina, kad galutinėje ataskaitoje nurodoma: 1) tyrinėjimo, tiriamojo ir pamatinio objektų identifikacija; 2) informacija apie rėmėją ir tyrimo laboratoriją; 3) tyrimo pradžios ir pabaigos datos; 4) pranešimas; 5) medžiagų ir tyrimo metodų aprašymas; 6) rezultatai; 7) archyvavimas[162]. Tyrimų vadovas yra atsakingas už mokslinį išaiškinimą, kuris yra tyrimų ataskaitos sudedamoji dalis. Galutinės ataskaitos gali būti pataisomos ar papildomos, tačiau tai turi būti įforminama keitimu.

[159] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:13.
[160] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.
[161] *Ibid.*
[162] *Ibid*.

GLP principai įtvirtina, jog „[...] baigus tyrimus (taip pat jį nutraukus), tyrinėjimo planas, galutinė ataskaita, pirminiai duomenys ir papildoma medžiaga būtų atiduota į archyvą [...]“[163], kadangi atliktus tyrimus gali reikėti atkurti praėjus daugeliui metų po jų užbaigimo, todėl duomenų laikymas turi užtikrinti įrašų saugojimą ilgą laiką be praradimo ar pablogėjimo ir turėtų būti laikomi taip, jog būtų galima greitai surasti[164]. Kaip jau buvo minėta šio skyriaus pradžioje, tyrimo laboratorijoje turi būti paskirtas asmuo, atsakingas už duomenų archyvavimą. Siekiant užtikrinti saugų ir kokybišką duomenų saugojimą, įprasta praktika yra apriboti prieigą prie archyvavimo įrenginių, ir registruoti paimtus bei grąžintus dokumentus, tačiau net jei prieiga yra prieinama tik tam tikriems darbuotojams, rekomenduojama, jog į archyvą įeinantys ir išeinantys asmenys būtų registruojami bei apie tai pažymima[165].

Apibendrinant pabrėžtina, jog galutinė ataskaita bei duomenų archyvavimas yra ikiklinikinių tyrimų sudedamoji dalis, todėl reguliuojama GLP normomis. Galutinės ataskaitos bei archyvavimo pagrindinė funkcija yra duomenų atkuriamumas, kuris taip pat reikalingas siekiant patvirtinti tyrimų pagrįstumą.

2.1.5. Kokybės užtikrinimui nustatyti reikalavimai

Kaip nurodoma GLP taisyklėse, „kokybės užtikrinimo programa – tai apibrėžta sistema, įskaitant personalą, kuri yra nepriklausoma nuo tyrinėjimo, garantuojanti, kad tyrimo laboratorijos vadyba atitinka GLP principus.“[166]. Tačiau ši apibrėžtis nurodo laboratorijos savireguliacijos skyrių, kuris prižiūri vykdomų tyrimų atitiktį GLP principams, o nacionalinių institucijų inspektavimas GLP principų laikymosi atžvilgiu yra atskirtas nuo GLP taisyklių. Šiame skyriuje trumpai aptariama tiek laboratorijos kokybės užtikrinimo programa, tiek normos, skirtos laboratorijų inspektavimui.

GLP principai įtvirtina minimalius kokybės užtikrinimo reikalavimus, reikalingus, jog būtų užtikrintas tyrimo vientisumas bei tyrimų rezultatų pagrįstumas[167]. Kiekviena tyrimo laboratorijos vadovybė turi paskirti atskirą personalą kokybės užtikrinimui įgyvendinti, taip pat turėti dokumentuotą kokybės užtikrinimo programą, garantuojančią, kad tyrimai yra atliekami laikantis GLP principų[168]. Visa kontrolės sistema gali apimti: tyrinėjimo kontrolę, patalpų kontrolę

[163] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.
[164] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, *supra* note, 92:13.
[165] *Ibid*.
[166] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, op. cit.
[167] *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*, op. cit., 51.
[168] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, op. cit.

ir proceso kontrolę[169]. Kokybės užtikrinimo personalas prižiūri visus ikiklinikinio tyrimo etapus, todėl tyrimo vadovas turi sudaryti sąlygas kokybės užtikrinimo personalui naudotis reikalingais dokumentais.

GLP principų laikymosi laboratorijose kontrolės funkcija Lietuvoje yra priskirta Nacionaliniam akreditacijos biurui prie Lietuvos Respublikos aplinkos ministerijos (toliau – Akreditacijos biuras). Akreditacijos biuras savo ruožtu atlieka vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų laboratorijų inspektavimą ir kontroliuoja laboratorijų veiklą, kuri susijusi su GLP. Pagrindiniai kriterijai, apibrėžiantys tyrimų akreditavimą yra išdėstyti GLP laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkoje (kuri yra LR Sveikatos apsaugos ministro, aplinkos ministro ir žemės ūkio ministro įsakymo Nr. 612/564/411 „Dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“ sudėtinė dalis) bei Akreditacijos biuro direktoriaus įsakyme „dėl Nacionalinio akreditacijos biuro prie Lietuvos Respublikos aplinkos ministerijos direktoriaus 2004 m. lapkričio 30 d. įsakymo Nr. V-113 „Dėl Geros laboratorinės praktikos (GLP) atitikties programos patvirtinimo“ pakeitimo“[170].

Apibendrinant, kokybės užtikrinimo personalas bei parengta programa skirti, jog visi ikiklinikiniai tyrimai būtų atliekami vadovaujantis GLP ir gauti tyrimų rezultatai būtų pagrįsti bei tinkami. Taip pat, pažymėtina, jog LR laboratorijų veiklą kontroliuoja bei GLP atitiktį inspektuoja Akreditacijos biuras.

Apibendrinant poskyrį, nuo 1981 m. EBPO išleidus GLP principus reguliuojančias rekomendacijas laboratorijų vykdoma veikla žymiai pasikeitė ir patobulėjo. Šiuo metu EBPO GLP taisyklės yra plačiai taikomos laboratorijų darbo standartizacijai ir kokybės užtikrinimui reguliuoti. Lietuvoje yra įtvirtintos GLP normos LR Sveikatos apsaugos ministro, aplinkos ministro ir žemės ūkio ministro įsakyme Nr. 612/564/411 „Dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, kuris užtikrina laboratorijų veiklos kokybės tęstinumą bei tarptautinį tyrimų pripažinimą. GLP taisyklės įtvirtina laboratorijų darbo sąlygų organizavimo, tyrimo elementų bei tyrimo sistemų apibūdinimo, laboratorijų dokumentacijos reguliavimą, taip pat tyrimų rezultatams

[169] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, *supra* note, 7.

[170] „Nacionalinio akreditacijos biuro prie Lietuvos Respublikos aplinkos ministerijos direktoriaus 2007 m. vasario 20 d. įsakymas Nr. V-16 „dėl Nacionalinio akreditacijos biuro prie Lietuvos Respublikos aplinkos ministerijos direktoriaus 2004 m. lapkričio 30 d. įsakymo Nr. V-113 „Dėl Geros laboratorinės praktikos (GLP) atitikties programos patvirtinimo“ pakeitimo“, *Valstybės žinios* 27-1011 (2007), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.C9424099E39B

bei kokybės užtikrinimo programai keliamus reikalavimus. GLP taisyklės užtikrina kokybišką tyrimų atlikimą bei tyrimų patikimumą.

2.2. Ikiklinikinių tyrimų metodams bei dokumentams, pateikiamiems kompetetingoms institucijoms, taikomi reikalavimai

Vaistinių preparatų kiklinikinių tyrimų metodams bei kompetetingoms institucijoms pateikiamiems dokumentams įtvirtinti yra skirtas ypatingas dėmesys, atsižvelgiant į tai, jog vaistinių preparatų saugumo tyrimai yra susiję su potencialia žala žmonių sveikatai bei gyvybei. Valstybių funkcija yra užtikrinti, jog į rinką pateks tik saugūs ir veiksmingi vaistiniai preparatai, o tam pasiekti yra sukurtas mechanizmas saugumo tyrimų pagrįstumui patikrinti. Toliau bus aptariami pateikiamiems dokumentams bei ikiklinikinių tyrimų metu taikomiems metodams skirti teisės aktai.

2.2.1. Ikiklinikinių tyrimų metu surinktų duomenų pateikimo kompetetingoms institucijoms reikalavimai

Vaistinių preparatų ikiklinikiniai tyrimai yra atliekami siekiant surinkti pakankamai duomenų, patvirtinančių vaistinio preparato saugumą bei surinktus duomenis panaudoti vaisto registracijos patvirtinimui. Tačiau vaisto registracijai taip pat reikia atlikti klinikinius tyrimus su žmonėmis, todėl ikiklinikinių tyrimų metu surinkti duomenys pateikiami tiek leidimą/liudijimą klinikiniams tyrimams išduodančiai institucijai, tiek vaisto registraciją nagrinėjančiai institucijai. Šiame skyriuje bus nagrinėjami teisės aktų reikalavimai, kurie sąlygoja dokumentų pateikimą paraiškas nagrinėjančioms institucijoms.

Norint atlikti klinikinius tyrimus su žmonėmis pirmiausia būtina gauti leidimą. SAM įsakyme Nr. V-435 numatyta, jog „klinikinį vaistinio preparato tyrimą atlikti galima tik turint Lietuvos bioetikos komiteto (toliau – LBEK) pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimą ir VVKT leidimą [...].“[171], o tai reiškia, jog paraiška dėl klinikinio tyrimo teisėtumo yra teikiama dvejoms institucijoms: LBEK bei VVKT. Šiuo atžvilgiu LBEK pateikia etinį būsimo klinikinio tyrimo vertinimą, o VVKT analizuoja pateiktų duomenų pagrįstumą bei teisėtumą. Paraiška bei kiti institucijoms (LBEK ir VVKT) reikalingi dokumentai gali būti pateikiami lygiagrečiai. LBEK ir VVKT teikiamų dokumentų sąrašas yra apibrėžtas SAM įsakymo Nr. V-435 1 ir 2 prieduose. Antrame priede numatyta, kad LBEK pateikiami dokumentai, kurie

[171] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr. V-435 dėl pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimų ir leidimų atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašas“, *supra* note, 61.

yra susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu, tarp jų – tyrėjo brošiūra. Tame pačiame įsakyme yra pateiktas tyrėjo brošiūros apibrėžimas, jog tai „surinkti klinikiniai ir neklinikiniai tiriamųjų vaistinių preparatų moksliniai duomenys, kurie yra svarbūs preparato tyrimui su žmonėmis“[172], bet detalesnis tyrėjo brošiūros turinys nėra apibrėžtas. Tačiau SAM įsakyme dėl vaistinių preparatų registravimo taisyklių yra numatyta, kad tyrėjo brošiūroje turi būti nurodyta „visa svarbi ikiklinikinio tyrimo sukaupta informacija, apimanti cheminius, farmacinius ir biologinius duomenis, toksikologinius, farmakokinetinius ir farmakodinaminius gyvūnų tyrimų duomenis, taip pat ankstesnių klinikinių tyrimų rezultatus ir atitinkamus duomenis, pagrindžiančius pasiūlyto tyrimo pobūdį, mąstą ir trukmę“[173].

Pirmame įsakymo priede numatyta, kad VVKT kartu su prašymu taip pat pateikiama LBEK išduoto liudijimo kopija bei „Su tiriamuoju vaistiniu preparatu susiję duomenys: tyrėjo brošiūra“ ir „tiriamojo vaistinio preparato dokumentų rinkinys“[174]. Tiriamojo vaistinio preparato dokumentų rinkinyje turi būti „pateikiama informacija apie bet kurio tiriamojo vaisto kokybę ir tiriamojo vaisto gamybos ir kontrolės duomenis, taip pat neklinikinių studijų duomenys ir vaisto vartojimo klinikinėje praktikoje duomenys“[175].

Atsižvelgiant į tai kas išdėstyta, matyti, jog visi dokumentai dėl leidimo atlikti klinikinius tyrimus yra dubliuojami, kadangi pateikiami dvejoms institucijoms (VVKT ir LBEK) atskirai, todėl šios normos, atsižvelgiant į Reglamento Nr. 536/2014 80 str., kuriame numatyta supaprastinta paraiškų teikimo kompetetingoms institucijoms tvarka yra keistinos. Kadangi šis SAM įsakymas Nr. V-435 nėra suderintas su Reglamentu Nr. 536/2014 nuostatomis, todėl keičiantis LR Biomedicininių tyrimų etikos įstatymui, keisis taip pat SAM įsakymo Nr. V-435 preambulė bei kai kurie straipsniai.

Reikalavimus kompetetingai institucijai pateikiamiems dokumentams dėl vaistinio preparato registravimo Lietuvoje nustato SAM įsakymas dėl vaistinių preparatų registravimo taisyklių. Minėtame įsakyme įtvirtinta, kad norint registruoti vaistinį preparatą LR būtina VVKT pateikti paraišką pagal patvirtintą formą ir kartu su ja tam tikrus papildomus dokumentus, kurie apibūdina ikiklinikinių tyrimų metu surinktą informaciją. Vaisto registracija galima tiek nacionaliniu lygiu, tiek tarptautiniu, dokumentus pateikiant EVA. Žvelgiant iš šios perspektyvos,

[172] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr. V-435 dėl pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimų ir leidimų atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašas“, *supra* note, 61.
[173] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“, *supra* note, 64.
[174] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr. V-435 dėl pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimų ir leidimų atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašas“, op. cit.
[175] „Europos Parlamento ir Tarybos 2014 m. balandžio 16 d. Reglamentas (ES) Nr. 536/2014 dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB“, *supra* note, 62.

SAM įsakymas dėl vaistinių preparatų registravimo taisyklių yra suderintas su EVA išleistomis gairėmis, kuriose numatyti reikalavimai vaistinį preparatą registruojant tarptautiniu mastu. Vaistinį preparatą registruojant Lietuvoje dokumentai yra pateikiami atsižvelgiant į SAM įsakyme dėl vaistinių preparatų registravimo taisyklių pateiktus penkis modulius, iš kurių vienas yra „ikiklinikiniai protokolai“. Dokumentai dėl vaistinio preparato registracijos yra pateikiami „griežtai laikantis formos, turinio ir numeravimo sistemos [...] standartų [...]“[176]. Vaistinių preparatų registracijai yra reikalingi surinkti farmakologiniai, farmakokinetiniai bei toksikologiniai ikiklinikinių tyrimų duomenys. Šie dokumentacijai keliami reikalavimai yra implimentuoti iš EVA Bendrojo techninio dokumento dėl žmonėms naudojamų vaistinių preparatų registracijos neklinikinės apžvalgos ir 2 modulio neklinikinės santraukos modulio organizavimo (angl. European Medicines Agency, Topic M4S Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2) (toliau – EVA M4S) siekiant suvienodinti vaistinių preparatų registracijos taisykles tarptautiniu mastu būtent atsižvelgiant į tai, jog vaistinių preparatų saugumo užtikrinimas nėra vienos valstybės atsakomybė.

2.2.2. Ikiklinikiniuose tyrimuose taikomiems metodams keliami reikalavimai

Pradedant bei planuojant ikiklinikinę studiją būtina įsitikinti, jog atrinkti tyrimo būdai yra tikrai geri ir tinkami.[177] Renkantis tyrimų metodą atsižvelgiama į tai, jog vaistų testavimas būtų kuo paprastesnis, greitesnis bei leidžiantis per trumpą laiką ištirti didelį medžiagų kiekį.[178] Neklinikinio saugumo įvertinimo pagrindinis uždavinys yra apibūdinti toksinį poveikį tam tikriems organams, priklausomybę nuo dozės, santykį tarp nepageidaujamo ir pageidaujamo poveikio ir, jei būtina, galimą grįžtamumą[179]. Vaistinių preparatų ikiklinikiniai tyrimai gali būti skirstomi į *in vivo, in vitro* ir *in silico*[180]. Ankstyvuose vaistinių preparatų kūrimo etapuose pagrinde yra atliekami *in silico* kompiuteriniai stimuliuojantys metodai, o vėliau atliekami *in vitro* (su ląstelėmis, audiniais, fermentais arba receptoriais) ir/arba *in vivo* (su gyvūnų rūšimis) tyrimai.[181]. *In vitro* tyrimai pralenkia *in vivo* tyrimus tuo, jog juos lengviau atlikti, jie žymiai pigiau

[176] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“, *supra* note, 64.
[177] Graham L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry* (United Kingdom: Oxford University Press, 2013), 195.
[178] *Ibid*.
[179] European Medicines Agency, ICH guideline M3(R2) on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals, *supra* note, 68.
[180] Algirdas Brukštus, *Vaistų kūrimo principai: metodinė priemonė* (Vilnius: TEV leidykla, 2012), 120.
[181] Graham L. Patrick, op. cit.

kainuoja, yra mažiau kontraversiški bei standartizuoti.[182] Tačiau, vėlesniuose ikiklinikinių tyrimų etapuose neišvengiamai yra atliekami *in vivo* tyrimai tam, jog būtų patikrinta ar vaistas turi reikiamą farmakologinį poveikį ir išsiaiškinti farmakokinetines savybes. Šiuolaikinė medicina bei įtvirtinti tarptautiniai teisės aktai reikalauja, jog būtų atlikti tiek *in vitro,* tiek *in vivo* tyrimai. Nors ir klinikiniai tyrimai riboja neklinikinius tyrimus savo pradžia, neklinikiniai saugumo tyrimai turėtų būti pakankamai adekvačiai apibūdinantys galimą neigiamą poveikį, kuris gali atsirasti klinikinio tyrimo sąlygomis[183]. Iš esmės, vaisto vystymas yra laipsniškas procesas, apimantis tiek gyvūnų, tiek žmogaus efektyvumo ir saugos informacijos vertinimą[184].

Kai kuriais atvejais, patvirtinti testo tinkamumą yra gan paprasta (pvz antibakteriniai agentai tiriami žiūrint, kaip efektyviai yra žudomos bakterijų ląstelės (*in vitro*)[185]), tačiau dažniausiai pasirinkti tinkamą testavimą yra sudėtingiau, nes tenka keliais, vienas kitą papildančiai testais patvirtinti vaistinio preparato veikimo mechanizmą[186]. Pradinių testų tipai ir skaičius priklauso nuo farmakologinio tikslo (pvz.: vaistai nuo infekcijų paprastai bandomi su įvairiais infekcijas sukeliančiais organizmais)[187]. Taip pat, „norint nustatyti vaisto veikimo mechanizmą ir selektyvumą, molekulė tiriama ir dėl plataus kitokio veikimo spektro“[188]. Šiame skyrelyje bus nagrinėjami tarptautiniai teisės aktai, reguliuojantys metodus, taikomus vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų metu.

Bet kuriuo aspektu nagrinėjant vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimą susiduriama su reikalavimais dokumentacijai, kuri pateikiama kompetetingai institucijai nagrinėjančiai arba klinikinių tyrimų pagrįstumo klausimą, arba jau vaisto registracijos klausimą, o pateikiami duomenys turi būti pagrįsti tam tikrais tyrimuose naudojamais metodais. Visa tai yra neatsiejamai susiję, tačiau, nagrinėjant šią tema iškyla klausimas kam reikia harmonizuoti naudojamų metodų reguliavimą. Anksčiau vaistų bandymuose naudojami metodai buvo žymiai primityvesni, t. y. vaistų tyrimuose buvo naudojami tik gyvūnai, tačiau šiuo metu vaistų tyrimai yra žymiai labiau išvystyti ir sudėtingesni.

Per pastaruosius 27 metus, siekiant harmonizuoti vaistinių preparatų patekimo į rinką kelią, didelį indėlį įnešė TDT, kurios išleistos rekomendacijos suvienodino vaistinių preparatų tyrimų pripažinimą tarptautiniu mastu. Atsižvelgiant į tai, kad daugelis vaistinių preparatų yra testuojami nebūtinai toje pačioje valstybėje ar regione (pvz. ES) kur yra registruojami, išleisti TDT standartai žymiai palengvina tiek tyrimų rėmėjų, tiek institucijų darbą[189]. Pagrindinis TDT

[182] Graham L. Patrick, *supra* note, 177.
[183] European Medicines Agency, ICH guideline M3(R2) on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals, *supra* note, 68.
[184] *Ibid*.
[185] Algirdas Brukštus, *supra* note, 180*:*123.
[186] *Ibid*., 124.
[187] Bertram G. Katzung, *supra* note, 3:64.
[188] *Ibid*.
[189] Ali Said Faqui, *supra* note, 2:190.

harmonizavimo tikslas – suderinti ne tik institucijoms pateikiamų dokumentų formą, bet ir turinį, pateikti pavyzdžius kokie tyrimai išties yra pagrindžiantys klinikinius tyrimus[190]. Šiame skyrelyje pateikti pagrindiniai ŽSVK išleisti teisės aktai, kurie yra implimentuoti į ES teisės sistemą būtent iš TDT išleistų gairių, reikšmingų visuose trijuose regionuose (ES, JAV ir Japonija) įskaitant ir Lietuvą, vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų atžvilgiu.

Nors TDT gairės yra rekomendacinio pobūdžio, tačiau EVA svarbiausias ir aktualiausias vaistinių preparatų tyrimams gaires yra implimentavusi į ES teisės sistemą ir norint vaistinį preparatą registruoti per EVA, pateikti dokumentai privalo atitikti ŽSVK rekomendacijų normas. ŽSVK pagrindinės rekomendacijos, kurios aktualios vaistinių preparatų ikiklinikiniams tyrimams pateikiamos žemiau esančioje nuorodoje[191]. Atkreiptinas dėmesys į tai, jog rekomendacijos yra nuolat atnaujinamos ir papildomos – 2018 m. numatyta peržiūrėti kai kurias gaires (pvz.: European Medicines Agency, Topic S5(R2) Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility, CPMP/ICH/386/95, (1994) ir European Medicines Agency, Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products; CHMP/SWP/28367/07, (2007))[192], todėl ypatingai svarbu sekti permainas ir atnaujinti Lietuvos teisinę bazę, atsižvelgiant į keičiamas normas. Kiekviena iš nuorodoje Nr. 186 paminėtų rekomendacijų aptarta nebus, tačiau šiame skyrelyje pabrėžiamos svarbiausios ŽSVK normos reikšmingos Lietuvos teisinei bazei.

Kaip jau buvo minėta, kai kuriuos ŽSVK normos yra implimentuotos į SAM įsakymą dėl vaistinių preparatų registravimo taisyklių. Apžvelgiant bendruosius vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų aspektus paminėtina, jog šiame kontekste išskirtinos EVA M3(R2) „Vaistinių preparatų neklinikinių saugumo tyrimų atliekant klinikinius tyrimus su žmonėmis ir rinkodaros leidimo suteikimo gairių“ (angl. Guideline M3(R2) on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals) (toliau – EVA

[190] Ali Said Faqui, *supra* note 2:9.

[191] Šiuo metu galiojančios EVA komitetų išleistos gairės, aktualios vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų atžvilgiu:

- European Medicines Agency, Guideline M3(R2) on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals, EMA/CPMP/ICH/286/1995, (2009);
- European Medicines Agency, ICH Topic M 4 S Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Safety, CPMP/ICH/2887/99, (2003);
- European Medicines Agency, Guidaline S6 (R1) - Preclinical Safety Evaluation for Biotechnological-Derived Pharmaceuticals, EMA/CHMP/ICH/731268/1998, (2011);
- European Medicines Agency, Topic S5(R2) Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility, CPMP/ICH/386/95, (1994);
- European Medicines Agency, Topic S4 Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Nonrodent Toxicity Testing), CPMP/ICH/300/95, (1999);
- European Medicines Agency, Topic S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals, CPMP/ICH/539/00 (2001);
- European Medicines Agency, Topic S7B The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals, CPMP/ICH/423/02, (2005);
- European Medicines Agency, S3A Toxicokinetics: A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicology Studies, CPMP/ICH/384/95, (1995);
- European Medicines Agency, Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products, CHMP/SWP/28367/07, (2007);
- European Medicines Agency, Position Paper on the Preclinical Safety Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose, CPMP/SWP/2599/02, (2002).

[192] Europos vaistų agentūra, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., http://www.ema.europa.eu/ema

M3(R2)) bei EVA M4S gairės, kurios įtvirtina vaistinių preparatų ikiklinikiniams tyrimams skirtus principus.

EVA M3(R2) gairės apibrėžia bendruosius reikalavimus atliekant farmakologinius, farmakokinetinius, toksikologinius tyrimus, įskaitant vienos dozės bei kartotinius toksiškumo tyrimus, taip pat vietinio toleravimo, genotoksiškumo, kancerogeniškumo, toksiškumo reprodukcijai ir vystymuisi, imunotoksiškumo, fototoksiškumo bei galimos priklausomybės nuo vaisto tyrimų bendruosius principus. Šios gairės taip pat daro nuorodas į kitas rekomendacijas, susijusias su minėtais tyrimais, tačiau išsamiau aprašančias tam tikro tyrimo specifiškumą. EVA M3(R2) gairėse ypatingas dėmesys skirtas dozės nustatymo tyrimams bei ikiklinikinių tyrimų trukmės nustatymui lyginant su numatomais klinikiniais tyrimais su žmonėmis. Ikiklinikinių tyrimų metu surinkta informacija naudojama siekiant nustatyti pradinę saugią dozę ir dozės intervalą tyrimams su žmonėmis ir nustatyti galimą potencialų neigiamą poveikį atliekant klinikinį stebėjimą[193]. Gairėse taip pat yra užsiminta apie gyvūnų mažinimo ikiklinikiniuose tyrimuose principą ir galimą pakeitimą į alternatyvius tyrimus nenaudojant gyvų gyvūnų.

SAM įsakymas Nr. V-596 apibrėžia reikalavimus ikiklinikinių tyrimų metodams bei pateikiamų dokumentų turiniui, t. y. nurodo pagrindinius aspektus, kurie turėtų būti akcentuoti pateikiamuose dokumentuose. SAM įsakyme dėl vaistinių preparatų registravimo taisyklių nurodyta, kad tyrimo metodai „[...] turi būti aprašyti taip išsamiai, kad juos būtų galima pakartoti, o tyrėjas privalo juos specialiai patvirtinti (atlikti validaciją).“[194]. Ikiklinikinių tyrimų metu turi būti ištirtas nepageidaujamas farmakodinaminis poveikis fiziologinėms funkcijoms, taip pat vaisto APMP. Nustatinėjant metodo tinkamumą vaisto APMP tyrimams, žmogaus kilmės medžiagoms suteikiamas prioritetas lyginant su gyvūninės kilmės medžiagomis. SAM įsakyme Nr. V-596 nurodyta, kad atliekant tiek vienos dozės toksiškumo tyrimus, tiek kartotinių dozių toksiškumo tyrimus reikėtų pasitelkti EVA išleistas rekomendacijas; tiriant vaisto kancerogeniškumą atkreiptinas dėmesys į vaisto specifiškumą bei vaisto vartojimo trukmę; atliekant galimo toksiškumo embrionui / vaisiui tyrimus pasitelkti dviejų rūšių žinduolius, iš kurių vienas turėtų būti ne graužikai[195]. SAM įsakyme dėl vaistinių preparatų registravimo taisyklių pabrėžiama, kad vietinio toleravimo tyrimai labai priklauso nuo planuojamų klinikinių tyrimų ir šiuo atveju tyrimus

[193] European Medicines Agency, ICH guideline M3(R2) on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals, *supra* note, 68.
[194] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“, *supra* note, 64.
[195] *Ibid.*

su gyvūnais gali būti pakeisti *in vitro* tyrimais, jei jie yra pakankamai pagrindžiantys bei vertingi[196].

Apibendrinant galima teigti, jog tiek Lietuvos, tiek tarptautiniai teisės aktai reikalauja, kad ikikiklinikinių tyrimų metu būtų atliekami visi galimi bei vystomam vaistiniam preparatui tinkami *in silico*, *in vitro* ir *in vivo* tyrimai, tam, kad būtų nustatytas vaisto veikimo mechanizmas, dozuotė bei galimas nepageidaujamas poveikis. Dėl ikiklinikinių vaistinių preparatų tyrimų metodų harmonizavimo EVA yra išleidusi eilę tarptautinės reikšmės rekomendacijų, kurios yra aktualios taip pat Lietuvos mokslininkams, atliekantiems vaistinių preparatų tyrimus.

[196] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“, *supra* note, 64.

3. VAISTINIŲ PREPARATŲ IKIKLINIKINIŲ TYRIMŲ SU GYVŪNAIS REGULIAVIMAS

Iš esmės, gyvoji gamta žmonėms teikia paslaugą – galimybę vaistinius preparatus išbandyti su gyvūnų modeliais, taip apsaugant žmones nuo galimo pavojaus sveikatai bei suteikiant galimybę išgydyti ligas. Atsižvelgiant į tai, yra ypatingai svarbu tyrimuose užtikrinti gyvūnų gerovę bei apsaugą, t. y. tyrimų metu kiek įmanoma elgtis taip, jog gyvūnas patirtų kuo mažiau streso, o pastebėjus, jog gyvūnas patiria kančias ar skausmą nedelsiant imtis pačių humaniškiausių veiksmų, kurie nutrauktų/sumažintų gyvūno patiriamą stresą. LR teisės sistemoje pagrindinius gyvūnų gerovės principus įtvirtina 2007 m. balandžio 5 d. ratifikuota „Europos konvencija dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos“[197], LR Gyvūnų gerovės įstatymas, VMVT direktoriaus įsakymas Nr. B1-866 „Dėl mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų“ ir kt. Šiame skyriuje aptariami tarptautiniai bei nacionaliniai teisės aktai, reguliuojantys vaistinių preparatų tyrimų su gyvūnais sritį.

Mokslinėje literatūroje ir tarptautinėse diskusijose galima aptikti kontraversiškų nuomonių dėl gyvūnų naudojimo ikiklinikiniuose tyrimuose. Iš vienos pusės yra manoma, jog dėl panašumo į žmogaus organizmą, gyvūnų tyrimų su vaistais dar ilgai nepakeis kiti metodai, kadangi tik tokiu būdu galima stebėti vaistinio preparato veikimo mechanizmą gyvame organizme bei nustatyti pirminę dozę tyrimams su žmonėmis[198], iš kitos – nustatyta, jog yra nuo 80 iki 85 proc. tikimybė, kad sėkmingai atlikus vaistinių preparatų toksiškumo tyrimus su pelėmis, tolesni atliekami tyrimai su žmonėmis nepasiteisins[199]. Pastaraisiais metais valstybės tam tikra prasme varžosi dėl naujausių technologijų ikikliniuose tyrimuose įdiegimo ir gyvūnų tyrimų pakeitimo alternatyviais metodais: 2015 m. Jungtinė Karalystė savo veiklos strategijoje numatė iki 2030 m. galimybę gyvūnų modelių tyrimuose taikymą pakeisti negyvūninės kilmės technologijomis[200]; Nyderlandų vyriausybė 2016 m. oficialiai paskelbė rezoliuciją, kuria siekia iki 2025 m. tapti inovacijų įdiegimo tyrimų srityje nenaudojant gyvų gyvūnų pasaulyje lyderiaujančia valstybe[201]. Nepaisant to, ikiklinikiniuose vaistinių preparatų tyrimuose tam tikrų gyvūnų rūšių naudojimas yra įtvirtintas imperatyviomis normomis ir artimiausiu metu neketinama jų keisti.

[197] „Europos konvencija dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos, 1986 m. kovo 18 d., Strasbūras“, *Valstybės žinios* 49-1883 (2007), https://www.e-tar.lt/portal/legalAct.html?documentId=TAR.F1B527AE313B

[198] Silvio Garattini, Giuliano Grignaschi, “Animal testing is still the best way to find new treatments for patients”, *European Journal of Internal Medicine* 39 (2017): 32-33.

[199] Vijay Pal Singh ir kt., “Critical evaluation of challenges and future use of animals in experimentation for biomedical research”, *International Journal of Immunopathology & Pharmacology*, 29-4 (2016): 552, http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0394632016671728

[200] Jungtinės Karalystės vyriausybė, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., https://www.gov.uk/government/news/non-animal-technologies-new-vision-strategy-and-roadmap-for-uk

[201] Manon Beekhuijzen, “The era of 3Rs implementation in developmental and reproductive toxicity (DART) testing: Current overview and future perspectives”, *Reproductive Toxicology*, 72 (2017):94.

EVA M3(R2) gairėse įtvirtinti tobulinimo, mažinimo ir pakeitimo principai, tačiau teikiant duomenis dėl vaistinių preparatų klinikinių tyrimų pagrįstumo ar vaistų registracijos kompetetingoms institucijoms turi būti pateikti tam tikri vaisto veikimo mechanizmą pagrindžiantys *in vivo* tyrimai. EVA M3(R2) rekomendacijoje taip yra pateikti pirminės ir kartotinės dozės nustatymo metodai, kurie turi būti pagrindžiami tyrimų su gyvūnų rūšimis. SAM įsakyme Nr. V-596 dėl vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų 21 p. numatyta, kad pateikiant paraišką „registruoti vaistinį preparatą [...] pateikiama [...] ikiklinikinė (tyrimų su gyvūnais duomenys) [...] apžvalga“. GLP taisyklėse, nustatant reikalavimus darbui su tyrimų sistemomis, didžiausias dėmesys yra skiriamas būtent gyvūnų modelių naudojimui. Atsižvelgiant į tai, vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų didelę dalį sudaro *in vivo* tyrimai su gyvūnais, todėl dėl šių imperatyvių normų yra tikslinga aptarti gyvūnų naudojimo ikiklinikiniuose tyrimuose reguliavimą.

3.1.Vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų su gyvūnais reikšmė

Šveicarų gydytojas – filosofas Paracelsas (Philippus Theophastus Aureolus Bombastus von Hohenheim, 1492-1541) dar XVI a. pareiškė, jog „[...] vaistą nuo nuodo skiria tik dozė“[202]. Iš esmės, vaisto saugumas gali būti tik sąlyginis ir tai vertinama pagal vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. LR Farmacijos įstatymo 2 str. 27 d. numato, jog „Naudos ir rizikos santykis – vaistinio preparato palankaus terapinio poveikio ir keliamo pavojaus asmens ir visuomenės sveikatai santykis, nustatytas vertinant to preparato kokybę, saugumą ir veiksmingumą“. Tai reiškia, kad nesaugus vaistinis preparatas negali patekti į rinką, todėl vaistinis preparatas turi būti išsamiai ištirtas.

Ikiklinikinių tyrimų procese yra vykdoma iniciacija, kai vaistinis preparatas gyvame organizme sąveikauja su molekuliniu taikiniu taip sukeldamas pakitimus. Tokiu būdu yra sukeliama įvykių organizme seka ir atskleidžiamas tam tikras vaisto veikimo mechanizmas. Visas šis procesas yra atliekamas tyrimuose naudojant gyvūnus; tai padeda nustatyti pirminę dozę žmonėms ir visu užfiksuotu stebėjimo procesu yra vadovaujamasi klinikinių tyrimų metu[203]. Saugumo tyrimų su gyvūnais branduolį sudaro vaistinio preparato poveikio gyvybinėms funkcijoms ištyrimas. Įprastai laikoma, jog gyvybiškai svarbios yra širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo ir centrinės nervų sistemos, todėl vaistinio preparato saugumo įvertinimas yra orientuotas į šias išvardintas sistemas.[204] Toksinis poveikis yra pagrindinė priežastis, dėl kurios

[202] Algirdas Šačkus, *supra* note, 9:13.
[203] Ali Said Faqui, *supra* note 2:9.
[204] European Medicines Agency, ICH Topic S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals, CPMP/ICH/539/00, (2001), http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000959.jsp

net 40 proc. naujų cheminių junginių nepereina ikiklinikinių saugumo tyrimų su gyvūnais ir prieš pradedant klinikinius tyrimus net 89 proc. tyrimų yra atmetami dėl toksinio poveikio kepenims ir širdžiai[205]. Atsižvelgiant į tai, ypatingai svarbu yra planuojant vaistinių preparatų ikiklinikinius tyrimus tinkamai pasirinkti gyvūnų rūšį.

Pasirinkus netinkamą gyvūno rūšį gali kilti tam tikrų problemų vertinant vaistinio preparato farmakokinetiką ir dėl to rezultatai gali būti iškraipyti, todėl netinkami[206]. Pasirinkimo veiksniai turi apimti gyvūnų modelio galimą farmakodinaminį atsaką, farmakokinetikos profilį, rūšį, lytį, amžių, tyrimų sistemos jautrumą ir atkuriamumą bei visus turimus apie ją duomenis. Iš esmės gyvūnų ir žmogaus fiziologijos yra panašios, tačiau skirtingos, todėl tam, jog tinkamai interpretuoti gautus rezultatus, kartais yra naudojami transgeniniai gyvūnai, kurių genetinis kodas yra pakeistas (pvz. tam tikras genas pakeičiamas į žmogaus geną)[207]. Taip pat, tiriant vaistinius preparatus gyvūnams yra sukeliamos ligos, kurios būdingos žmonėms (pvz. gyvūnui sukeliamas vėžys ir tiriamas vaistinis preparatas potencialiai galintis išgydyti vėžį)[208], dėl to gyvūnai gali patirti tam tikrus išgyvenimus.

Nepaisant ikiklinikinių tyrimų metu gaunamos naudingos informacijos apie vaistinio preparato veikimą gyvame organizme, taip potencialiai užkertant kelią pavojui vaistinį preparatą vartojant žmonėms, tyrimų metu yra naudojami gyvūnai, kurie negali apsiginti, todėl patiria skausmą, kančią ir baimę. Atsižvelgiant į tai, tyrimų su gyvūnais sritis išsiskiria jautrumu, todėl yra išsamiai reglamentuota, siekiant ne tik užtikrinti tinkamą vaistinių preparatų tyrimų kokybę, tačiau ir apsaugant gyvūnų teises ir laisves.

3.2. Pakeitimo, sumažinimo ir tobulinimo principų įtvirtinimas teisės sistemoje

Diskusijos dėl vaistinių preparatų tyrimų, kuomet naudojami gyvūnai kilo dar šeštame dešimtmetyje, kai buvo susirūpinta dėl gyvūnų apsaugos ir tyrimų kokybės. Mokslininkai W. Russell ir R. Burch, 1955 m. išleistoje knygoje „Humaniškos eksperimentinės technikos principai“ (angl. The Principles of Humane Experimental Technique) aprašė 3R koncepciją reiškiančią „pakeitimą“, „sumažinimą“ ir „tobulinimą“ (angl. replacement, reduction, refinement)[209],[210]. Minėtos knygos autoriai pasiūlė 3R koncepciją, kaip siektiną strategiją humaniškiems tyrimų metodams plėtoti. Pagrindinę idėją autoriai apibūdino taip: „Jei mums reikia

[205] Sreenivasa Ramaiahgari, *supra* note, 1:11.
[206] Algirdas Brukštus, *supra* note, 180:122.
[207] *Ibid*., 123.
[208] *Ibid*.
[209] Janina Didžiapetrienė, Saulė Uleckienė, *Eksperimentiniai onkologijos modeliai*. *Mokomoji knyga* (Vilnius: VU Onkologijos institutas, VĮ Mokslotyros institutas, 2008), 104.
[210] Europos Komisija, *Rūpinamės gyvūnais, remiame mokslą, Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos*, (Novo Nordisk, 2010), 2.
http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/guidance/directive/lt.pdf

kriterijaus, kuriuo vadovaudamiesi pasirinksime, kokius bandymus atlikti, humaniškumo kriterijus yra geriausias, kokį tik galime sugalvoti.“[211], todėl visą vaistinių preparatų tyrimų su gyvūnais reguliavimo branduolį sudaro būtent humaniškumo principas ir 3R koncepcija.

Sumažinimo principas suprantamas, kaip gyvūnų skaičiaus, naudojamo tyrimuose apribojimas ir mažinimas. Mokslinės žinios nuolat keičiasi ir laikui bėgant siekiant tobulinti potencialaus pavojaus žmonėms įvertinimą atsiranda galimybė modernizuoti tyrimų paradigmas bei mažinti gyvūnų naudojimą tyrimuose[212]. Gyvūnų skaičių galima sumažinti pasirenkant atitinkamas eksperimentines procedūras, kontroliuojant aplinkos veiksnius ir standartizuojant gyvūnų populiacijas.[213]. Tobulinimas, dar kitaip vadinamas – sąlygų gerinimo principas, siejamas su skatinimu įvairiais būdais sumažinti gyvūnams keliamą skausmą ir stresą tyrimų su jais metu.[214] XIX a. pab. buvo atrasti anestetikai ir tai suteikė galimybę tyrimų metu nuskausminti gyvūną.[215] Siekis pagerinti gyvūnams sąlygas sietinas ne tik su tobulinimu tyrimo metu, bet ir prieš tyrimą, kai reikiama gerai išstudijuoti fiziologines gyvūno charakteristikas, jo elgesį, gyvūnų homeostazę, nuo kurios svyravimo gali priklausyti normalus gyvūnų elgesys ir ligos. Nepaisant siekio kuo labiau pagerinti gyvūno sąlygas, tyrėjas visada turi būti užtikrintas, kad šie patobulinimai ne tiktai pagerins gyvūnų gyvenimą, bet ir užtikrins tyrimo kokybę.[216]. Pakeitimo principas suvokiamas kaip galutinis tikslas, t. y. kaip siekiamybė *in vivo* tyrimus pakeisti kitais metodais.[217] Nustatyta, jog esant kitiems metodams, neturėtų būti atliekami *in vivo* tyrimai, su intencija, jog gyvūnai yra juslios būtybės ir geba patirti kančią, baimę ir skausmą. Pakeitimo principas yra kaip siekiamybė, kadangi nors ir pageidautina, jog gyvūnų naudojimą tyrimų procedūroms pakeistų kiti metodai, tačiau gyvūnus naudoti vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų metu tebėra būtina, siekiant apsaugoti žmonių sveikatą ir aplinką[218], tačiau, nors visiškas tyrimų su gyvais gyvūnais pakeitimas šiomis dienomis nėra galimas, siekiama pakeisti procedūras alternatyviais metodais, kai tik yra įmanoma tai padaryti moksliniu požiūriu.

Pažymėtina, jog, siekiant įgyvendinti mokslininkų W. Russell ir R. Burch 3R idėją bei įgyvendinti bent minimalius standartus tyrimų su gyvūnais srityje 1986 m. kovo 18 d. buvo pasirašyta „Europos konvencija dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos“[219], o vėliau Europos Bendrijų Taryba priėmė Direktyvą Nr.

---

[211] Europos Komisija, *Rūpinamės gyvūnais, remiame mokslą, Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos*, *supra* note, 210.
[212] Manon Beekhuijzen, *supra* note, 201:87.
[213] Janina Didžiapetrienė, *supra* note, 209.
[214] *Ibid*.
[215] Osvaldas Rukšėnas, Virginija Bukelskienė, „Eksperimentai su gyvybe: paminklas nežinomai pelei“, *Spectrum*, 1 (4) (2006), 5 http://naujienos.vu.lt/wp-content/uploads/2006/02/Spectrum_4.pdf
[216] Janina Didžiapetrienė, op. cit.
[217] Europos Komisija, *Rūpinamės gyvūnais, remiame mokslą, Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos*, op. cit.
[218] „Europos Parlamento ir Tarybos 2010 m. rugsėjo 22 d. Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos“, Europos Sąjungos oficialus leidinys, *OJ L* 276 (2001), http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=celex:32010L0063
[219] „Europos konvencija dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos, 1986 m. kovo 18 d., Strasbūras“, *supra* note, 197.

86/609/EEB „dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsauga, suderinimo“[220]. Laikui bėgant, 3R koncepcija buvo plečiama ir atnaujinama. Paminėtina, jog Europos Parlamento ir Tarybos 2010 m. išleista direktyva 2010/63/ES „dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos“ (toliau – Direktyva 2010/63/ES) nustatė griežtus teisinius reikalavimus taikyti 3R koncepciją visiems tyrimuose naudojamų gyvūnų priežiūros ir naudojimo aspektams.[221] Į Lietuvos teisės aktus Direktyva 2010/63/ES implimentuota 2012 m. VMVT įsakymu Nr. B1-866 „Dėl mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų“ (toliau – VMVT įsakymas Nr. B1-866). Atsižvelgiant į visa tai, teigtina, jog W. Russell ir R. Burch idėja buvo išplėtota priimant tarptautinės ir nacionalinės reikšmės teisės aktus.

Atkreiptinas dėmesys, jog VMVT įsakyme Nr. B1-866 numatyta, jog „Planuojant ir vykdant bandymo su gyvūnais projektą, turi būti užtikrinama, kad [...] bus naudojamas kuo mažesnis bandomųjų gyvūnų skaičius, leidžiantis pasiekti numatomus projekto tikslus [...] (ir) kiek tai įmanoma procedūros bus pakeistos moksliškai pagrįstais metodais ar bandymų strategijomis, nesusijusiomis su gyvų gyvūnų naudojimu.“; taip pat įtvirtina, jog atliekant vaistinių preparatų ikiklinikinius tyrimus turi būti „[...] naudojamas mažiausias bandomųjų gyvūnų skaičius“[222]. Laboratorijose, kuriose yra atliekami vaistinių preparatų tyrimai su gyvūnais, turi būti sudaryta gyvūnų gerovės taryba, kuri atsakinga už gyvūnų skaičiaus atliekamose procedūrose mažinimo, sąlygų gerinimo bei alternatyvių metodų tyrimuose plėtojimą[223]. Iš esmės, gyvūnų skaičiaus mažinimas reiškia kruopštų tyrimų projektavimą bei analizę, o tai reiškia, jog prieš pradedant tyrimus su gyvūnais, reikia apskaičiuoti tam tikrą minimalų eksperimentinės grupės dydį naudojant pažangiausias tyrimų planavimo technikas[224]. Vienas iš būdų, naudojamų gyvų gyvūnų procedūrose skaičiui sumažinti, yra pakartotinis procedūrų atlikimas su tais pačiais gyvūnais daugiau nei vieną kartą (jeigu tai netrukdo siekti mokslinio tikslo arba dėl to nepablogėja gyvūno gerovė)[225] bei linijinių gyvūnų naudojimas. Taip pat, siekiant plėtoti sumažinimo principą didelę

[220] „Europos Bendrijų Tarybos 1986 m. lapkričio 24 d. Direktyva 86/609/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsauga, suderinimo“, Oficialusis leidinys, *L 358* (1986), http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/HTML/?uri=CELEX:31986L0609&from=en

[221] Europos Komisija, *Rūpinamės gyvūnais, remiame mokslą, Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos*, *supra* note, 210.

[222] „Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. spalio 31 d. įsakymas Nr. B1-866 dėl Mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų patvirtinimo“, *Valstybės žinios* 130-6595 (2012). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.95A923A58EDE/InVIULDXUy

[223] *Ibid*.

[224] David G. Allen, Michael D. Waters, *Reducing, Refining and Replacing the Use of Animals in Toxicity Testing* (USA: RSC Publishing Integrated Laboratory Services, 2014), 2, https://books.google.lt/books?id=9HMoDwAAQBAJ&pg=PP1&lpg=PP1&dq=David+G.+Allen,+Michael+D+Waters+Reducing,+Refining+and+Replacing&source=bl&ots=f9ftaBxk0F&sig=Mvq2voSlPl_Sbc-K9qaYL87wEGA&hl=lt&sa=X&ved=0ahUKEwini5-Z0ePXAhXDE5oKHcUPDREQ6AEILzAB#v=onepage&q=d&f=false

[225] „Europos Parlamento ir Tarybos 2010 m. rugsėjo 22 d. Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos“, *supra* note, 218.

reikšmę turi tarpinstitucinis mokslininkų bendradarbiavimas skatinantis audinių/organų dalijimąsi bei žinių ir patirties perėmimą planuojant bei atliekant tyrimus[226].

Siekiant labiau išplėtoti 3R principus tyrimuose su gyvūnais, Europos Komisija, atsižvelgusi į Direktyvos 2010/63/ES „dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos“ siektinus tikslus dėl alternatyvių metodų tyrimuose plėtros, įpareigojo Bendrą Tyrimų Centrą (angl. Joint Research Centre (JRC)) imtis priemonių, užtikrinančių, alternatyvių metodų moksliniuose tyrimuose su gyvūnais taikymą ir įgyvendinimą.[227] Bendrasis Tyrimų Centras, vadovaudamasis Direktyva 2010/63/ES 2011 m. įkūrė ES Referencinę alternatyvių tyrimų su gyvūnais laboratoriją (angl. The European Union Rederance Laboratory for Alteratives to Animal Testing (EURL-ECVAM))[228]. ES Referencinė alternatyvių tyrimų su gyvūnais laboratorija (toliau – RATGL) buvo paskirta atsakyti už: „1) alternatyvų tyrimų procedūroms kūrimo ir naudojimo koordinavimą bei skatinimą, taip pat fundamentaliųjų bei taikomųjų mokslinių tyrimų ir reglamentuojamų bandymų sritį; 2) alternatyvių metodų patvirtinimo koordinavimą Europos Sąjungos lygiu; 3) informacijos keitimąsi dėl alternatyvių metodų rengimo; 4) duomenų bazių ir informacinių sistemų, kuriose kaupiama informacija apie alternatyvius tyrimų metodus ir jų rengimo etapus, kūrimą, tvarkymą ir valdymą; bei 5) teisės aktų leidėjų, reguliavimo institucijų ir visų suinteresuotų subjektų, visų pirma pramonės, biomedicinos srities mokslininkų, vartotojų organizacijų ir gyvūnų gerovės grupių, dialogo skatinimą siekiant parengti, patvirtinti, įteisinti, tarptautiniu mastu pripažinti ir taikyti alternatyvius metodus“[229]. Apibendrinant galima teigti, jog RATGL „atlieka svarbų vaidmenį koordinuojant alternatyvių metodų tvirtinimą ir prižiūrint informacijos apie alternatyvas duomenų bazes“[230].

Gyvūnų mažinimo principas yra susijęs su tobulinimo ir pakeitimo principais, kadangi įdiegiant į tyrimus naujausias technologijas bei naujai patvirtintus alternatyvius metodus yra sumažinamas gyvūnų naudojimo tyrimuose skaičius. Gyvūnų skaičius taip pat gali būti mažinamas arba visai pakeičiamas pritaikius tam tikras robotizuotas sistemas ar kompiuterinius modelius, tačiau vaistinių preparatų tyrimuose plėtra yra vykdoma atsargiai bei lėtai, iš vienos pusės atsižvelgiant į tai, jog vaistinių preparatų ikiklinikiniai tyrimai yra susieti su rizika žmonių saugumui, iš kitos – dėl finansavimo rizikos, kuri nebūtinai pasiteisins, todėl dažniausiai rėmėjams labiau apsimoka investuoti į jau patikrintus metodus, kurie galimai duos apčiuopiamos naudos, nei investuoti į laiko nepatikrintus metodus, o vėliau patirti didžiulius nuostolius.

[226] Janina Didžiapetrienė, *supra* note, 209.
[227] Alternatives to animal testing and safety assessment of chemicals, *The European Commission's science and knowledge service,* žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. https://ec.europa.eu/jrc/en/research-topic/alternatives-animal-testing-and-safety-assessment-chemicals
[228] Europos Sąjungos Referencinė alternatyvių tyrimų su gyvūnais laboratorija, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/
[229] „Europos Parlamento ir Tarybos 2010 m. rugsėjo 22 d. Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos“, *supra* note, 218.
[230] Europos Komisija, *Komisijos ataskaita Europos Parlamentui, Tarybai, Europos Ekonomikos ir Socialinių reikalų komitetui ir regionų komitetui pagal Direktyvos 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos 58 straipsnį, COM(2017) 631 final*, (Briuselis, 2017), http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14203-2017-INIT/lt/pdf

Nepaisant to, tobulinimo principas yra labiausiai išplėtotas 3R principas reguliavimo srityje dėl tos priežasties, jog yra mažiausiai abstraktus. Atkreiptinas dėmesys, jog Direktyvoje 2010/63/ES yra įtvirtinta, jog „[...] procedūroms naudojamų gyvūnų gerovė labai priklauso nuo procedūras kontroliuojančių darbuotojų [...]“, todėl laboratorijose dirbantys bei su gyvūnais atliekantys tam tikras procedūras asmenys turėtų atitinkamą kvalifikaciją ir darbas būtų kuo sklandesnis. Vaistinių preparatų tyrimas, atliekamas su gyvūnais, privalo būti gerai suplanuotas, atliekamas kompetetingų darbuotojų, rezultatai teisingai interpretuojami, o tai reikalauja specifinių žinių.[231] Nuo žmogaus įsikišimo priklauso gyvūnų *modus vivendi*[232], todėl asmenys, dalyvaujantys atliekant tyrimus su gyvūnais, privalo būti rūpestingi ir užtikrinti gyvūnų gerovę[233]. Pagrindinė institucija, įtakojanti mokslininkų parengimą ir ugdymą yra Europos laboratorinių gyvūnų mokslo asociacijų federacija (angl. Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA)).[234] Pagal Europos laboratorinių gyvūnų mokslo asociacijų federacijos rekomendacijas skiriami keturi darbo su laboratoriniais gyvūnais kompetencijos lygiai: A – gyvūnų prižiūrėtojai; B – gyvūnų technikai; C – mokslininkai; D – gyvūnų gerbūvio specialistai.[235] Tam, jog galima būtų dirbti su laboratoriniais gyvūnais, reikia išklausyti specialius kursus, kadangi biologinis, medicininis ar veterinarinis išsilavinimas nėra pakankamai išsamus tam, jog būtų paruošti kompetetingi specialistai[236].

Pažymėtina, kad tyrimai, atliekami su kenčiančiu ar mirštančiu gyvūnu nesukuria teigiamų rezultatų, todėl siekiant sukurti tinkamus bei kokybiškus ikiklinikinių tyrimų rezultatus būtina užtikrinti, jog gyvūnas tyrimo metu patirtų kuo mažiau diskomforto (baimės, kančios, skausmo ir kt.)[237]. Didelė dalis kokybės užtikrinimo bei sąlygų gerinimo tyrimų su gyvūnais ikiklinikinių tyrimų metu buvo aptarta kalbant apie GLP taisyklių reikalavimus, tačiau nebuvo nagrinėti reikalavimų leidimo tyrimams su gyvūnais išdavimo bei gyvūnų gerovės kontrolės klausimai.

Leidimą atlikti vaistinio preparato ikiklinikinį tyrimą su gyvūnais Lietuvoje išduoda VMVT[238]. Lietuvos bandomųjų gyvūnų naudojimo etikos komisija prie VMVT (toliau – Komisija) vertina pateiktus tyrimų projektus ir pateikia VMVT išvadas dėl leidimo atlikti tyrimus

[231] Vitalija Šimkevičienė, Osvaldas Rukšėnas, *Laboratorinių gyvūnų mokslo pagrindai* (Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2001), 193.
[232] *modus vivendi* (lot.) – tarpusavio susitarimas.
[233] Vitalija Šimkevičienė, op. cit.
[234] Javier Guillen, „FELASA Guidelines and Recommendations Special Topic Overview“, *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 51-3 (2012), 313, http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/aalas/15596109/v51n3/s6.pdf?expires=1477682187&id=89025153&titleid=72010024&accname=Guest+User&checksum=A2007D88F070EE029FCCE73A93497F6D
[235] *Ibid*.
[236] Osvaldas Rukšėnas, *supra* note, 215.
[237] Vijay Pal Singh, *supra* note, 199.
[238] „Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. spalio 31 d. įsakymas Nr. B1-866 dėl Mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų patvirtinimo“, *supra* note, 222.

su gyvūnais[239]. VMVT išduoda leidimą atlikti vaistinio preparato ikiklinikinius tyrimus su gyvūnais, jei Komisijos vertinimo rezultatai yra palankūs[240]. Komisija yra savarankiška ir priimdama sprendimus bei vertinant projektus laikosi teisėtumo, nešališkumo, išsamumo, objektyvumo, lygiateisiškumo, konfidencialumo, nediskriminavimo ir skaidrumo principų[241]. Komisija siekia, kad būtų išvengta nereikalingo bandymo su gyvūnais procedūrų kartojimo, kad procedūroms būtų naudojamas kuo mažesnis skaičius bandomųjų gyvūnų, skatina bandomųjų gyvūnų įsigijimo**,** veisimo, laikymo, priežiūros ir naudojimo gerąją praktiką laboratorijose bei įvertina, ar kitose šalyse nebuvo vykdomos analogiškos procedūros ir ar negalima pripažinti tokių procedūrų metu gautų duomenų, jei tolesnės procedūros nėra būtinos visuomenės sveikatai ir saugai užtikrinti[242]. Iš esmės Komisijos funkcijos yra vertinti projektus ir pateikti VMVT išvadas dėl leidimo atlikti bandymo su gyvūnais procedūrų projektą išdavimo, konsultuoti gyvūnų įsigijimo, veisimo, laikymo, priežiūros ir naudojimo klausimais, kaupti ir analizuoti duomenis apie vykdomus projektus, atliekamas procedūras ir naudojamus bandomuosius gyvūnus, skatinti bandomųjų gyvūnų įmones taikyti metodus, mažinančius gyvūnų naudojimą tyrimuose, skatinančius pakeisti gyvūnų naudojimą ir gerinti jų naudojimo sąlygas, propaguoti alternatyvius procedūrų atlikimo metodus, vykdant laboratorijų, kuriuose atliekami tyrimai su gyvūnais valstybinę veterinarinę kontrolę ir kt.[243] Komisija taip pat atlieka „[...] procedūrų pagal numatomą poveikį bandomojo gyvūno sveikatai ir gerovei suskirstymo į kategorijas [...] vertinimą.“[244].

Tyrimo procedūrų sunkumas yra nustatomas atsižvelgiant į kokio dydžio tikėtiną skausmą, kančią, baimę ar ilgalaikį sužalojimą gyvūnas patirs procedūros metu[245]. Pagal numatomą poveikį bandomojo gyvūno sveikatai ir gerovei, projekto planavimo metu visos bandymo su gyvūnais procedūros nuo 2013 metų turi būti suskirstytos į šias kategorijas:[246] be galimybės atgaivinti, lengva, vidutinė, sunki. „Procedūros, atliekamos taikant bendrąją anesteziją, po kurios gyvūnas neatgauna sąmonės, laikomos procedūromis be galimybės atgaivinti; [...] su gyvūnais atliekamos procedūros, dėl kurių tikėtina, kad gyvūnas patirs trumpalaikį nedidelį skausmą, kančią ar baimę, taip pat procedūros, dėl kurių gyvūnų gerovė ar bendra būklė labai nepablogėja, laikomos lengvomis; [...] su gyvūnais atliekamos procedūros, dėl kurių tikėtina, kad gyvūnas patirs trumpalaikį vidutinio stiprumo skausmą, kančią ar baimę arba ilgalaikį nedidelį

[239] „Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. lapkričio 6 d. įsakymas Nr. B1-870 dėl Lietuvos bandomųjų gyvūnų naudojimo etikos komisijos prie Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos sudarymo ir jos darbo reglamento patvirtinimo“, *Valstybės žinios* 130-6597 (2012), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.718AADDC0AAC/GZEOfMgeVD

[240] „Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. spalio 31 d. įsakymas Nr. B1-866 dėl Mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų patvirtinimo“, *supra* note, 222.

[241] *Ibid*.

[242] *Ibid*.

[243] *Ibid*.

[244] „Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. lapkričio 6 d. įsakymas Nr. B1-870 dėl Lietuvos bandomųjų gyvūnų naudojimo etikos komisijos prie Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos sudarymo ir jos darbo reglamento patvirtinimo“, op. cit.

[245] „Europos Parlamento ir Tarybos 2010 m. rugsėjo 22 d. Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos“, *supra* note, 218.

[246] „2015 m. Lietuvos Respublikoje mokslo ir mokymo tikslais naudotų gyvūnų statistikos apžvalgos ataskaita“, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., http://vmvt.lt/sites/default/files/2015_m._lietuvos_respublikoje_mokslo_ir_mokymo_tikslais_naudojamu_gyvunu.pdf

skausmą, kančią ar baimę, taip pat procedūros, kurios, tikėtina, gali sukelti vidutinišką gyvūnų gerovės ar bendros būklės pablogėjimą, laikomos vidutinio sunkumo; [...] su gyvūnais atliekamos procedūros, dėl kurių tikėtina, kad gyvūnas patirs stiprų skausmą, kančią ar baimę arba ilgalaikį vidutinio stiprumo skausmą, kančią ar baimę, taip pat procedūros, dėl kurių, tikėtina, gali smarkiai pablogėti gyvūnų gerovė ar bendra būklė, laikomos sunkiomis.“[247]. Ypač svarbu suprasti numatomą ikiklinikinio tyrimo žalą gyvūnams tiems, kurie vertina projektus, nes galimos žalos ir naudos „[...] vertinimas yra svarbiausias leidimų išdavimo proceso elementas.“[248] ir nuo to priklauso tyrimuose naudojamų gyvūnų gerovė.

Būtina pažymėti, jog kai kuriuos gyvūnų gerovės tyrimuose užtikrinimo aspektus Lietuvoje reguliuoja LR Gyvūnų gerovės įstatymas, kuriame įtvirtinta, kad „gyvūnų gerovė – (tai) optimalus gyvūnų fiziologinių ir etologinių poreikių tenkinimas.“[249]. Iš esmės, gyvūnų gerovės paisymas yra išpildant tobulinimo principą, kuris nurodo, jog atliekant ikiklinikinius tyrimus gyvūnams būtina sudaryti kuo palankesnes sąlygas.

Laboratorijose laikomų gyvūnų laisvė yra suvaržyta: gyvūnai negali natūraliai ieškoti maisto ir vandens, sukti lizdus, išvengti pavojaus, todėl laboratorija turi būti pritaikyta taip, jog patenkintų visus gyvūnų fiziologinius ir elgsenos poreikius. Laboratorijoje esant netinkamoms sąlygoms gali pablogėti gyvūnų sveikata dėl ko taip pat gali nukentėti tyrimų kokybė. Patalpos, kuriose yra laikomi gyvūnai turi būti sausos, švarios ir jose turi būti palaikoma atitinkama temperatūra. Narveliai turi būti tokio ploto, jog gyvūnas galėtų normaliai judėti bei prieiti prie maisto ir vandens. Laboratorijos, atliekančios tyrimus su gyvūnais turi turėti gamybines patalpas, įrenginius ir įrangą, reikalingą bandomųjų gyvūnų laikymui ir priežiūrai bei procedūroms atlikti. Taip pat, priklausomai nuo vykdomos su bandomaisiais gyvūnais veiklos, turi turėti patalpą ar vietą, kurioje būtų galima atlikti paprastus diagnostinius tyrimus, gaišenų skrodimą ir (ar) paimti mėginius tyrimams. Gyvūnai girdi kitokiu diapazonu nei žmogus, todėl pasitaiko atvejų, kai žmogui patalpa atrodo gana rami, tačiau triukšminga graužikams, kadangi jie gali jausti ultragarsą. Atsižvelgiant į tai, patalpos turi būti izoliuotos nuo stiprių garsų bei aukšto dažnio, o prireikus, patalpos turi būti įrengtos naudojant garsą sugeriančias medžiagas. Triukšmo intensyvumas ir dažnis patalpose turi būti matuojamas. Atskirais atvejais, siekiant išvengti neigiamos įtakos gyvūnų gerovei, rekomenduojama patalpose palaikyti nedidelio intensyvumo garsinį foną (pvz., leisti negarsią muziką). [250]

[247] „Europos Parlamento ir Tarybos 2010 m. rugsėjo 22 d. Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos“, *supra* note, 218.
[248] Europos Komisija, *Rūpinamės gyvūnais, remiame mokslą, Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos*, *supra* note, 210.
[249] „Lietuvos Respublikos gyvūnų gerovės ir apsaugos įstatymas“, *Valstybės žinios* 108-2728 (1997), https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.8DDDD8D87491/KrAcZhVwrh
[250] „Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. spalio 31 d. įsakymas Nr. B1-866 dėl Mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų patvirtinimo“, *supra* note, 222.

Kiekviena laboratorija, atliekanti tyrimus su gyvūnais turi turėti veterinarijos gydytoją arbą kitą kvalifikuotą asmenį, kuris atsakingas už konsultacijas gyvūnų gerovės ir gydymo klausimais.[251] Darbuotojas kiekvieną dieną įvertina bandomųjų gyvūnų sveikatos būklę ir imasi veiksmų jiems susirgus bei, nustatęs, kad yra pažeidžiamos gyvūnų laikymo sąlygos, imasi priemonių, kuriomis būtų galima nedelsiant pašalinti bet kokį atsiradusį gyvūnų priežiūros pažeidimą, skausmą, kančią, baimę ar sužalojimą.

Laboratorijos turi turėti kiekvieno gyvūno bylą, kuri sukuriama gyvūną atvedus arba kuo greičiau po jo atvedimo ir į kurią segami dokumentai, susiję su šių gyvūnų atvedimu, įsigijimu ir kt. Byloje kaupiama: informacija apie gyvūno tapatybę, apie gyvūno atvedimo vietą ir datą, ar bandomasis gyvūnas išveistas veisėjo, pristatytas veisėjo ar tiekėjo. Nežmoginių primatų atveju turi būti nurodoma, ar jis yra nelaisvėje užaugintų nežmoginių primatų palikuonis, nurodyta informacija apie bandomojo gyvūno reprodukciją, gyvūno gydymą, socializaciją bei informacija apie projektus pagal pateikiamas netechnines projektų santraukas, kuriuose bandomasis gyvūnas buvo naudojamas.[252]

Visi šie nustatyti reikalavimai laboratorijoms, kurios atlieka tyrimus su gyvūnais, iš dalies dubliuojasi su GLP taisyklėmis, kadangi kokybės užtikrinimas priklauso nuo gyvūnų gerovės ikiklinikinių tyrimų metu išpildymo. Gauti gerus ir tinkamus rezultatus apie testuojamą vaistinį preparatą neįmanoma be tinkamų sąlygų sudarymo. Nepaisant tobulinimo principo gyvendinimo, tyrimų metu gyvūnai vis vien patiria tam tikrus išgyvenimus, todėl yra siekiama gyvūnų modelio naudojimą tyrimuose pakeisti kitais, alternatyviais metodais.

3.3. Alternatyvių metodų taikymo vaistinių preparatų ikiklinikiniuose tyrimuose problematika

Nepaisant itin sparčios technologijų raidos, tiek viso pasaulio, tiek Europos valstybės iki šiol nėra išsprendusios gyvūnų naudojimo tyrimuose problemos. Kaip jau buvo minėta, gyvūnų modelio taikymas testuojant vaistinius preparatus, kai kuriais atvejais, gali būti abejotinas ir nepatikimas, dėl ko potencialiai gali kilti pavojus vaistinį preparatą vartojant žmonėms. Sutarties dėl Europos Sąjungos veikimo (SESV) 114 str. 3 d. numatyta, kad „Europos Parlamentas ir Taryba, spręsdami įprastą teisėkūros procedūrą, [...] dėl sveikatos, saugos, aplinkos apsaugos ir vartotojų apsaugos dėmesį kreipia į aukšto lygio apsaugą ir ypač atsižvelgiant į visas mokslo faktais pagrįstas naujoves“[253]. Tačiau, kyla klausimas, kodėl naujausios technologijos neišstumia

[251] „Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. spalio 31 d. įsakymas Nr. B1-866 dėl Mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų patvirtinimo“, *supra* note, 222.
[252] *Ibid*.
[253] „Europos Sąjungos sutarties ir Sutarties dėl Europos Sąjungos veikimo suvestinės redakcijos 2012/C 326/01“. *OL C 326* (2012). http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX%3A12012E%2FTXT

tyrimuose naudojamų gyvūnų ir vis tiek, nustatinėjant potencialų pavojų žmonių sveikatai yra naudojamas gyvūnų modelis?

Pažymėtina, jog tiek tarptautinėms (RATGL), tiek nacionalinėms (Komisijai) institucijoms yra priskirta funkcija skleisti informaciją, propaguoti bei kontroliuoti alternatyvių metodų taikymą tyrimuose su gyvūnais. Nepaisant to, 2017 m. lapkričio 8 d. išleistoje Europos Komisijos ataskaitoje dėl Direktyvos 2010/63/ES principų įgyvendinimo, pažymima, jog „[...] reikalavimai dėl alternatyvių metodų kūrimo ir tvirtinimo dar tik pradėti įgyvendinti (ir) jiems įvertinti reikės daugiau laiko.“[254]. Atkreiptinas dėmesys, kad nuo Direktyvos 2010/63/ES priėmimo yra praėję 7 metai, tačiau žymaus progreso vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų alternatyvų taikymo atžvilgiu nematyti.

Vaistinių preparatų vystymo procesas užtrunka daugybę metų bei kainuoja be galo daug išteklių, įskaitant ir gyvūnų gyvybių praradimą. Apskaičiuota, kad yra net nuo 51 iki 89 proc. tikimybė, kad ikiklinikinių tyrimų metu surinktų duomenų atkurti nepavyks[255], o tai reiškia, jog surinkti duomenys abejotinai prognozuoja galimą žmogaus organizmo atsaką į vaistinį preparatą. Atsižvelgiant į tai, yra stengiamasi kurti alternatyvius modelius, kurie turėtų bent iš dalies pakeisti tyrimuose naudojamus gyvūnus.

Šiuolaikinės technologijos leidžia taikant *in vitro* metodą išauginti beveik kiekvieną gyvūno ir žmogaus ląstelę[256]. *In vitro* tyrimai naudingi todėl, jog ląsteliniu lygmeniu įmanoma matyti cheminės medžiagos daromą poveikį. Kai vaistinis preparatas yra tiriamas *in vivo*, jis susiduria su daugybę kliūčių (pvz. kraujo – smegenų barjeras, žarnyno barjeras), įskaitant transportavimo iki veikimo vietos mechanizmą, o *in vitro* tyrimai padeda tai išspręsti[257]. Tačiau yra pripažįstama, jog vien *in vitro* tyrimų nepakanka, jog vaistinis preparatas būtų pripažįstamas kaip saugus vartoti žmonėms. Dėl šios priežasties, teisės aktuose įtvirtinta, kad „[...] turi būti ištirtas ir aprašytas poveikis, kuriuo paremtas planuojamas preparato taikymas gydymo tikslais. [...] taikomi [...] tiek *in vivo,* tiek *in vitro* būdai.“[258]. Atsižvelgiant į tai, *in vitro* tyrimai, taikomi vaistinių preparatų vystymo procese, neturėtų būti vadinami alternatyviais, kadangi tai yra sudedamoji ikiklinikinių tyrimų dalis.

Svarbus žingsnis gyvūnų modelio tyrimuose pakeitimo kitais metodais linkme žengtas 2007 m. paskelbus tyrimo „Toksikologiniai tyrimai 21-ajame amžiuje: vizija ir strategija“ (angl.

[254] Europos Komisija, *Komisijos ataskaita Europos Parlamentui, Tarybai, Europos Ekonomikos ir Socialinių reikalų komitetui ir regionų komitetui pagal Direktyvos 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos 58 straipsnį, supra* note, 230.
[255] Vijay Pal Singh, *supra* note, 199.
[256] Silvio Garattini, *supra* note, 198:32.
[257] *Ibid*., 33.
[258] „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“, *supra* note, 64.

„Toxicity Testing in the 21st Century: a Vision and a Strategy“) rezultatus, užsakytus JAV Aplinkos apsaugos agentūros (EPA), siekiant skatinti inovatyvų požiūrį į toksiškumo tyrimus. Kuriant strategiją dalyvavo ekspertai išmanantys: toksikologiją, reprodukcinę toksikologiją, neurotoksikologiją, imunologiją, pediatriją ir neonatologiją, epidemiologiją, biostatistiką, *in vitro* metodus ir modelius, molekulinę biologiją, farmakologiją, fiziologiškai pagrįstus farmakokinetikos ir farmakodinamikos modelius, genetiką, toksikogenomiką, vėžio pavojaus ir rizikos vertinimą[259]. Vienas įdomiausių vykdomų projektų strategijai įgyvendinti „Žmogaus toksomo atvaizdavimas“ (angl. Mapping the Human Toxome), kuris skirtas žmogaus sintetinės endokrininės sistemos sukūrimui[260], tačiau šis tyrimų modelis kol kas yra vystymo procese. Išvysčius tokį modelį galima būtų atsisakyti tyrimų su gyvūnų rūšimis, kurie yra brangūs ir ribotos nuspėjamumo vertės žmogaus sveikatai[261].

Harvardo universiteto Wyss institute šiuo metu yra plėtojama nauja technologija – tai „organai ant mikroschemos“, kurių sudėtyje yra žmogaus ląstelių (įskaitant plaučių, žarnyno, inkstų, odos, kaulų čiulpų, kraujo, smegenų barjero ir kt.) išaugintų imituojant žmogaus organų sistemas[262]**.** Kiekvienas atskiras organas ant mikroschemos yra sudarytas iš skaidraus lanksčiojo polimero, kuriame yra kompiuterio atminties kortelė, kurioje yra tuščiaviduriai mikrofluidiniai kanalai, iškloti gyvomis žmogaus ląstelėmis, susietomis su žmogaus endotelio ląstelėmis, apraizgytomis dirbtinėmis kraujagyslėmis, ir taikant mechaninę jėgą galima imituoti gyvų organų fizinę mikroklimatą, įskaitant kvėpavimo judesius plaučiuose ir peristaltiką žarnyne.[263] Dėl to, kad mikroschemos yra permatomos, visus veiksmus galima aiškiai matyti. Atsižvelgiant į tai, yra tikimasi, jog šios mikroschemos ateityje bus naudojamos toksiškumo tyrimams vietoj gyvų gyvūnų.

Kaip jau buvo minėta, RATGL, siekdama įgyvendinti pakeitimo principą koordinuoja bei skatina alternatyvių metodų tyrimų su gyvūnais srityje kūrimą bei naudojimą, tačiau nepaisant to, kol kas yra pastebima, jog yra gan didelis žinių trūkumas, kurį įtakoja prasta komunikacija bei informacijos sklaida (tyrimų medžiaga nėra dalinamasi), todėl yra manoma, kad tyrimų su gyvūnais artimoje ateityje nepakeis alternatyvūs metodai[264]. Atsižvelgiant į tai, galima daryti prielaidą, jog, nors teisės normomis įtvirtintas pakeitimo principas (alternatyvų taikymo) yra plačiai aprašytas, tačiau realiai negaliojantis, kadangi vaistinių prepapratų ikiklinikiniuose tyrimuose visi „alternatyvūs“ metodai ne pakeičia tyrimų su gyvūnais, o juos papildo.

[259] Marco Celentano, „Both for Ethics and Health. Non-Animal Technologies: an achievable goal“, *Journal of Theoretical and Applied Vascular Research* 2(1) (2017), 8.
[260] *Ibid*.
[261] Žmogaus toksomo projektas, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., http://humantoxome.com/about/
[262] Harvardo universiteto Wyss institutas, žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d., https://wyss.harvard.edu/technology/human-organs-on-chips/
[263] *Ibid*.
[264] Europos Komisija, *Komisijos ataskaita Europos Parlamentui, Tarybai, Europos Ekonomikos ir Socialinių reikalų komitetui ir regionų komitetui pagal Direktyvos 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos 58 straipsnį, supra* note, 230.

Iš esmės yra sudėtinga sukurti gyvūnų tyrimus pakeisiantį modelį, kuris galėtų atkartoti visus žmogaus organizmę vykstančius procesus, kadangi žmogaus organizme vyksta kompleksiški ir dinamiški procesai, priklausantys nuo daugelio faktorių. Šiuo metu vienintelis taikytinas modelis, kuris bent iš dalies atspindi žmogaus organizme galimai vykstančius procesus, kai į jį pateks vaistinis preparatas yra *in vivo* tyrimai su gyvūnais ir, nors kai kuriais atvejais gyvūnų modelio naudojimas yra abejotino nuspėjamumo, kol kas nėra galimybės jo pakeisti.

Nepaisant naujausių išradimų ir technologijų raidos, kol kas šie naujausi išradimai, potencialiai galintys pakeisti gyvūnų naudojimą ikiklinikiniuose vaistinių preparatų tyrimuose, nėra iki galo išvystyti bei patvirtinti institucijų, kurios yra atsakingos už alternatyvių metodų įdiegimą vaistų tyrimuose. Vaistinių preparatų tyrimai yra probleminė sritis, kuri tiesiogiai paliečia žmonių saugumo užtikrinimo klausimus bei jautrias sritis (ligų gydymo atvejus), kuomet sprendimai negali būti priimami greitai bei be ilgų studijų, kurios išsamiai išanalizuotų galimas pasekmes, kurios potencialiai gali kilti dėl žinių stokos.

Apibendrinant tai kas išdėstyta, siekiant išplėtoti alternatyvius metodus bei įgyvendinti Direktyvoje 2010/63/ES numatytus tikslus susijusius su tyrimuose naudojamais gyvūnais, būtina užtikrinti žinių dalijimosi principą tiek tarp institucijų, tiek tarp tyrimus vykdančių laboratorijų bei bendradarbiauti su visomis pasaulio valstybėmis, jog būtų pasiektas ne tik žmonių, bet ir gyvūnų aukštas saugumo lygis.

IŠVADOS

1. Teisės aktai, reguliuojantys vaistinių preparatų ikiklinikinių (neklinikinių) tyrimų sritį pradėti harmonizuoti gana vėlai (XX a. vid.) plėtojantis industrializacijos procesui bei kilus susirūpinimui dėl vaistinių preparatų patekimo į rinką mechanizmo, kuomet kilo pavojus žmonių saugumo užtikrinimui. Šiuo metu yra sukurta ir išplėtota vaistinių preparatų saugumo bei veiksmingumo testavimo sistema, kuri užtikrina, jog vaistinis preparatas nebūtų tiekiamas į rinką bei su juo nebūtų atliekami klinikiniai tyrimai be atliktų išsamių ikiklinikinių (neklinikinių) tyrimų, kuriuos reglamentuoja įvairūs tarptautiniai bei nacionaliniai teisės aktai ir kurių metu nustatomas vaisto veikimo mechanizmas, toksiškumas bei terapinis poveikis.

2. Vaistinių preparatų ikiklinikiniai (neklinikiniai) tyrimai – svarbus vaisto vystymo proceso etapas, kai tyrimai yra atliekami ne su žmonėmis ir pasitelkiant tam tikras mokslo sritis (farmakologiją, farmakokinetiką ir toksikologiją) yra vykdomi siekiant nustatyti vaisto potencialias gydomąsias savybes bei galimą potencialią žalą organizmui su tikslu visus duomenis pateikti tam tikroms kompetetingoms institucijoms dėl leidimo klinikiniams tyrimams su žmonėmis ir/arba vaisto registracijos gavimo, t. y. vaistinių preparatų ikiklinikiniai (neklinikiniai) tyrimai yra atliekami siekiant surinkti pakankamai duomenų, patvirtinančių vaistinio preparato saugumą bei surinktus duomenis panaudoti tam tikram tikslui.

3. Vaistinių preparatų ikiklinikinius (neklinikinius) tyrimus apima platus spektras įvairių mokslo sričių (mediciną, farmaciją, veterinariją, biotechnologijas ir kt.), todėl ir reguliavimas turi būti įvairialypis, apimantis Gerą laboratorinę praktiką, reikalavimus tyrimų metodologijoms bei gyvūnų gerovės užtikrinimą. Atsižvelgiant į tai, detalus kiekvienos iš sričių reguliavimas užtikrina atliekamų tyrimų kokybę, patikimumą bei pripažinimą tarptautiniu mastu.

4. Lietuvoje vaistinių preparatų ikiklinikinius (neklinikinius) tyrimus reglamentuoja įvairūs teisės aktai, kaip antai, Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas, „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, aplinkos ministro ir žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 „Dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“, Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. spalio 31 d. įsakymas Nr. B1-866 „Dėl mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų“ ir kt. Ikiklinikinių (neklinikinių) tyrimų reguliavimas Lietuvoje yra pakankamai aiškus ir vieningas, kadangi visi priimti teisės aktai yra suderinami su tarptautiniu mastu numatytais standartais. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad teisės aktų bei tarptautinių standartų implimentavimas į Lietuvos teisės sistemą užtrunka pakankamai daug laiko, bei, atsižvelgiant į tai, jog besivystant technologijoms greitai keičiasi tarptautinis tyrimų reguliavimas, todėl tampa sunku susigaudyti

tarpdisciplininėje informacijos sklaidoje dėl ko gali potencialiai kilti neatitikimų tarp Lietuvoje galiojančių teisės aktų bei praktikoje taikomų metodų.

5. Mokslinės žinios nuolat keičiasi ir laikui bėgant, siekiant tobulinti potencialaus pavojaus žmonėms įvertinimą bei sumažinti/pakeisti gyvūnų naudojimą tyrimuose, atsiranda galimybė modernizuoti tyrimų paradigmas, todėl, siekiant išvengti neatitikimų, dubliavimo ir painiavos tarp galiojančių teisės aktų, būtina įsteigti komitetą, kuris užsiimtų technologijų plėtros stebėsena ir bendradarbiaujant su tarptautinėmis organizacijomis/institucijomis, užtikrintų informacijos keitimąsi tarp skirtingo profilio specialistų, dėl ko būtų pasiektas aukštas komunikacijos lygis bei greita teisės aktų plėtra, neatsiliekant nuo naujausių tarptautinių tendencijų – taip Lietuvoje būtų išlaikytas novatoriškas bei dinamiškas požiūris į vaistinių preparatų ikiklinikinius (neklinikinius) tyrimus.

PASIŪLYMAI

1. Siekiant suvienodinti teisės aktuose vartojamą terminiją siūloma Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymo ir Lietuvos Respublikos biomedicininių tyrimų etikos įstatymo nuostatuose vartojamą terminą „ikiklinikiniai tyrimai“ pakeisti terminu „neklinikiniai tyrimai“.

2. Atsižvelgiant į tai, kad Lietuvos teisinėje bazėje nėra įtvirtinta vaistinių preparatų neklinikinių tyrimų apibrėžtis, siūlomas Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymo 2 straipsnio pakeitimas: papildyti 2 straipsnį nauja 55^1 dalimi ir ją išdėstyti taip: „**55^1. Vaistinio preparato neklinikiniai tyrimai** – tai vaisto vystymo proceso etapas, kai tyrimai yra atliekami ne su žmonėmis ir pasitelkiant tam tikras mokslo sritis (farmakologiją, farmakokinetiką ir toksikologiją) yra vykdomi siekiant nustatyti vaistinio preparato potencialias gydomąsias savybes bei galimą potencialią žalą organizmui su tikslu visus duomenis pateikti tam tikroms kompetetingoms institucijoms dėl leidimo klinikiniams tyrimams su žmonėmis ir/arba vaisto registracijos gavimo.“.

3. Siekiant tinkamai įgyvendinti vaistinių preparatų plėtrą ir užtikrinti gyvūnų apsaugą bei aukštą žmonių saugumo lygį, siūloma papildyti Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymą: papildyti aštuonioliktąjį skirsnį ir išdėstyti jį taip:

„AŠTUONIOLIKTASIS^1 SKIRSNIS
LIETUVOS VAISTINIŲ PREPARATŲ NEKLINIKINIŲ TYRIMŲ KOMITETAS

74 straipsnis. **Lietuvos vaistinių preparatų neklinikinių tyrimų komitetas**

1. Lietuvos vaistinių preparatų neklinikinių tyrimų komitetą steigia ir jo veiklos nuostatus tvirtina Sveikatos apaugos ministerija. Lietuvos vaistinių preparatų neklinikinių tyrimų komitetas yra juridinis asmuo. Jo veikla yra finansuojama iš valstybės biudžeto.

2. Lietuvos vaistinių preparatų neklinikinių tyrimų komitetas:

1) analizuoja vaistinių preparatų saugumo tyrimų problemas ir konsultuoja valstybės ir savivaldybių institucijas, įstaigas, organizacijas vaistinių preparatų saugumo tyrimų klausimais, teikia išvadas ir pasiūlymus dėl šiuos klausimus reglamentuojančių įstatymų ir kitų teisės aktų projektų;

2) teikia metodologinę paramą vaistinių preparatų tyrimus vykdančioms institucijoms bei specialistams, įskaitant seminarus, konferencijas, literatūros leidybą bei platinimą;

3) siekia saugoti tyrimuose naudojamų gyvūnų teises ir skatinti naujų metodų, kurie potencialiai galėtų pakeisti tyrimuose naudojamus gyvūnus, atradimą ir plėtrą;

4) sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka atlieka vaistinių preparatų neklinikinių tyrimų apskaitą, kaupia, saugo ir teikia informaciją apie juos, užtikrindamas konfidencialios informacijos apsaugą;

5) vykdo kitas funkcijas, nustatytas komiteto nuostatose.

3. Vaistinių preparatų neklinikinių tyrimų ekspertų grupę sudaro 5 nariai: Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos atstovas, Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos atstovas, Nacionalinio akreditacijos biuro prie Lietuvos Respublikos aplinkos ministerijos atstovas, gyvūnų teisių apsaugos organizacijos atstovas, farmacijos pramonės asociacijos atstovas.

4. Lietuvos vaistinių preparatų neklinikinių tyrimų ekspertų grupės personalinę sudėtį tvirtina sveikatos apsaugos ministras, vadovaudamasis nešališkumo ir skaidrumo principais, atsižvelgdamas į kandidatų profesinę kvalifikaciją ir kompetenciją bei patirtį. Šios grupės veiklos ir ekspertų darbo apmokėjimo tvarką nustato sveikatos apsaugos ministras.“.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

Lietuvos Respublikos įstatymai ir poįstatyminiai teisės aktai

1. Lietuvos Respublikos Konstitucija, Lietuvos Respublikos piliečių priimta 1992 m. spalio 25 d. referendume (su pakeitimais ir papildymais). *Valstybės žinios* 33-1014 (1992). http://www3.lrs.lt/home/Konstitucija/Konstitucija.htm
2. „Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas“. *Valstybės žinios* 78-3056 (2006). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.FF33B3BF23DD/wBMKceajoB
3. „Lietuvos Respublikos farmacinės veiklos įstatymas“. *Valstybės žinios* 6-161 (1991). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.5DE7219AB40C
4. „Lietuvos Respublikos sveikatos sistemos įstatymas“. *Valstybės žinios* 63-1231 (1994). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.E2B2957B9182
5. „Lietuvos Respublikos vaistų įstatymas“. *Valstybės žinios* 116-2701 (1996). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.DED6F61055E5
6. „Lietuvos Respublikos gyvūnų gerovės ir apsaugos įstatymas“. *Valstybės žinios 108-2728* (1997). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.8DDDD8D87491/KrAcZhVwrh
7. „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 1998 m. birželio 12 d. įsakymas Nr. 320 dėl geros klinikinės praktikos taisyklių“. *Valstybės žinios* 57, 1608 (1998). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.EF5F8A32B830/WkRbILGNxF
8. „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“ su paskutiniais pakeitimais, kurie padaryti priėmus „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymą Nr. V-439 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymo Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų registravimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių

vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“. *TAR* 6528 (2017). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/7f331b40240d11e78397ae072f58c508

9. „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, Lietuvos Respublikos aplinkos ministro ir Lietuvos Respublikos žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 dėl Geros laboratorinės praktikos principų bei Geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimotvarkos patvirtinimo“. *Valstybės žinios* 102-3643 (2001). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.77DD4C8BBFB9/jhvbUNpXUf
10. „Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr. V-435 dėl pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimų ir leidimų atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašas“. *Valstybės žinios* 62-2292 (2006). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.E90706044869/goeEBCNfWi
11. „Nacionalinio akreditacijos biuro prie Lietuvos Respublikos aplinkos ministerijos direktoriaus 2007 m. vasario 20 d. įsakymas Nr. V-16 „dėl Nacionalinio akreditacijos biuro prie Lietuvos Respublikos aplinkos ministerijos direktoriaus 2004 m. lapkričio 30 d. įsakymo Nr. V-113 „Dėl Geros laboratorinės praktikos (GLP) atitikties programos patvirtinimo“ pakeitimo“. *Valstybės žinios* 27-1011 (2007). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.C9424099E39B
12. „Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. spalio 31 d. įsakymas Nr. B1-866 dėl Mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų patvirtinimo“. *Valstybės žinios* 130-6595 (2012). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.95A923A58EDE/InVIULDXUy
13. „Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. lapkričio 6 d. įsakymas Nr. B1-870 dėl Lietuvos bandomųjų gyvūnų naudojimo etikos komisijos prie Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos sudarymo ir jos darbo reglamento patvirtinimo“. *Valstybės žinios* 130-6597 (2012). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.718AADDC0AAC/GZEOfMgeVD
14. „Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2004 m. liepos 5 d. įsakymas Nr. 1A-388 dėl tvarkos, pagal kurią pateikiami prašymai Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos

ministerijos dėl leidimo atlikti vaistinių preparatų klinikinius tyrimus, pranešimai apie protokolo esmines pataisas ir tyrimo pabaigos deklaraciją patvirtinimo“, *Valstybės žinios* 111-4164 (2004). https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.0C2F44B00B40

15. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1999 m. balandžio 12 d. įsakymas Nr. 155 „Dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) taisyklių neklinikinių (eksperimentinių) laboratorijų tyrimams“. *Valstybės žinios* 35, 1053 (1999). https://e-tar.lt/acc/legalAct.html?documentId=TAR.EBC6903177DF&lang=lt

Tarptautinės sutartys

16. „Europos konvencija dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos, 1986 m. kovo 18 d., Strasbūras“. *Valstybės žinios* 49-1883 (2007). https://www.e-tar.lt/portal/legalAct.html?documentId=TAR.F1B527AE313B
17. „Europos Sąjungos sutarties ir Sutarties dėl Europos Sąjungos veikimo suvestinės redakcijos 2012/C 326/01“. *OL C 326* (2012). http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX%3A12012E%2FTXT

Europos Sąjungos teisės aktai

18. „European Commission DG Enterprise and Industry Directorate F, Unit F3. Guidalines relating to the application of: the Council Directive 90/385/EEC on active implantable medical devices the Council Directive 93/42/EEC on Medical Devices. Medical device: Guidance document – Borderline products, drug – delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative“, (2010).
19. „Europos Bendrijų Tarybos 1986 m. lapkričio 24 d. Direktyva 86/609/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsauga, suderinimo“, Oficialusis leidinys, *L* 358 (1986). http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/HTML/?uri=CELEX:31986L0609&from=en
20. „Europos Parlamento ir Tarybos 2001 m. lapkričio 6 d. Direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus“. Europos Sąjungos oficialus leidinys, *OJ L* 311, (2001). http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=celex:32001L0083
21. „Europos Parlamento ir Tarybos 2010 m. rugsėjo 22 d. Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos“. Europos Sąjungos oficialus leidinys, *OJ L* 276, (2001). http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=celex:32010L0063

22. „Europos Parlamento ir Tarybos 2014 m. balandžio 16 d. Reglamentas (ES) 536/2014 dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB“. *OJ L* 158, (2014) http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536
23. „Europos Tarybos 1965 m. sausio 26 d. Direktyva 65/65/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su vaistais, nuostatų suderinimo“. Europos Sąjungos oficialus leidinys, *OJ L* 22, (1965). http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX%3A31965L0065

Teismų jurisprundencija

24. „Lietuvos Respublikos Konstitucinio Teismo 2013 m. gegužės 16 d. nutarimas byloje Nr. 47/2009-131/2010 „Dėl Lietuvos Respublikos valstybinio socialinio draudimo įstatymo, Lietuvos Respublikos sveikatos draudimo įstatymo, Lietuvos Respublikos ligos ir motinystės socialinio draudimo įstatymo ir jo pakeitimo įstatymo kai kurių nuostatų atitikties Lietuvos Respublikos Konstitucijai“. *Valstybės žinios* 52 (2013). http://www.lrkt.lt/lt/teismo-aktai/paieska/135/ta87/content
25. „Teisingumo Teismo 2012 m. rugsėjo 6 d. sprendimas byloje Nr. C-308/11 Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH prieš Sunstar Deutschland GmbH, buvusi John O. Butler GmbH“, Oberlandesgericht Frankfurt am Main: Vokietija, http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX%3A62011CJ0308

Mokslinė literatūra ir monografijos

26. Allen, David G., Michael D. Waters, *Reducing, Refining and Replacing the Use of Animals in Toxicity Testing.* USA: RSC Publishing Integrated Laboratory Services, 2014. https://books.google.lt/books?id=9HMoDwAAQBAJ&pg=PP1&lpg=PP1&dq=David+G.+Allen,+Michael+D+Waters+Reducing,+Refining+and+Replacing&source=bl&ots=f9ftaBxk0F&sig=Mvq2voSlPl_Sbc-K9qaYL87wEGA&hl=lt&sa=X&ved=0ahUKEwini5-Z0ePXAhXDE5oKHcUPDREQ6AEILzAB#v=onepage&q=d&f=false
27. Brukštus, Algirdas. *Vaistų kūrimo principai: metodinė priemonė*. Vilnius: TEV leidykla, 2012.
28. Didžiapetrienė, Janina, Saulė Uleckienė. *Eksperimentiniai onkologijos modeliai*. *Mokomoji knyga*. Vilnius: VU Onkologijos institutas, VĮ Mokslotyros institutas, 2008.
29. Faqui, Ali Said. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development, Second Edition*. United States: Academic Press, 2017. http://www.sciencedirect.com/science/book/9780128036204

30. *Farmacijos įstatymai.* Kaunas: AB „GerMupo“, 1940.
31. Gad, Shayne Cox. *Preclinical Development Handbook. Toxicology.* Canada: John Wiley &Sons, 2008. http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9780470249055
32. *Handbook: good laboratory practice (GLP): Quality practices for regulated non-clinical research and development – 2nd edition*. Geneva: World Health Organization, TDR, 2009. http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/good-laboratory-practice-handbook/en/
33. *Handbook: non-clinical safety testing. Geneva: World Health Organization*, TDR, 2004. http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/handbook-non-clinical-safety-testing/en/https://books.google.lt/books?id=2yoID1Cv99oC&printsec=frontcover&dq=Pharmacovigilance,+Second+edition&hl=lt&sa=X&ved=0ahUKEwi0obOGwuHXAhXjJZoKHb0DBS8Q6AEILjAB#v=onepage&q=Pharmacovigilance%2C%20Second%20edition&f=false
34. Katzung, Bertram G. *Bendroji ir klinikinė farmakologija: vadovėlis*. San Franciskas: Kalifornijos universitetas. Išleido leidykla „Charibdė“, 2007.
35. Kongpatanakul, Suporncha̧i, Brian L. Strom, “Pharmacoepidemiology and Drug Evaluation”. Iš *Drug Benefits and Risks. International Textbook of Clinical Pharmacology. Revised 2nd edition,* Chris J. van Boxtel, Budiono Santoso, I. Ralph Edwards, 27-35. Amsterdam: IOS Press, 2008. http://ebooks.iospress.nl/book/drug-benefits-and-risks
36. Mann, Ronald D., Elizabeth B. Andrews. *Pharmacovigilance, Second edition.* England: John Wiley and Sons Ltd, 2007.
37. Niazi, Sarfaraz K. *Handbook of Bioequivalence Testing, Second Edition*. USA: CRC Press, 2015. https://books.google.lt/books?id=jpPaBAAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Handbook+of+Bioequivalence+Testing,+Second+Edition&hl=lt&sa=X&ved=0ahUKEwjPgOKSuuHXAhVFCZoKHf0RCTEQ6AEIJjAA#v=onepage&q=Handbook%20of%20Bioequivalence%20Testing%2C%20Second%20Edition&f=false
38. Patrick Graham L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. United Kingdom: Oxford University Press, 2013.
39. Rägo, Lembit, Budiono Santoso “Drug Regulation: History, Present and Future”. Iš *Drug Benefits and Risks. International Textbook of Clinical Pharmacology. Revised 2nd edition,* Chris J. van Boxtel, Budiono Santoso, I. Ralph Edwards, 65-77. Amsterdam: IOS Press, 2008. http://ebooks.iospress.nl/book/drug-benefits-and-risks

40. Ramaiahgari, Sreenivasa. *Advanced in vitro models for studying drug induced toxicity*. Department of Toxicology, Leiden Academic Center for Drug Research (LACDR): Faculty of Science, Leiden University, 2014. https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/25852
41. Ratanawijitrasin, Sauwakon, Eshetu Wondemagegnehu. *Effective drug regulation: A multicountry study*. Malta: World Health Organization, 2002. http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2300e/
42. Šačkus Algirdas, Vytas Martynaitis ir Rimgailė Degutytė. *Medicininė chemija*. Vilnius: Vilniaus pedagoginio universiteto leidykla, 2008.
43. Šimkevičienė, Vitalija, Osvaldas Rukšėnas. *Laboratorinių gyvūnų mokslo pagrindai*. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2001.
44. Šurkus, Jonas, Tomas Vilius Kajokas, Algirdas Stonys, Robertas Badaras, Raimundas Purvaneckas, Vytautas Kuzminskas, Tomas Jovaiša, Raimondas Mačiulaitis, Dinas Vaitkaitis, Virginija Žilinskaitė ir Julija Grėbelienė. *Klinikinė toksikologija*. Kaunas: Naujasis lankas, 2002.

Straipsniai moksliniuose žurnaluose

45. Beekhuijzen, Manon. „The era of 3Rs implementation in developmental and reproductive toxicity (DART) testing: Current overview and future perspectives“. *Reproductive Toxicology* 72 (2017): 86–96.
46. Carroll, Erica Eggers. „Going GLP: Conducting Toxicology Studies in Compliance with Good Laboratory Practices“. *U.S. Army Medical Department Journal* 3-16 (2016): 64-69.
47. Celentano, Marco. „Both for Ethics and Health. Non-Animal Technologies: an achievable goal“. *Journal of Theoretical and Applied Vascular Research* 2(1) (2017): 7-10.
48. Garattini, Silvio, Giuliano Grignaschi. „Animal testing is still the best way to find new treatments for patients“. *European Journal of Internal Medicine* 39 (2017): 32-35.
49. Guillen, Javier. „FELASA Guidelines and Recommendations Special Topic Overview“. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 51-3 (2012): 311-321. http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/aalas/15596109/v51n3/s6.pdf?expires=1477682187&id=89025153&titleid=72010024&accname=Guest+User&checksum=A2007D88F070EE029FCCE73A93497F6D
50. Khar, Roop Krishen. „Evolution of quality control in pharmaceutical technology“. *Journal of Advanced Pharmaeutical Technology & Research* 4, 4, (2013): 172. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853691/

51. Ramanauskas, Jurgis. „Farmakologijos raida XIX amžiuje“. *Medicinos teorija ir praktika* 13, 4 (2007): 507-513, http://www.mtp.lt/?lang=lt&mID=2&tID=1&subOf=1&id=54

Rukšėnas, Osvaldas, Virginija Bukelskienė. „Eksperimentai su gyvybe: paminklas nežinomai pelei“. Spectrum 1 (4) (2006):4-8. http://naujienos.vu.lt/wp-content/uploads/2006/02/Spectrum_4.pdf

53. Savickas, Arūnas, Vilma Gudienė, Aurima Stankūnienė. „Lietuvos vaistininkų draugijos veiklos kryptys 1922-1940 metais“. *Medicina 39, 2 (2003)*: 165-173.

54. Singh, Vijay Pal, Kunal Pratap, Juhi Sinha, Koundinya Desiraju, Devika Bahal and Ritushree Kukreti. „Critical evaluation of challenges and future use of animals in experimentation for biomedical research“. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology* 29-4 (2016): 551-561. http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0394632016671728

Straipsniai iš interneto tinklalapių

55. „2015 m. Lietuvos Respublikoje mokslo ir mokymo tikslais naudotų gyvūnų statistikos apžvalgos ataskaita“. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. http://vmvt.lt/sites/default/files/2015_m._lietuvos_respublikoje_mokslo_ir_mokymo_tikslais_naudojamu_gyvunu.pdf

56. Alternatives to animal testing and safety assessment of chemicals. *The European Commission‘s science and knowledge service.* Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. https://ec.europa.eu/jrc/en/research-topic/alternatives-animal-testing-and-safety-assessment-chemicals

57. Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacija (EBPO). Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. http://www.oecd.org/about/

58. Europos Komisija. *Komisijos ataskaita Europos Parlamentui, Tarybai, Europos Ekonomikos ir Socialinių reikalų komitetui ir regionų komitetui pagal Direktyvos 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos 58 straipsnį, COM(2017) 631 final*. Briuselis, 2017. http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14203-2017-INIT/lt/pdf

59. Europos Sąjungos Referencinė alternatyvių tyrimų su gyvūnais laboratorija. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/

60. Europos vaistų agentūra. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. http://www.ema.europa.eu/ema

61. Harvardo universiteto Wyss institutas. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. https://wyss.harvard.edu/technology/human-organs-on-chips/

62. Jungtinės Karalystės vyriausybė. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. https://www.gov.uk/government/news/non-animal-technologies-new-vision-strategy-and-roadmap-for-uk
63. Lietuvos Respublikos užsienio reikalų ministerija. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. https://www.urm.lt/default/lt/ekonomine-diplomatija/lietuva-tarptautinese-ekonominese-organizacijose/ebpo
64. Pasaulinė sveikatos organizacija. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. http://www.who.int/druginformation/
65. Petkevičius, Robertas. „Pasaulio sveikatos organizacijos 15 metų jubiliejus Lietuvoje“. eMedicina, 2006. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. http://www.emedicina.lt/lt/savaites_interviu/pasaulio_sveikatos_organizacijos_15_metu_jubiliejus_lietuvoje.html
66. Tarptautinė taryba dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. http://www.ich.org/home.html
67. Tarptautinė taryba dėl žmonėms skirtų vaistų registracijos techninių reikalavimų derinimo. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. http://www.ich.org/about/members-observers.html, http://www.ich.org/about/history.html
68. Valstybinė akreditavimo sveikatos priežiūros veiklai tarnyba prie Sveikatos apsaugos ministerijos. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. http://www.vaspvt.gov.lt/node/331
69. Žmogaus toksomo projektas. Žiūrėta 2017 m. lapkričio 20 d. http://humantoxome.com/about/

Įvairių institucijų dokumentai ir kiti šaltiniai

70. European Medicines Agency. ICH guideline M3(R2) on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals. EMA/CPMP/ICH/286/1995, (2009) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000960.jsp&mid=WC0b01ac0580029570
71. European Medicines Agency. ICH Topic E 8 Note for Guidance on General for Clinical Trials. CPMP/ICH/291/95, (1998) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001255.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4
72. European Medicines Agency. ICH Topic M 4 S Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Safety. CPMP/ICH/2887/99, (2003)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001311.jsp&mid=WC0b01ac0580029592

73. European Medicines Agency. ICH Topic S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals, CPMP/ICH/539/00, (2001) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000959.jsp
74. Europos Komisija. Rūpinamės gyvūnais, remiame mokslą, Direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos. Novo Nordisk, (2010). http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/guidance/directive/lt.pdf
75. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, May 31, 2017 Articles of Association http://www.ich.org/about/articles-procedures.html

ANOTACIJA

Magistro baigiamajame darbe nagrinėjamas vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisinis reglamentavimas.

Pirmajame skyriuje analizuojama vaistinių preparatų reguliavimo raida, ikiklinikinių tyrimų samprata bei tarptautinių organizacijų įtaka nustatant vaistinių preparatų teisinį reguliavimą Lietuvoje. Antrame skyriuje aptariamos Geros laboratorinės praktikos taisyklės, vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų metodams ir dokumentacijai taikomi reikalavimai. Trečiame skyriuje analizuojamas vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų su gyvūnais teisinis reglamentavimas nacionaliniu ir tarptautiniu lygmeniu bei išskiriami probleminiai aspektai.

Reikšminiai žodžiai: *vaistinių preparatų reguliavimas, neklinikinių tyrimų reguliavimas, ikiklinikiniai tyrimai, Geros laboratorinės praktikos taisyklės, vaistinių preparatų tyrimai su gyvūnais.*

ANNOTATION

Legal regulations foundations of preclinical pharmaceutical testing are outlined and examined in this thesis.

In the first part the historic development of pharmaceutical regulations it is discussed, understanding of preclinical testing and how international organizations influenced Lithuanian legal framework. In the second part the main requirements for methodology are discussed and required documents in preclinical pharmaceutical testing and the principles of the Good Laboratory Practices. The final part highlights and analyses the main issues of national and international legal regulations of the use of animals for the pharmaceutical research purposes.

Key words: *legal regulation of pharmaceuticals, legal regulation of nonclinical trials, preclinical testing, Good Laboratory Practice regulations, animals in pharmaceutical research.*

SANTRAUKA

Magistro baigiamojo darbo „Vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimas“ tikslas – išanalizuoti tarptautinį ir nacionalinį vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisinį reglamentavimą bei aptarti problematiką. Šiam tikslui pasiekti iškelti šie uždaviniai: apibrėžti vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimo sritis; įvertinti tarptautinį ir nacionalinį vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reglamentavimą; nustatyti vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisines problemas bei įvertinti vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų teisinės plėtros galimybes; nustatyti sritis, kurios gali būti teisiniu požiūriu tobulinamos bei pateikti nacionalinių teisės aktų tobulinimo pasiūlymus.

Pirmajame magistro darbo skyriuje konstatuota, kad vaistinių preparatų ikiklinikiniai (neklinikiniai) tyrimai apima tyrimus, kurie yra atliekami ne su žmonėmis ir pasitelkiant tam tikras mokslo sritis (farmakologiją, farmakokinetiką ir toksikologiją) yra vykdomi siekiant nustatyti vaistinio preparato potencialias gydomąsias savybes bei galimą potencialią žalą organizmui su tikslu visus duomenis pateikti kompetetingoms institucijoms dėl leidimo klinikiniams tyrimams su žmonėmis arba vaisto registracijos gavimo. Nustatyta, kad vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimas apima platų spektrą reguliuojamų sričių: nuo tyrimų laboratorijoms taikomų reikalavimų iki tyrimų su skirtingomis rūšimis reguliavimo bei dokumentacijos.

Įgyvendinant antrąjį uždavinį konstatuota, kad tarptautiniai standartai yra aktualūs ir reikšmingi papildant bei koreguojant nacionalinius teisės aktus, tačiau esamas reguliavimas nėra toks visapusiškas, jog apimtų visus galimus atvejus, todėl valstybėms yra suteikta diskrecija savo nuožiūra nustatyti reikalavimus, kurie neprieštarautų suformuotiems tarptautiniams standartams.

Trečiojo uždavinio įgyvendinimas privedė prie išvados, kad, nors Lietuvos teisės sistemoje vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų sąvoka yra vartojama, tačiau apibrėžtis nėra įtvirtinta bei teisės aktų sistemoje vartojamos skirtingos „ikiklinikinių“ ir „neklinikinių“ tyrimų sampratos, kurios kelia painiavą teisinėje bazėje, todėl turi būti suvienodintos. Taip pat, siekiant greitesnės plėtros ir atsižvelgiant į naujai išleistas ar papildytas/pataisytas vaistinių preparatų tyrimus reguliuojančias tarptautines rekomendacijas, siūloma įsteigti komitetą, kuris užtikrintų sklandesnį teisės aktų implimentavimą į Lietuvos teisinę bazę.

SUMMARY

The purpose of this theses “Legal Regulations of Preclinical Pharmaceutical testing” is to outline, analyse and discuss the main issues associated within the national and international legal regulations of preclinical pharmaceutical testing. It has been achieved this by the following: outlined preclinical pharmaceutical testing, evaluated national and international regulations, identified any legal issues of preclinical pharmaceutical research and evaluated legal development prospects of any further studies, identified areas that could be improved and presented proposals for national legislation improvements in the future.

The first part of this study concluded that preclinical (nonclinical) testing of pharmaceuticals consist of studies that do not use human participants in certain fields of science such as pharmacology, pharmacokinetics and toxicology. These studies are carried out to determine any potential therapeutic pharmaceutical properties. The use of non-human participants establishes any potential injury to the human body aiming to provide all the necessary data to the relevant authorities for the authorization of any further clinical trials with human participants. It has been established that the regulation of the preclinical research of pharmaceuticals covers wide range of regulated areas: from the requirements of research laboratories to the examination of different types of regulations and documentation.

Furthermore, it has been found that international standards are relevant and significant for supplementing and adjusting the national legislation. However, any existing regulations are not fully complete to cover all the possible issues, and therefore the final decision is given to the independent countries to set their own requirements which would comply with the international set standards.

In conclusion, although the definition of preclinical pharmaceutical testing is used in Lithuanian legal system, the concept, however is not fully understood therefore the legal system uses different definitions for “preclinical” and “nonclinical” research which causes confusion in the legal framework. This study suggests that it should be fully defined and unified. In order to accelerate national and international regulatory developments within the pharmaceutical industry can be recommended that a committee should be formed to make decisions on clear definitions and agreed ways of implementation of legal preclinical pharmaceutical regulations and its legal framework in Lithuania.

1 Priedas

Pavadinimas	Tarptautinis teisės aktas		Nacionalinis teisės aktas
	Tarptautinių organizacijų teisės aktai/ Tarptautinės sutartys	**Europos Sąjungos teisės aktai**	
Gera laboratorinė praktika	Organisation for Economic Co-operation and Development Environment Directorate Chemicals Group and Management Committee **OECD Series On Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,** ENV/MC/CHEM(98)17	➢ 2004 m. vasario 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2004/10/EB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu ir jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikra, suderinimo (kodifikuota redakcija) (OL *2004 m. specialusis leidimas*, 15 skyrius, 8 tomas, p. 82) (toliau – Direktyva 2004/10/EB) ➢ 2004 m. vasario 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2004/9/EB dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) tikrinimo ir patikros (OL *2004 m. specialusis leidimas*, 15 skyrius, 8 tomas, p. 65) (toliau – Direktyva 2004/9/EB)	Sveikatos apsaugos ministro, aplinkos ministro ir žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymas Nr. 612/564/411 „*Dėl geros laboratorinės praktikos principų bei geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo*“, Valstybės žinios Nr. 102-3643, (2001). Nacionalinio akreditacijos biuro prie Lietuvos Respublikos aplinkos ministerijos direktoriaus įsakymas *Dėl Nacionalinio akreditacijos biuro prie Lietuvos Respublikos aplinkos ministerijos direktoriaus 2004 m. lapkričio 30 d. įsakymo Nr. V-113 "Dėl Geros laboratorinės praktikos (GLP) atitikties programos patvirtinimo“ pakeitimo*, Valstybės žinios, Nr. 27-1011, (2007).
Eksperimentų su gyvūnais reguliavimas	1986 m. kovo 18 d. *Europos konvencija dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos*	2010 m. rugsėjo 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos (OL 2010 L 276, p. 33)	Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus 2012 m. spalio 31 d. įsakymas Nr. B1-866 „*dėl mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų patvirtinimo*“, Valstybės žinios Nr. 130-6595, (2012). Lietuvos Respublikos gyvūnų globos, laikymo ir naudojimo įstatymas 2012 m. spalio 3 d. Nr. XI-2271, Valstybės žinios, Nr. 122-6126
Leidimas atlikti klinikinį tyrimą	European Medicines Agency. ICH Topic E 8 Note for Guidance on General for Clinical Trials. CPMP/ICH/291/95, (1998)	➢ Europos Komisijos direktyva 2005/28/EB „nustatanti geros klinikinės praktikos, susijusios su tiriamaisiais žmonėms skirtais vaistais, principus bei išsamias gaires ir leidimui gaminti ir importuoti tokius vaistus keliamus reikalavimus“ ➢ Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentas (ES) Nr. 536/2014 „dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB“	LR Sveikatos apsaugos ministro 2006 m. gegužės 31 d. įsakymas Nr. V-435 „*dėl pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimų ir leidimų atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą*

		➢ Europos vaistų agentūra *Topic* E8 *Note for Guidance on General for Clinical trals*, CPMP/ICH/291/95, (1998)	*išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašas*“ Valstybės žinios, Nr. 62-2292, (2006).
Vaisto registracija	1. ICH M4 Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2003 2. ICH M3 (R2) Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals; June 2009; 3. ICH S6(Rl) Addendum (Step 4) Guideline: Safely Studies for Biotechnological Products; 2011; 4. ICH S5(R2) ICH Harmonized Tripartite Guideline Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility; ICH S5(R2); 2005 5. ICH S4 Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Nonrodent Toxicity Testing) (ICH S4); 1998; 6. ICH S7A Guideline: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals; November 2000. 7. ICH S7B Guideline: The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) By Human Pharmaceuticals; May 2005. 8. ICH S3A Guideline: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies; October 1994.	2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus (OL *2004 m. specialusis leidimas*, 13 skyrius, 27 tomas, p. 69), su paskutiniais pakeitimais, padarytais 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento, ir Tarybos direktyvos 2004/27/EB (OL *2004 m. specialusis leidimas*, 13 skyrius, 34 tomas, p. 262) (toliau – Direktyva 2001/83/EB) 1.European Medicines Agency, Guideline M3(R2) on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals, EMA/CPMP/ICH/286/1995, (2009); 2.European Medicines Agency, ICH Topic M 4 S Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Safety, CPMP/ICH/2887/99, (2003); 3.European Medicines Agency, Guidaline S6 (R1) - Preclinical Safety Evaluation for Biotechnological-Derived Pharmaceuticals, EMA/CHMP/ICH/731268/1998, (2011); 4.European Medicines Agency, Topic S5(R2) Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility, CPMP/ICH/386/95, (1994); 5. European Medicines Agency, Topic S4 Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Nonrodent Toxicity Testing), CPMP/ICH/300/95, (1999); 6. European Medicines Agency, Topic S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals, CPMP/ICH/539/00 (2001); 7.European Medicines Agency, Topic S7B The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals, CPMP/ICH/423/02, (2005); 8.European Medicines Agency, S3A Toxicokinetics: A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicology Studies, CPMP/ICH/384/95, (1995); 9.European Medicines Agency, Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products; CHMP/SWP/28367/07, (2007); 10. European Medicines Agency, Position Paper on the Preclinical Safety Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose, CPMP/SWP/2599/02, (2002).	LR Sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymas Nr. V-439 „*Dėl vaistinių preparatų registravimo taisyklių, supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, teisės į vaistinio preparato registraciją perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo*“, TAR, Nr. 06528, (2017).

Forma patvirtinta Mykolo Romerio universiteto
Senato 2012 m. lapkričio 20 d. nutarimu Nr.1SN-10

PATVIRTINIMAS APIE ATLIKTO DARBO SAVARANKIŠKUMĄ

2017- -
Vilnius

Aš, Mykolo Romerio universiteto (toliau – Universitetas),
Teisės fakulteto Viešosios teisės instituto Bioteisės studijų programos

Studentas(ė) Loreta Andriulaitytė,

patvirtinu, kad šis rašto darbas / bakalauro / magistro baigiamasis darbas

„Vaistinių preparatų ikiklinikinių tyrimų reguliavimas“:

1. Yra atliktas savarankiškai ir sąžiningai;
2. Nebuvo pristatytas ir gintas kitoje mokslo įstaigoje Lietuvoje ar užsienyje;
3. Yra parašytas remiantis akademinio rašymo principais ir susipažinus su rašto darbų metodiniais nurodymais.

Man žinoma, kad už sąžiningos konkurencijos principo pažeidimą – plagijavimą studentas gali būti šalinamas iš Universiteto kaip už akademinės etikos pažeidimą.

_____ _____

(parašas) *(vardas, pavardė)*