

Istraživanje utjecaja pandemije na poslovanje subjekata u farmaceutskoj industriji

Čuljak, Matko

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Pula / Sveučilište Jurja Dobrile u Puli**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:137:301422>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-02**



Repository / Repozitorij:

[Digital Repository Juraj Dobrila University of Pula](#)



Sveučilište Jurja Dobrile u Puli
Fakultet ekonomije i turizma
„Dr. Mijo Mirković“

MATKO ČULJAK

**ISTRAŽIVANJE UTJECAJA PANDEMIJE NA
POSLOVANJE PODUZEĆA U
FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI**

Diplomski rad

Pula, 2024.

Sveučilište Jurja Dobrile u Puli
Fakultet ekonomije i turizma
„Dr. Mijo Mirković“

MATKO ČULJAK

**ISTRAŽIVANJE UTJECAJA PANDEMIJE NA
POSLOVANJE PODUZEĆA U
FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI**

Diplomski rad

JMBAG: 0303074073, redoviti student

Studijski smjer: Poslovna ekonomija - Financijski management

Kolegij: Računovodstvene specifičnosti pojedinih djelatnosti

Znanstveno područje: Društvene znanosti

Znanstveno polje: Ekonomija

Znanstvena grana: Financije

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ksenija Černe

Sumentor: izv. prof. dr. sc. Danijela Rabar

Pula, rujan 2024.



IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Ja, dolje potpisani Matko Čuljak, kandidat za magistra ekonomije/poslovne ekonomije ovime izjavljujem da je ovaj Diplomski rad rezultat isključivo mogega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na objavljenu literaturu kao što to pokazuju korištene bilješke i bibliografija. Izjavljujem da niti jedan dio Diplomskog rada nije napisan na nedozvoljen način, odnosno da je prepisan iz kojega necitiranog rada, te da ikoji dio rada krši bilo čija autorska prava. Izjavljujem, također, da nijedan dio rada nije iskorišten za koji drugi rad pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj ili radnoj ustanovi.

Student

U Puli, rujna, 2024. godine



IZJAVA
o korištenju autorskog djela

Ja, **Matko Čuljak** dajem odobrenje Sveučilištu Jurja Dobrile u Puli, kao nositelju prava iskorištavanja, da moj diplomski rad pod nazivom „**Istraživanje utjecaja pandemije na poslovanje poduzeća u farmaceutskoj industriji**“ koristi na način da gore navedeno autorsko djelo, kao cjeloviti tekst trajno objavi u javnoj internetskoj bazi Sveučilišne knjižnice Sveučilišta Jurja Dobrile u Puli te kopira u javnu internetsku bazu završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice (stavljanje na raspolaganje javnosti), sve u skladu s Zakonom o autorskom pravu i drugim srodnim pravima i dobrom akademskom praksom, a radi promicanja otvorenoga, slobodnoga pristupa znanstvenim informacijama.

Za korištenje autorskog djela na gore navedeni način ne potražujem naknadu.

U Puli, rujna 2024.

Potpis

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Cilj i svrha istraživanja.....	2
1.2. Znanstvene hipoteze	2
1.3. Struktura rada	2
1.4. Znanstvene metode	3
2. POJAVA I RAZVOJ COVID-19 PANDEMIJE.....	4
2.1. Odrednice i pojava COVID-19 virusa.....	4
2.2. Dijagnostika, liječenje i prognoza	10
2.3. Prevalencija COVID-19 virusa u svijetu	13
2.4. Prevalencija COVID-19 virusa u Hrvatskoj.....	16
3 ODREDNICE I RAZVOJ FARMACEUTSKE INDUSTRIJE U SVIJETU I HRVATSKOJ	18
3.1. Odrednice i povijesni razvoj farmaceutске industrije.....	18
3.2. Vrste farmaceutске industrije.....	24
3.3. Strategija i proces dizajna i proizvodnje farmaceutskih proizvoda.....	26
3.4. Kontroverze farmaceutске industrije	33
4. UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA POSLOVANJE FARMACEUTSKE INUDSTRIJE NU SVIJETU I HRVATSKOJ	38
4.1. Globalno poslovanje farmaceutskih subjekta prije pandemije	38
4.2. Globalno poslovanje farmaceutskih subjekta za vrijeme pandemije.....	43
4.3. Poslovanje farmaceutskih subjekata u Hrvatskoj prije pandemije	52
4.4. Poslovanje farmaceutskih subjekata u Hrvatskoj za vrijeme pandemije.....	55
4.5. Kritički osvrt na provedeno istraživanje	57
5. ZAKLJUČAK	61
LITERATURA	63
POPIS SLIKA	67
POPIS TABLICA.....	68
POPIS GRAFIKONA.....	69
SAŽETAK.....	70
SUMMARY	71

1. UVOD

Epidemija COVID-19 se početkom 2020. godine brzo proširila svijetom, ostavljajući za sobom trag razaranja. Pandemija je već promijenila način na koji ljudi rade i žive svoj svakodnevni život. Mnoge od ovih promjena imat će dugoročne implikacije na sve aspekte života, brojne gospodarske sektore, uključujući i farmaceutsku industriju. Tvrtnice u svakom sektoru, uključujući farmaciju, morale su usvojiti nove tehnologije i nove načine rada kako kako bi se prilagodile ovoj novoj stvarnosti. Pandemije su sve veća briga za javno zdravlje u svijetu. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglasila je pandemiju zaraze COVID-19, odnosno teške akutne respiratorne koronavirusne infekcije (SARS-CoV-2), 11. ožujka 2020., nakon što je u Wuhanu (Kina) prvi put prijavljeno izbijanje rijetke infekcije slične gripi. Od tada je globalno prijavljeno više od 140 milijuna infekcija i više od 3 milijuna smrtnih slučajeva.

S povećanom globalizacijom i migracijom ljudi, predviđa se povećanje vjerojatnosti pandemija. Pandemije kao što je COVID-19 povezane su s visokim stopama morbiditeta i mortaliteta te negativno utječu na socioekonomski status i sredstva za život unutar zajednica, osobito u područjima i zemljama s ograničenim resursima. U takvim okruženjima, farmaceutski sektor nije bio iznimka, ograničavajući pristup kvalitetnim i troškovno učinkovitim lijekovima za kontrolu bolesti u regijama koje već imaju veliki teret zaraznih bolesti i slabe zdravstvene sustave. Farmaceutska industrija ima ključnu ulogu u pružanju kvalitetnih zdravstvenih usluga posebno tijekom pandemija, kada lanac opskrbe lijekovima može biti preopterećen ili zatvoren zbog raznih razloga. To uključuje pretjerano oslanjanje na tradicionalne rute proizvodnje i distribucije farmaceutskih proizvoda. Nadalje, blokade, kao tijekom prvih dana pandemije COVID-19, dovele su do ograničenja kretanja unutar zemlje i preko granice; to je imalo veliki utjecaj na način transporta i isporuke farmaceutskih zaliha tijekom tog razdoblja. Tijekom prvih dana pandemije, mnoge zemlje su uvele stroge mjere ograničenja putovanja unutar svojih granica i između zemalja kako bi suzbijale širenje virusa. Ova ograničenja su otežala ili potpuno onemogućila kretanje vozila i tereta, uključujući lijekove i medicinsku opremu. Kao rezultat toga, isporuka

farmaceutskih zaliha bila je usporena, što je dodatno pogoršalo problem nestašica i otežalo pristup potrebnim lijekovima i terapijama.

1.1. Cilj i svrha istraživanja

Cilj istraživanja u ovom diplomskom radu jest prikazati kako se pojava COVID-19 pandemije razvijala i kakav je utjecaj imala na poslovanje subjekata u farmaceutskoj industriji u Hrvatskoj i svijetu, a kroz analizu poslovanja farmaceutskog sektora u Hrvatskoj i osvrt na poslovanje iste u svijetu prije i u vrijeme pandemije.

Svrha rada jest ukazati na potencijalne distorzije farmaceutskog tržišta u svijetu i Hrvatskoj koje je uzrokovala pandemija, kao i spoznati kakvo je poslovanje farmaceutske industrije bilo prije i nakon pandemije da bi se stekao uvid koliko je farmaceutski sektor na globalnoj razini i u Hrvatskoj bio stabilan za vrijeme pandemije.

1.2. Znanstvene hipoteze

U kontekstu definiranog predmeta istraživanja koji se odnosi na utjecaj COVID-19 pandemije na poslovanje farmaceutskih subjekata u svijetu i Hrvatskoj, moguće je odrediti glavnu i pomoćnu hipotezu:

H0: COVID-19 pandemija destabilizirala je privremeno poslovanje farmaceutskih poduzeća u svijetu i Hrvatskoj.

H1: Uslijed pandemije farmaceutska poduzeća su uspjela zadržati profitabilnost poslovanja.

1.3. Struktura rada

Diplomski rad je podijeljen na pet poglavlja. U uvodu je data uvodna riječ, cilj i svrha rada, znanstvene hipoteze, struktura rada te znanstvene metode. U drugom

poglavljju opisane su odrednice i pojava COVID-19 virusa, dijagnostika, liječenje i prognoza te prevencija COVID-19 virusa u svijetu i Hrvatskoj. U trećem poglavljju opisane su odrednice i razvoj farmaceutske industrije u Hrvatskoj i svijetu, gdje je opisan povijesni razvoj farmaceutske industrije, vrste farmaceutske industrije, strategija i proces dizajna i proizvodnje farmaceutskih proizvoda te kontroverze farmaceutske industrije. U četvrtom poglavljju je izvršena analiza poslovanja farmaceutskih poduzeća u svijetu i Hrvatskoj prije i nakon pandemije, uz kritički osvrt na provedeno istraživanje. U zaključku je iznesena završna misao autora o istraženoj temi.

1.4. Znanstvene metode

U diplomskom radu su u odgovarajućim kombinacijama primijenjene sljedeće znanstvene metode: opisna metoda, metoda generalizacije, metoda ukazivanja na prednosti i nedostatke, metoda indukcije i dedukcije te metode analize i sinteze.

2. POJAVA I RAZVOJ COVID-19 PANDEMIJE

Koronavirusi se ubrajaju u skupinu virusa različitih vrsta i težine infekcije, a neki uzrokuju tešku respiratornu bolest. Koronavirus koji je identificiran 2019. godine, odnosno SARS-CoV-2, uzrokovao je pandemiju respiratornih bolesti, nazvanu COVID-19.

U ovom poglavlju će biti riječi o odrednicama i pojavi COVID-19 virusa, dijagnostici, liječenju i prognozi te prevenciji COVID-19 virusa u svijetu i Hrvatskoj.

2.1. Odrednice i pojava COVID-19 virusa

Koronavirus je dio porodice SARS virusa koji su kratica za teški akutni respiratorni sindrom. Godine 2003. izbijanje SARS-a pogodilo je ljude u nekoliko zemalja prije nego što je završilo 2004. godine. Korona virus koji uzrokuje COVID-19 sličan je onom koji je uzrokovao epidemiju SARS-a 2003. godine. Budući da je korona virus 2019. povezan s izvornim korona virusom koji je uzrokovao SARS, a može uzrokovati i teški akutni respiratorni sindrom, u njegovom imenu postoji „SARS“: SARS-CoV-2 (WHO, 2022.). Mnogo toga još uvijek nije poznato o tim virusima, ali SARS-CoV-2 širi se brže i dalje od virusa SARS-CoV-1 iz 2003. godine. To je vjerojatno zbog toga što se lako prenosi od osobe do osobe, čak i od asimptomatskih nositelja virusa (Li et al., 2020.).

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) novi je koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma. Prvi put je izoliran od tri osobe s upalom pluća povezane s nakupinom akutnih slučajeva respiratornih bolesti u Wuhanu. Sve strukturne značajke nove čestice virusa SARS-CoV-2 javljaju se u povezanim koronavirusima u prirodi.

SARS-CoV-2 usko je povezan s izvornim SARS-CoV-om. Smatra se da ima životinjsko (zoonotsko) podrijetlo. Genetska analiza otkrila je da koronavirus pripada genetskoj skupini s rodnom *Betacoronavirus*, u podrodu *Sarbecovirus* (loza B), zajedno s dva soja dobivena šišmišima. Na razini cijelog genoma je 96% identičan drugim uzorcima koronavirusa šišmiša (BatCov RaTG13) (Li et al., 2020.).

Strukturni proteini SARS-CoV-2 uključuju membranski glikoprotein (M), protein omotnice (E), nukleokapsidni protein (N) i protein šiljaka (S) (Wiersinga et al., 2020), M protein SARS-CoV-2 je oko 98% sličan M proteinu šišmiša SARS-CoV, održava oko 98% homologije s pangolinom SARS-CoV i ima 90% homologije s M proteinom SARS-CoV; budući da je sličnost samo oko 38 % s M proteinom MERS-CoV (WHO, 2022.).

Istraživači su spoznali da se koronavirus širi kapljicama i česticama virusa koje se ispuštaju u zrak kada zaražena osoba diše, govori, smije se, pjeva, kašlje ili kihne. Veće kapljice mogu pasti na tlo za nekoliko sekundi, ali sitne zarazne čestice mogu se zadržati u zraku i akumulirati na zatvorenim mjestima, osobito tamo gdje se okuplja mnogo ljudi i postoji loša ventilacija. Zbog toga su nošenje maski, higijena ruku i fizičkodistanciranje ključni za sprječavanje COVID-19.

U prošlosti je nekoliko izbijanja zaraznih bolesti praćeno virusima koji potječu od ptica, svinja, šišmiša i drugih životinja koje su mutirale kako bi postale opasne za ljude. Istraživanja se nastavljaju, a više studija može otkriti kako je i zašto korona virus evoluirao kako bi uzrokovao pandemijsku bolest (Jiang et al., 2020.)

Simptomi COVID-19 uključuju sljedeće (WHO, 2022):

- kašalj,
- groznicu ili zimicu,
- otežano disanje,
- bolove u mišićima ili tijelu,
- grlobolju,
- gubitak okusa ili mirisa,
- proljev,
- glavobolja,
- umor,
- mučninu ili povraćanje,
- zagušenje ili curenje iz nosa.

Ozbiljniji simptomi uključuju otežano disanje, gubitak govora ili pokretljivosti ili zbunjenost te bol u prsima. U prosjeku je potrebno 5-6 dana od kada je netko zaražen virusom da bi se simptomi pokazali, međutim to može potrajati i do 14 dana (CDC: Centers for Disease Control and Prevention, 2022.).

Višestruki virusni i domaćinski čimbenici utječu na patogenezu virusa. S-protein, inače poznat kao protein šiljaka, virusna je komponenta koja se veže za receptor domaćina putem ACE2 receptora. Uključuje dvije podjedinice (Hopkins medicine, 2022): S1 i S2. S1 određuje raspon domaćina virusa i stanični tropizam putem domene koja veže receptore. S2 posreduje membransku fuziju virusa s potencijalnim staničnim domaćinom putem H1 i HR2, koji su heptadna ponavljajuća područja. Istraživanja su pokazala da je S1 domena inducirala razinu IgG i IgA antitijela pri mnogo većem kapacitetu (Hopkins Medicine, 2022.). To je ekspresija proteina žarišta koja je uključena u mnoga učinkovita cjeviva protiv COVID-19. M protein je virusni protein odgovoran za transmembranski transport hranjivih tvari. To je uzrok oslobađanja pupoljaka i stvaranja virusne ovojnice. I N i E proteini su dodatni proteini koji ometaju imunološki odgovor domaćina

Ozbiljnost upale može se pripisati ozbiljnosti onoga što je poznato kao citokinska oluja. Razine interleukina 1B, interferon-gama, interferon-inducible proteina 10 i monocitnog kemoatraktantnog proteina 1 bile su povezane s težinom bolesti COVID-19 (Cleveland Clinic, 2022.). Predloženo je liječenje za borbu protiv citokinske oluje jer je i dalje jedan od vodećih uzroka pobola i smrtnosti od bolesti COVID-19.

Citokinska oluja posljedica je akutnog hiperinflamatornog odgovora koji je odgovoran za kliničke bolesti u nizu bolesti, ali kod COVID-19 povezan je s lošijom prognozom i povećanim smrtnim ishodom. Oluja uzrokuje akutni respiratorni distress sindrom, događaje zgrušavanja krvi kao što su moždani udari, infarkt miokarda, encefalitis, akutna ozljeda bubrega i vaskulitis. Proizvodnja IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa i interferon-gama, svih ključnih komponenti normalnih imunoloških odgovora, nehotice postaju uzroci citokinske oluje (Mayo Clinic, 2022.). Stanice središnjeg živčanog sustava, mikroglije, neuroni i astrociti, također su uključene u oslobađanje proupalnih citokina koji utječu na živčani sustav, a učinci citokinskih oluja prema CNS-u nisu neuobičajeni.

WHO i američki Centar za kontrolu i prevenciju bolesti preporučuju pojedincima da nose nemedicinska pokrivala za lice u javnim okruženjima gdje postoji povećan rizik od prijenosa i gdje je teško održavati mjere socijalnog distanciranja (CDC, 2022.). Ova preporuka ima svrhu smanjiti širenje bolesti asimptomatskim i predsimptomatskim pojedincima i komplementarna je utvrđenim preventivnim mjerama kao što je socijalno distanciranje.cd

Pokrivala za lice ograničavaju volumen i udaljenost putovanja kapljica izdisaja raspršenih prilikom razgovora, disanja i kašljanja. Pokrivalo za lice bez otvora i rupa također će filtrirati čestice koje sadrže virus iz udahnutog i izdahnutog zraka, smanjujući šanse za infekciju (Saniasiaya et. al., 2020.). Međutim, ako maska uključuje ventil za izdisanje, korisnik koji je zaražen (možda, a da to nije primijetio, i asimptomatski) prenio bi virus prema van kroz njega, unatoč bilo kakvoj zaštiti, poput maske, koju može imati, kao i potvrdi o negativnom testiranju na virus unutar 48 sati (WHO, 2022.). Dakle, maske s ventilom za izdisanje nisu za zaražene nositelje i nisu pouzdane za zaustavljanje pandemije u velikim razmjerima. Mnoge zemlje i lokalne jurisdikcije nalagale su uporabu maski za lice ili platnenih pokrivala za lice od strane građana kako bi se ograničilo širenje virusa.

Infektivnost može početi četiri do pet dana prije pojave simptoma, iako praćenje kontakata obično počinje samo dva do tri dana prije početka simptoma (Talic et al., 2021.). I zaražene osobe mogu proširiti bolest čak i ako su predsimptomatske ili asimptomatske. Najčešće se virusno opterećenje u uzorcima gornjih dišnih putova događa blizu vremena pojave simptoma i opada nakon prvog tjedna nakon početka simptoma. Trenutni dokazi upućuju na trajanje širenje virusa i razdoblje zaraznosti do deset dana nakon pojave simptoma za osobe s blagim do umjerenim COVID-19 i do 20 dana za osobe s teškim COVID-19, uključujući imunokompromitirane osobe (Oran et al., 2021.).

Infektivne čestice kreću se u veličini od aerosola koji dugo ostaju suspendirani u zraku do većih kapljica koje kratko ostaju u zraku ili padaju na tlo. Osim toga, istraživanje COVID-19 redefiniralo je tradicionalno razumijevanje načina prijenosa respiratornih virusa. Najveće kapljice respiratorne tekućine ne šire se daleko, ali se mogu udahnuti ili sletjeti na sluznicu na očima, nosu ili ustima kako bi zarazile. Aerosoli imaju najviše koncentracije kada su ljudi u neposrednoj blizini, što dovodi do lakšeg prijenosa virusa kada su ljudi fizički bliski, ali prijenos u zraku može se dogoditi na većim udaljenostima, uglavnom na mjestima koja su slabo prozračena; u tim uvjetima male čestice mogu ostati suspendirane u zraku nekoliko minuta do sati (Oran et al., 2021.).

Osobe s najvećim rizikom od zaraze virusom COVID-19 uključuju one koje (CDC, 2022.):

- žive ili su nedavno putovale u bilo koje područje s tekućim aktivnim širenjem;
- imale su bliski kontakt s osobom koja ima laboratorijski potvrđen ili sumnjiv slučaj virusa COVID-19 (bliski kontakt definira se kao kontakt unutar dva metra od zaražene osobe *tijekom kumulativnog* ukupno 15 minuta ili više tijekom 24-satnog razdoblja),
- starije su od 60 godina s već postojećim medicinskim stanjima ili oslabljenim imunološkim sustavom.

Jedan čest simptom, gubitak mirisa, rezultat je infekcije potpornih stanica mirisnog epitela, s naknadnim oštećenjem mirisnih neurona (Niazkar et al., 2020.). Uključenost središnjeg i perifernog živčanog sustava u COVID-19 zabilježena je u mnogim medicinskim publikacijama. Jasno je da mnogi ljudi s COVID-19 pokazuju neurološke ili mentalne probleme. Virus se ne otkriva u središnjem živčanom sustavu kod većine oboljelih od COVID-19 s neurološkim problemima. Međutim, SARS-CoV-2 otkriven je na niskim razinama u mozgu onih koji su umrli od COVID-19, ali te rezultate potrebno je potvrditi. Iako je virus otkriven u cerebrospinalnoj tekućini kod obdukcija, točan mehanizam kojim napada središnji živčani sustav ostaje nejasan i prvo može uključivati invaziju perifernih živaca s obzirom na niskurazinu ACE2 u mozgu (Niazkar et al., 2020.). Virus također može ući u krvotok iz pluća prijeći krvno-moždanu barijeru kako bi dobio pristup CNS-u, vjerojatno unutar zaražene bijele krvne stanice.

Virus može uzrokovati akutnu ozljedu miokarda i kronično oštećenje kardiovaskularnog sustava. Akutna srčana ozljeda pronađena je kod 12% zaraženih osoba primljenih u bolnicu u Wuhanu u Kini i češća je kod teških bolesti (Hu et al., 2021). Stope kardiovaskularnih simptoma su visoke, zbog sistemskog upalnog odgovora i poremećaja imunološkog sustava tijekom napredovanja bolesti, ali akutne ozljede miokarda također mogu biti povezane s ACE2 receptorima u srcu. ACE2 receptori su visoko izraženi u srcu i uključeni su u rad srca.

Visoka učestalost tromboze i venske tromboembolije javlja se kod osoba koje se prenose na odjele intenzivne njege s infekcijama COVID-19 i može biti povezana s lošom prognozom. Disfunkcija krvnih žila i stvaranje ugrušaka (kao što sugerira visoka razina D-dimer uzrokovana krvnim ugrušcima) može imati značajnu ulogu u smrtnosti.

Učestalosti ugrušaka koji dovode do plućnih embolija i ishemijski događaji unutar mozga pronađeni su kao komplikacije koje dovode do smrti kod ljudi zaraženih COVID-19 (Wiersinga et al., 2020.). Infekcija može pokrenuti lanac vazokonstriktivnih odgovora unutar tijela, uključujući plućnu vazokonstrikciju - mogući mehanizam u kojem se oksigenacija smanjuje tijekom upale pluća dok je oštećenje arteriola i kapilara pronađeno u uzorcima moždanog tkiva ljudi koji su umrli od COVID-19.

COVID-19 također može uzrokovati značajne strukturne promjene krvnih stanica, koje ponekad traju mjesecima nakon otpusta iz bolnice. Niska razina limfocita u krvi može biti posljedica virusa koji djeluje ulaskom ACE2 u limfocite (Wiersinga et al., 2020.).

Ozbiljnost upale može se pripisati ozbiljnosti onoga što je poznato kao citokinska oluja. Razine interleukina 1B, interferon-gama, interferon-inducible proteina 10 i monocitnog kemoatraktantnog proteina 1 bile su povezane s težinom bolesti COVID-19 (Hu et al., 2021.). Predloženo je liječenje za borbu protiv citokinske oluje jer je i dalje jedan od vodećih uzroka pobola i smrtnosti od bolesti COVID-19.

Citokinska oluja posljedica je akutnog hiperinflamatornog odgovora koji je odgovoran za kliničke bolesti u nizu bolesti, ali kod COVID-19 povezan je s lošijom prognozom i povećanim smrtnim ishodom. Oluja uzrokuje akutni respiratorni distress sindrom, događaje zgrušavanja krvi kao što su moždani udari, infarkt miokarda, encefalitis, akutna ozljeda bubrega i vaskulitis. Proizvodnja IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa i interferon-gama, svih ključnih komponenti normalnih imunoloških odgovora, nehotice postaje uzrok citokinske oluje (Gao et al., 2021.). Stanice središnjeg živčanog sustava, mikroglije, neurona i astrocita, također su uključene u oslobađanje proupalnih citokina koji utječu na živčani sustav, a učinci citokinskih oluja prema CNS-u nisu neuobičajeni. Mnogo je nepoznanica za trudnice tijekom pandemije COVID-19. S obzirom na to da su sklone komplikacijama i infekciji teškim bolestima s drugim vrstama koronavirusa, identificirane su kao ranjiva skupina i savjetovano im je da poduzmu dodatne preventivne mjere.

2.2 Dijagnostika, liječenje i prognoza

Imunološki odgovor ljudi na virus SARS-CoV-2 javlja se kao kombinacija imuniteta posredovanog stanicama i proizvodnje antitijela, baš kao i kod većine drugih infekcija. B stanice djeluju s T stanicama i počinju se dijeliti prije odabira u plazmenu stanicu, djelomično na temelju afiniteta prema antigenu (CDC, 2022.). Prisutnost neutralizirajućih antitijela u krvi snažno korelira sa zaštitom od infekcije, ali razina neutralizirajućeg antitijela s vremenom opada. Oni s asimptomatskom ili blagom bolešću imali su neotkrivenu razinu neutralizirajućeg antitijela dva mjeseca nakon infekcije. U drugoj studiji razina neutralizirajućih antitijela pala je četiri puta jedan do četiri mjeseca nakon pojave simptoma. Međutim, nedostatak antitijela u krvi ne znači da se antitijela neće brzo proizvesti nakon ponovnog izlaganja SARS-CoV-2. Memorijske B stanice specifične za proteine šiljaka i nukleokapsida SARS-CoV-2 traju najmanje šest mjeseci nakon pojave simptoma (Saniasiaya et. al., 2020.).

Ozbiljnost COVID-19 varira. Bolest može ići blagim tijekom s malo ili nimalo simptoma, nalik drugim uobičajenim bolestima gornjeg dišnog sustava kao što je obična prehlada. U 3-4% slučajeva (7,4% za starije od 65 godina), simptomi su dovoljnoteški da uzrokuju hospitalizaciju (Oran et al., 2021.). Blagi slučajevi obično se oporave u roku od dva tjedna, dok onima s teškim ili kritičnim bolestima može trebati tri do šest tjedana da se oporave. Među onima koji su umrli, vrijeme od pojave simptoma do smrti kretalo se od dva do osam tjedana.

Simptomatski bolesnici trebaju biti podvrgnuti testiranju; dijagnoza se ne može definitivno postaviti bez mikrobiološkog testiranja. Testiranje određenih asimptomatskih pojedinaca također može biti važno za javno zdravlje ili kontrolu infekcije. Neke indikacije za testiranje asimptomatskih pojedinaca uključuju (CDC, 2022.):

- Nakon bliskog kontakta s osobom s COVID-19 (to uključuje novorođenčad koju su rodile majke s COVID-19). Vrijeme za otkrivanje RNK nakon izlaganja nije poznato, tako da je optimalno vrijeme za testiranje na COVID-19 nakon

izlaganja neizvjesno. Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) preporučuju testiranje nakon što prođe pet dana od posljednjeg izlaganja.

- Rana identifikacija infekcije u zajedničkim stambenim objektima u kojima su smještene osobe izložene riziku od teških bolesti (npr. ustanove za dugotrajnu skrb, ustanove za dugotrajnu skrb, ustanove za popravni i pritvor, skloništa za beskućnike). To uključuje testiranje kao odgovor na utvrđene slučajeve COVID-19 unutar ustanove, kao i povremeni pregled zaposlenika i stanovnika.

Za testiranje na COVID-19 virus WHO preporuča NAAT kao preferirani test. Ispitivanje pojačavanja nukleinske kiseline (NAAT), najčešće s testom lančane reakcije polimeraze obrnute transkripcije (RT-PCR), za otkrivanje SARS-CoV-2 RNA iz gornjih dišnih putova preferirani je početni dijagnostički test za COVID-19 (WHO, 2022.). Čini se da se brzi RT-PCR testovi provode u usporedbi sa standardnim laboratorijskim NAAT-om, ali brzi izotermalni testovi mogu biti manje osjetljivi. Pozitivan NAAT rezultat na SARS-CoV-2 općenito potvrđuje dijagnozu COVID-19. Nije potrebno dodatno dijagnostičko testiranje. Međutim, za liječenje hospitaliziranih pacijenata može se jamčiti dodatno testiranje. Za mnoge je pojedince dovoljan jedan negativan rezultat NAAT-a za isključivanje dijagnoze COVID-19. Međutim, lažno negativni NAAT testovi (npr. RT-PCR) iz gornjih dišnih uzoraka dobro su dokumentirani (CDC, 2022.). Ako je početno testiranje negativno, ali sumnja na COVID-19 ostaje (npr. sugestivni simptomi bez očitog alternativnog uzroka), a potvrđivanje prisutnosti infekcije važno je za liječenje ili kontrolu infekcije, predlažemo ponavljanje testa. Optimalno vrijeme za ponavljanje testiranja nije poznato; obično se provodi 24 do 48 sati nakon početnog testa. Ne preporučuje se ponavljanje testiranja u roku od 24 sata.

Antigenski testovi mogu biti korisne alternative NAAT-u za dijagnozu simptomatskih pojedinaca SARS-CoV-2 za koje se smatra da su u ranoj fazi infekcije. U takvim slučajevima test treba provesti u prvih pet do sedam dana simptoma. Iako antigensko testiranje ne može otkriti virus na razinama tako niskim kao NAAT, njegova osjetljivost se poboljšava u prvih nekoliko dana simptoma, kada je replikacija virusa najviša (CDC, 2022.).

CT prsnog koša može biti koristan za dijagnosticiranje COVID-19 kod osoba s visokom kliničkom sumnjom na infekciju, ali se ne preporučuje za rutinski pregled.

Bilateralne multilobarne neprozirnosti prizemnog stakla s perifernom, asimetričnom i stražnjom raspodjelom česte su u ranoj infekciji (Niazkar et al., 2020.). Karakteristične značajke snimanja na radiografijama prsnog koša i računalnoj tomografiji (CT) ljudi koji su simptomatski uključuju asimetrične periferne neprozirnosti prizemnog stakla bez pleuralnih izljeva.

Cjepivo protiv bolesti COVID-19 cjepivo je namijenjeno pružanju stečenog imuniteta protiv teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirusa 2 (SARS-CoV-2), virusa koji uzrokuje bolest uzrokovanu koronavirusom 2019. (COVID-19).

CDC (2022) preporučuje izbjegavanje gužve u zatvorenim prostorima. Kada je u zatvorenom prostoru, povećanje brzine promjene zraka, smanjenje recirkulacije zraka i povećanje upotrebe vanjskog zraka može smanjiti prijenos. WHO preporučuje ventilaciju i filtriranje zraka u javnim prostorima kako bi se očistili infektivni aerosoli. Potrebna je temeljita higijena ruku nakon bilo kakvog kašlja ili kihanja. WHO također preporučuje pojedincima da često peru ruke sapunom i vodom najmanje dvadeset sekundi, posebno nakon odlaska na zahod ili kada su ruke vidljivo prljave, prije jela i nakon puhanja nosa (WHO, 2022.). Kada sapun i voda nisu dostupni, CDC preporučuje upotrebu sredstva za dezinfekciju ruku na bazi alkohola s najmanje 60% alkohola.

Samoizolacija kod kuće preporučena je onima kojima je dijagnosticiran COVID-19 i onima koji sumnjaju da su zaraženi. Zdravstvene agencije izdale su detaljne upute za pravilnu samoizolaciju. Mnoge su vlade propisale ili preporučile samoizolaciju za cijelu populaciju. Najsnažnije upute za samoizolaciju izdane su onima u visokorizičnim skupinama. Onima koji su možda bili izloženi nekome s COVID-19 i onima koji su nedavno putovali u zemlju ili regiju s raširenim prijenosom savjetovano je da se samoizoliraju 14 dana od trenutka posljednjeg mogućeg izlaganja.

Ovisno o težini simptoma COVID-a, možda će trebati (CDC, 2022.):

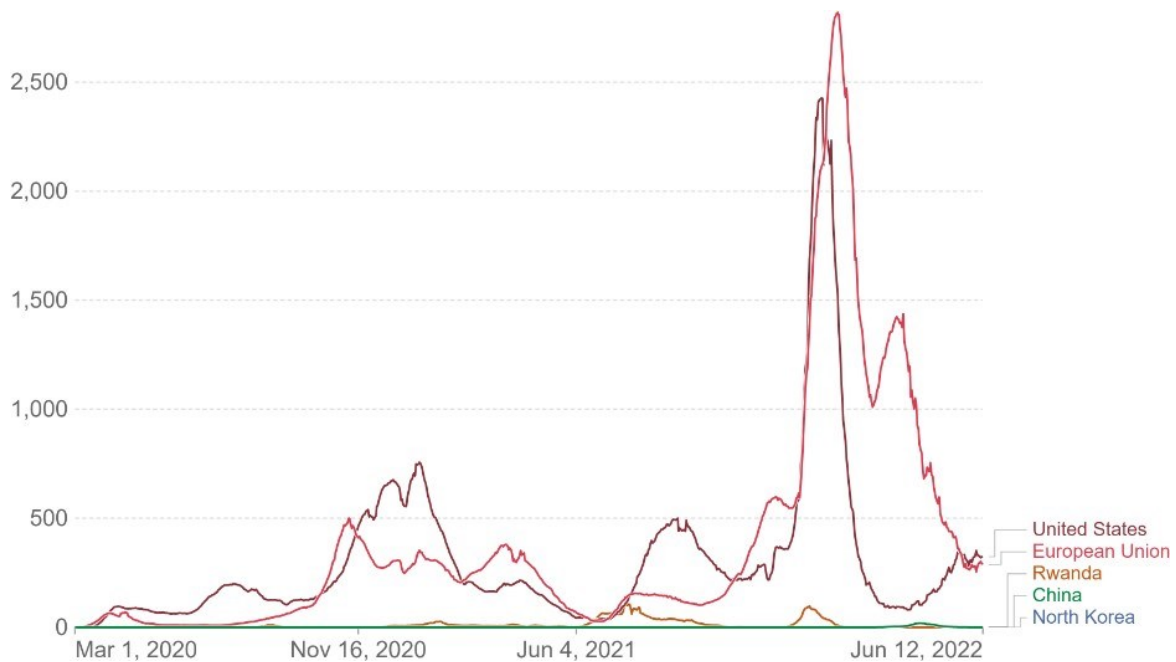
- dodatni kisik (daje se kroz cijevi umetnute u nosnice);
- neki ljudi mogu imati koristi od infuzije monoklonskih antitijela,
- antivirusni lijekovi mogu smanjiti rizik od hospitalizacije i smrti kod određenih pacijenata s COVID-19,
- mehanička ventilacija (kisik kroz cijev umetnutu u dušnik) kojima dobivate lijekove koji će vam biti ugodni i pospani ste dok primate kisik putem ventilatora.
- ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) i dalje se prima terapija dok stroj pumpa krv izvan tijela i preuzima funkciju pluća i srca tijela.

Socijalno distanciranje (poznato i kao fizičko distanciranje) uključuje mjere kontrole infekcije namijenjene usporavanju širenja bolesti minimiziranjem bliskog kontakta između pojedinaca. Metode uključuju karantene; ograničenja putovanja; zatvaranje škola, radnih mjesta, stadiona, kazališta ili trgovačkih centara. Preventivne mjere za smanjenje vjerojatnosti zaraze uključuju cijepljenje, ostanak kod kuće, nošenje maske u javnosti, izbjegavanje gužve na mjestima, držanje razmaka od drugih, prozračivanje unutarnjih prostora, upravljanje potencijalnim trajanjem izlaganja, često i najmanje dvadeset sekundi pranje ruku sapunom i vodom, prakticiranje dobre respiratorne higijene i izbjegavanje dodirivanja očiju, nosa ili usta neopranim rukama (CDC, 2022.).

2.3. Prevalencija COVID-19 virusa u svijetu

Kako se virus COVID-19 probijao diljem svijeta, kompleti za testiranje bili su jednako raspoređeni među laboratorijima u svim državama, bez razmatranja gustoće naseljenosti ili stvarnih potreba za testiranjem u tim državama. Propuštena je prilika da se zaustavi širenje virusa u ranim fazama, s ozbiljnim posljedicama za mnoge ljude u svijetu.

Slika 1. Broj novoizaraženih COVID-19 virusom u svijetu od veljače 2020. do lipnja 2022.



Izvor: Torkington, S. (2022): COVID-19: What you need to know about the coronavirus pandemic, dostupno na COVID-19: What you need to know about the coronavirus pandemic, pristupljeno 25.8.2022.

Pandemija COVID-19 promijenila je svijet i posljedice ovog globalnog događaja imat će trajne učinke. Gubitak života i strah uzrokovan pandemijom poremetili su vlade diljem svijeta neviđenom brzinom i razmjerima. Kao rezultat toga, vlade se danas suočavaju s vrlo ozbiljnim, naizgled nerješivim pitanjima javnog upravljanja nakon COVID-19 koja idu u srž učinkovitog upravljanja i vodstva, testirajući sam oblik, strukturu i kapacitete potrebne za izravno rješavanje tih problema (Gebru et. al., 2020.). Vladini čelnici stoga su smatrali potrebnim nadići utvrđene parametre i institucionalne strogosti, radeći preko organizacijskih granica u potrazi za višeslojnim, umreženim pristupima koji mogu bolje odgovoriti na sistemske i društvene šokove poput pandemije COVID-19. Sve s odigrava u stvarnom vremenu - vladine agencije širom svijeta brzo kreću u uvođenje alata za mjerenje i predviđanje širenja virusa, maršalskih resursa za podršku zdravstvenom sustavu, pružanja ekonomske pomoći i primjene novih modela rada (Gebru et. al., 2020.).

Prema podacima Sveučilišta Johns Hopkins, broj potvrđenih slučajeva COVID-19 premašio je 535,3 milijuna diljem svijeta. Broj potvrđenih smrtnih slučajeva sada je

prešao 6,3 milijuna. Više od 11,94 milijarde doza cijepljenja primijenjeno je u svijetu. Milijuni u gradu suočavaju se s obveznim testiranjem, a tisuće su pod ciljanim karantenama. Ponovna pojava zaraze COVID-om izaziva novu zabrinutost u vezi s izgledima za drugo najveće svjetsko gospodarstvo. (Torkington, 2022.)

Sjedinjene Države ukinule su zahtjev da ljudi koji dolaze avionom budu negativni na COVID-19. Odluka je uslijedila nakon intenzivnog lobiranja zrakoplovnih prijevoznika i putničke industrije. Sjeverna Koreja je izvijestila o 40.060 novih ljudi sa simptomima groznice i jednom smrtnom ishodu usred prve potvrđene epidemije COVID-19 u izoliranoj zemlji (Torkington, 2022.)

Razlike u veličini stanovništva među zemljama često su velike, a broj smrtnih slučajeva od COVID-19 u naseljenijim zemljama obično je veći. Zbog toga može biti pronicljivo znati kako se broj potvrđenih smrtnih slučajeva u zemlji uspoređuje s brojem ljudi koji tamo žive, posebno kada se uspoređuju u svim zemljama. Na primjer, ako bi na Islandu umrlo 1.000 ljudi, od oko 340.000 stanovnika, to bi imalo daleko veći utjecaj od istog broja koji umire u Sjedinjenim Državama, s 331 milijun stanovnika (Torkington, 2022.). Ta je razlika u utjecaju jasna kada se uspoređuju smrtni slučajevi na milijun ljudi stanovništva svake zemlje - u ovom primjeru to bi bilo otprilike 3 smrtna slučaja / milijun ljudi u SAD-u u usporedbi s nevjerojatnih 2,941 smrtnih slučajeva / milijun ljudi na Islandu (Torkington, 2022.).

Pandemija je ubrzala mnoge velike promjene u operacijama, procesima i pružanju usluga lokalne uprave, poput usluga na daljinu, internetskih usluga i usluga ograničavanja i dostave. Budućnost rada lokalne samouprave zahtijeva preispitivanje i širenje kako bi se uključili novi načini javnog angažmana i pružanja usluga. Morat će postojati kombinacija s pomoću novih tehnologija i tehnika na daljinu u kombinaciji s osobnim uslugama (Torkington, 2022.). Izazov trenutne pandemije proizveo je kreativne promjene u upravi i radu lokalne samouprave. U cijelom spektru strategija, policije, programa i pružanja usluga, otkrivanje koje su akcije uistinu transformativne i koje će postati prevladavajuće prakse u odnosu na one koje mogu izgorjeti u postpandemijskom ekosustavu svrha je redukcije globalne prevalencije koronavirusa u svijetu.

2.4. Prevalencija COVID-19 virusa u Hrvatskoj

Globalna zdravstvena kriza uzrokovana COVID-19 jedinstven je primjer u ekonomskoj povijesti, do danas, brzog i dubokog utjecaja na svjetsko gospodarstvo. Stoga su države morale poduzeti niz mjera za ublažavanje zdravstvenih i gospodarskih posljedica pandemije. Vlade mnogih zemalja diljem svijeta reagirale su na iznenadni zastoj gospodarske aktivnosti povećanjem rashoda za zdravstvo, prebacivanjem sredstava poduzetnicima za očuvanje likvidnost i očuvanje radnih mjesta te odgodom poreznih i kreditnih obveza.

Stanje u Republici Hrvatskoj pri pojavi pandemije bilo je vrlo alarmantno jer se gospodarstvo još uvijek nije oporavilo od velike krize iz 2008. i zemlja se suočila s ovom situacijom vrlo nespremna. Zbog djelomičnog ili potpunog zatvaranja tvornica i poduzeća u ožujku 2020. došlo je do pada industrijske proizvodnje u gotovo svim područjima. Prema Državnom zavodu za statistiku tromjesečni BDP u drugom tromjesečju 2020. bio je 15,1% manji nego u istom tromjesečju 2019. godine (Roška et al., 2021.).

Zbog zatvaranja svjetskih gospodarstava i pada potražnje, uvoz robe je doživio značajno smanjenje, osobito od najvažnijih stranih trgovinskih partnera iz Europske unije. Među tri najviše pogođene zemlje je i Republika Hrvatska.

Dogodio se pad potražnje u turističkom sektoru, domaćoj potrošnji, kao i poteškoće u izvozu. Na HZZ-u bilo je u 2020. zabilježeno 150 tisuća više nezaposlenih u odnosu na 2019. godinu, odnosno za 21,3% više (Roška et al., 2021.). Kriza je u Republiku Hrvatsku stigla nešto kasnije, a svjetska gospodarska kriza nije jedini uzrok (samo djelomičan) jer strukturni ekonomski problemi postoje od prije. Uz tranziciju, ratna razaranja i neadekvatan model privatizacije, pogrešno je koncipirana ekonomska politika koja se fokusirala na cijenu i stabilnost tečaja, a ne razvoj zemlje, pokazalo se kao temeljni uzrok situacije (Roška et al., 2021.). Ekonomski rast koji je RH imala prije krize naglo je zaustavljen. Posljedice ove krize bit će daleko teže u Hrvatskoj od onih iz krize 2008./2009.

Republika Hrvatska je nakon krize iz 2008. godine evidentirala šestogodišnji pad BDP-a za razdoblje od 2009. do 2014. Tek je 2015. došlo do blagog rasta, ali opet nedovoljnog za ukupni gospodarski oporavak.

Poduzetnici poučeni iskustvima krize iz 2008. godine vjeruju da će oporavak od krize izazvane COVID-19 trajati najmanje 3 godine.

Može se zaključiti da se procjene budućih gospodarskih kretanja Hrvatske pod utjecajem pandemije svakodnevno mijenjaju. Tamo su sličnosti s različitim mogućnostima ekonomske recesije, ovisno o duljini, trajanju i težini pandemije, a posebno njezinom utjecaju na hrvatsko gospodarstvo. Mnogi poduzetnici u Hrvatskoj ne mogu preživjeti bez većih potpora vlade. Stoga hrvatska Vlada mora djelovati brže u pružanju financijske potpore gospodarstvu kako bi poduzetnici izdržali i preživjeli COVID-19 pandemiju (Roška et al., 2021.).

3. ODREDNICE I RAZVOJ FARMACEUTSKE INDUSTRIJE U SVIJETU I HRVATSKOJ

Farmaceutska industrija jedan je od najznačajnijih gospodarskih sektora i u svijetu i u Hrvatskoj. Budući da je zdravlje najveći segment kvalitete života i čovjekove egzistencije, farmaceutska industrija omogućuje svjetskom stanovništvu održavanje stabilnog zdravstvenog stanja istraživanjem, patentiranjem i distribucijom lijekova.

U ovom poglavlju će biti riječi o odrednicama i povijesnom razvoju farmaceutske industrije, vrstama farmaceutske industrije, strategiji i procesu dizajna i proizvodnje farmaceutskih proizvoda te o kontroverzama farmaceutske industrije.

3.1. Odrednice i povijesni razvoj farmaceutske industrije

Farmaceutska industrija otkriva, razvija, proizvodi i stavlja na tržište lijekove koji se daju pacijentima (ili se sami primjenjuju), s ciljem da ih izliječe, cijepe ili ublaže simptome. Farmaceutske tvrtke mogu se baviti generičkim lijekovima ili lijekovima marke i medicinskim proizvodima (McGuire et al., 2007.). One podliježu različitim zakonima i propisima koji reguliraju patentiranje, testiranje, sigurnost, učinkovitost pomoću testiranja lijekova i stavljanja na tržište lijekova. Globalno tržište lijekova proizvelo je tretmane vrijedne 1.228,45 milijardi dolara u 2020. godini i pokazalo složenu godišnju stopu rasta (Hoffman, 2022.).

Moderno doba farmaceutske industrije započelo je s lokalnim apotekarima koji su se proširili sa svoje tradicionalne uloge distribucije botaničkih lijekova poput morfija i kinina veleprodajnoj proizvodnji sredinom 1800-ih, te iz otkrića koja proizlaze iz primijenjenih istraživanja. Namjerno otkriće lijekova iz biljaka započelo je izolacijom morfija između 1803. i 1805. godine - analgetskog sredstva i sredstva koje izaziva spavanje - iz opijuma, njemačkog apotekarskog pomoćnika Friedricha Sertürnera, koji je ovaj spoj nazvao po grčkom bogu snova, Morfeju (Encyclopedia Britannica, 2022.). Do kasnih 1880-ih njemački proizvođači boja usavršili su pročišćavanje pojedinih organskih spojeva iz katranskih i drugih mineralnih izvora te su također uspostavili rudimentarne metode u organskoj kemijskoj sintezi. Razvoj sintetičkih kemijskih

metoda omogućio je znanstvenicima da sustavno mijenjaju strukturu kemijskih tvari, a rast u novoj znanosti o farmakologiji proširio je njihovu sposobnost procjene bioloških učinaka tih strukturnih promjena.

Do 1890-ih otkriven je duboki učinak nadbubrežnih ekstrakata na mnoge različite vrste tkiva, što je pokrenulo potragu i za mehanizmom kemijske signalizacije i naporima da se ta opažanja iskoriste za razvoj novih lijekova (Sneader, 2005.). Podizanje krvnog tlaka i vazokonstriktivni učinci nadbubrežnih ekstrakata bili su od posebnog interesa za kirurge kao hemostatska sredstva i kao liječenje šoka, a brojne tvrtke razvile su proizvode na bazi nadbubrežnih ekstrakata koji sadrže različite čistoće aktivne tvari. Godine 1897. John Abel sa Sveučilišta Johns Hopkins identificirao je aktivno načelo kao adrenalin, koji je izolirao u nečistom stanju kao sulfatnu sol. Industrijski kemičar Jōkichi Takamine kasnije je razvio metodu za dobivanje adrenalina u čistom stanju i licencirao tehnologiju Parke-Davisu (Sneader, 2005.). Parke-Davis je plasirao adrenalin na tržište pod trgovačkim imenom Adrenalin. Ubrizgani epinefrin pokazao se posebno učinkovitim za akutno liječenje napadaja astme, a inhalacijska verzija prodana je u Sjedinjenim Državama do 2011. godine (*eng. primatenska magla*) (Hoffman, 2022.). Do 1929. epinefrin je formuliran u inhalator za uporabu u liječenju začepljenja nosa.

Razvoj lijekova za liječenje zaraznih bolesti bio je glavni fokus ranih istraživačkih i razvojnih napora; 1900. upala pluća, tuberkuloza i proljev bili su tri vodeća uzroka smrti u Sjedinjenim Državama, a smrtnost u prvoj godini života premašila je 10% (Richmond, 2003.). Godine 1911. arsphenamine, prvi sintetički antiinfektivni lijek, razvili su Paul Ehrlich i kemičar Alfred Bertheim s Instituta za eksperimentalnu terapiju u Berlinu. Lijek je dobio komercijalni naziv Salvarsan. Ehrlich je, ukazujući i na opću toksičnost arsena i selektivnu apsorpciju određenih boja bakterijama, pretpostavio da se boja koja sadrži arsen sa sličnim selektivnim apsorpcijskim svojstvima može koristiti za liječenje bakterijskih infekcija. Arsphenamine je pripremljen kao dio kampanje za sintezu niza takvih spojeva i utvrđeno je da pokazuje djelomično selektivnu toksičnost (Richmond, 2003.). Arsphenamine se pokazao kao prvi učinkovit tretman za sifilis, bolest koja je prije tog vremena bila neizlječiva i neumoljivo je dovela do teške ulceracije kože, neuroloških oštećenja i smrti.

Ehrlichov pristup sustavnog mijenjanja kemijske strukture sintetičkih spojeva i mjerenja učinaka tih promjena na biološku aktivnost široko su slijedili industrijski

znanstvenici, uključujući Bayerove znanstvenike Josefa Klarera, Fritza Mietzscha i Gerharda Domagka (Sneider, 2005.). Ovaj rad, koji se također temelji na ispitivanju spojeva dostupnih iz njemačke industrije boja, doveo je do razvoja Prontosila, prvog predstavnika klase antibiotika sulfonamida. U usporedbi s arsphenaminom, sulfonamidi su imali širi spektar aktivnosti i bili su daleko manje toksični, što ih čini korisnim za infekcije uzrokovane patogenima kao što su streptokoci. Klarer je 1939. dobio Nobelovu nagradu za medicinu za ovo otkriće. Ipak, dramatično smanjenje smrtnih slučajeva od zaraznih bolesti koje su se dogodile prije Drugog svjetskog rata prvenstveno je rezultat poboljšanih javnozdravstvenih mjera poput čiste vode i manje gužve u stanovanju, a utjecaj antiinfektivnih lijekova i cjepiva bio je značajan uglavnom nakon Drugog svjetskog rata.

Hipertenzija je faktor rizika za aterosklerozu, zatajenje srca, bolest koronarnih arterija, moždani udar, bubrežnu bolest, i periferna arterijska bolest te je najvažniji faktor rizika za kardiovaskularni morbiditet i smrtnost u industrijaliziranim zemljama. Prije 1940., otprilike 23% svih smrtnih slučajeva među osobama starijim od 50 godina pripisano je hipertenziji (Wertheimer, 2008.). Teški slučajevi hipertenzije liječeni su operacijom. Rani razvoj u području liječenja hipertenzije uključivao je kvartarna sredstva za blokiranje simpatičkog živčanog sustava iona amonijaka, ali ti spojevi nikada nisu bili široko korišteni zbog njihovih teških nuspojava, jer dugoročne zdravstvene posljedice visokog krvnog tlaka još nisu utvrđene i zato što su se morale primijeniti injekcijom (Sneider, 2005.)

U SAD-u je zalaganje za reviziju FD&C zakona (eng. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*) proizašlo iz kongresnih saslušanja na čelu sa senatorom Estesom Kefauverom iz Tennesseeja 1959. godine (Richmond, 2003.). Saslušanja su obuhvaćala širok raspon političkih pitanja, uključujući zlouporabe oglašavanja, upitnu učinkovitost lijekova i potrebu za većom regulacijom industrije. Iako je zamah za novi zakon privremeno označen u okviru proširene rasprave, pojavila se nova tragedija koja je naglasila potrebu za sveobuhvatnijom regulativom i pružila pokretačku snagu za usvajanje novih zakona.

Dana 12. rujna 1960. američki stjecatelj licence, tvrtka William S. Merrell iz Cincinnatija, podnijela je novi zahtjev za lijek Kevadon (talidomid), sedativ koji se u Europi prodavao od 1956. godine (Richmond, 2003.). Medicinska službenica FDA zadužena za pregled kompleksa, Frances Kelsey, vjerovala je da su podaci koji

podržavaju sigurnost talidomida nepotpuni. Tvrtka je nastavila vršiti pritisak na Kelsey i FDA da odobre zahtjev do studenog 1961. godine, kada je lijek povučen s njemačkog tržišta zbog povezanosti s teškim urođenim abnormalnostima (Encycloepdia Britannica, 2022.). Nekoliko tisuća novorođenčadi u Europi i drugdje pretrpjelo je teratogene učinke talidomida. Bez odobrenja FDA, tvrtka je podijelila Kevadon preko 1.000 tamošnjih liječnika pod krinkom istražne uporabe. Više od 20.000 Amerikanaca primilo je talidomid u ovoj "studiji", uključujući 624 trudne pacijentice, a oko 17 novorođenčadi pretrpjelo je učinke lijeka (Richmond, 2003.).

U prošlosti je većina lijekova otkrivena ili izoliranjem aktivnog sastojka od tradicionalnih lijekova ili serendipitoznim otkrićem (Wertheimer, 2008.).¹ Suvremena biotehnologija često se usredotočuje na razumijevanje metaboličkih putova povezanih sa stanjem bolesti ili patogenom i manipuliranje tim putevima pomoću molekularne biologije ili biokemije. Velike količine otkrivanja lijekova u ranoj fazi tradicionalno su provodila sveučilišta i istraživačke institucije. Ciljevi razvoja lijekova su određivanje odgovarajuće formulacije i doziranja, kao i uspostavljanje sigurnosti. Istraživanja u tim područjima općenito uključuju kombinaciju *in vitro* studija, *in vivo* studija i kliničkih ispitivanja (Wertheimer, 2008.). Trošak razvoja u kasnoj fazi značio je da to obično rade veće farmaceutske tvrtke. Farmaceutska i biotehnološka industrija troši više od 15% svoje neto prodaje za istraživanje i razvoj, što je u usporedbi s drugim industrijama daleko najveći udio.

U Sjedinjenim Državama, novi farmaceutski proizvodi moraju biti odobreni od strane Uprave za hranu i lijekove (FDA) kao sigurni i učinkoviti. Ovaj proces općenito uključuje podnošenje istražnog podneska novog lijeka s dovoljno predkliničkih podataka koji podupiru nastavak ispitivanja na ljudima. Nakon odobrenja IND-a (eng. Investigational New Drug Application) mogu se provesti tri faze progresivno većih kliničkih ispitivanja na ljudima. Faza I općenito proučava toksičnost pomoću zdravih dobrovoljaca (Encycloepdia Britannica, 2022.). Faza II može uključivati farmakokinetiku i doziranje u bolesnika, a Faza III je vrlo velika studija učinkovitosti u predviđenoj populaciji pacijenata. Nakon uspješnog završetka faze III testiranja, FDA-u se podnosi novi zahtjev za lijekove. FDA pregledava podatke i ako se smatra da

¹ Serendipitozno otkriće, često nazvano samo serendipija, je otkriće koje se događa slučajno, dok se istražuje nešto drugo, i obično dovodi do neplaniranih, ali korisnih rezultata. Ovaj pojam dolazi od engleske riječi serendipity, koja označava sreću i slučajnost u otkrivanju nečega korisnog.

proizvod ima pozitivnu procjenu koristi i rizika, izdaje se odobrenje za stavljanje proizvoda na tržište u SAD-u (Encycloepdia Britannica, 2022.).

Četvrta faza post-homologacijskog nadzora također je često potrebna zbog činjenice da čak i najveća klinička ispitivanja ne mogu učinkovito predvidjeti nastanak nuspojava. Postmarketing nadzor osigurava da se nakon stavljanja na tržište pažljivo prati sigurnost lijeka. U određenim slučajevima, njegova indikacija možda će morati biti ograničena na određene skupine pacijenata, a u drugima se tvar u potpunosti povlači s tržišta.

Farmaceutske prijevare uključuju obmane koje donose financijsku dobit farmaceutskoj tvrtki. Utječu na pojedince te javne i privatne osiguravatelje. Postoji nekoliko različitih primjera koji se koriste za prijevaru zdravstvenog sustava koji su posebni za farmaceutsku industriju. To uključuje (Hoffman, 2022.): kršenja dobre proizvođačke prakse (eng. GMP - *Good Manufacturing Practice*), marketing izvan oznake, najbolju prijevaru s cijenama, CME prijevaru (eng. *Continuing Medical Education*), izvješćivanje o cijenama Medicaida i proizvedene složene lijekove. Od tog iznosa, 2,5 milijardi dolara vraćeno je putem slučajeva *Zakona o lažnim tvrdnjama* u FG 2010, što predstavlja primjer iz SAD-a jer se radi o američkim zakonima. Primjeri slučajeva prijave uključuju nagodbu GlaxoSmithKline od 3 milijarde dolara, nagodbu Pfizeru od 2,3 milijarde dolara i nagodbu Merck & Co od 650 milijuna dolara (Hoffman, 2022.). Šteta od prijave može se nadoknaditi korištenjem *Zakona o lažnim tvrdnjama*, najčešće prema odredbama *qui tam-a* kojima se pojedinca nagrađuje što je "zviždač", odnosno relator (zakon). Navedeno se odnosi na pravne mehanizme koji omogućuju pravdi da se postigne i da se nagrade ljudi koji otkriju i prijave prijave koje oštećuju vladu ili javne resurse.

U studenom 2020., nekoliko farmaceutskih tvrtki najavilo je uspješna ispitivanja cjepiva protiv COVID-19, s učinkovitošću od 90 do 95% u sprječavanju infekcije. Prema podacima koje su pregledali vanjski analitičari, ova cjepiva imaju cijenu od 3 do 37 dolara po dozi (Hoffman, 2022.). Liječnici su upozorili da će visoke cijene i monopoli na lijekove, testove i cjepiva produljiti pandemiju i koštati živote. Pozvali su vlade da spriječe profiterstvo, koristeći obvezne dozvole po potrebi, kao što su to već učinili Kanada, Čile, Ekvador, Njemačka i Izrael. U Sjedinjenim Američkim Državama, vlada je potpisala sporazume u kojima je subvencionirano istraživanje i razvoj i/ ili izgradna proizvodnih pogona za potencijalne terapije

COVID-19 (Hoffman, 2022.). Obično je sporazum uključivao da vlada preuzme vlasništvo nad određenim brojem doza proizvoda bez daljnjeg plaćanja. Na primjer, pod pokroviteljstvom operacije *Warp Speed* u Sjedinjenim Državama, vlada je subvencionirala istraživanja povezana s cjepivima i terapeutima za COVID-19 u Regeneronu, Johnson i Johnsonu, Moderni, AstraZeneci, Novavaxu, Pfizeru i GSK-u. Subvencije za istraživanje uključivale su od 400 do 2 milijarde dolara, a vladino vlasništvo postaje prvih 100 milijuna doza bilo kojeg cjepiva protiv COVID-19 koje je uspješno razvijeno (Hoffman, 2022.).

Patenti su kritizirani u zemljama u razvoju, jer se smatra da smanjuju pristup postojećim lijekovima. Usklađivanje patenata i univerzalni pristup medicini zahtijevali bi učinkovitu međunarodnu politiku diskriminacije cijena. Nadalje, prema sporazumu Svjetske trgovinske organizacije o TRIPS-u (Sporazum o trgovinskim aspektima prava intelektualnog vlasništva; Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights), zemlje moraju dopustiti patentiranje farmaceutskih proizvoda. WTO je 2001. usvojio Deklaraciju iz Dohe, u kojoj se navodi da bi sporazum o TRIPS-u trebalo čitati imajući na umu ciljeve javnog zdravlja i omogućiti neke metode za zaobilazanje farmaceutskih monopola: obveznim licenciranjem ili paralelnim uvozom, čak i prije isteka patenta (Wertheimer, 2008.).

U ožujku 2001. godine, 40 multinacionalnih farmaceutskih tvrtki pokrenulo je parnice protiv Južne Afrike zbog tamošnjeg Zakona o lijekovima, koji je omogućio generičku proizvodnju antiretrovirusnih lijekova (ARV) za liječenje HIV-a, unatoč činjenici da su ti lijekovi bili na patentu (Richmond, 2003.). HIV je bio i jest epidemijau Južnoj Africi, a ARV-ovi su u to vrijeme koštali između 10.000,00 i 15.000,00 dolara po pacijentu godišnje. To je bilo nepristupačno za većinu južnoafričkih građana, pa se južnoafrička vlada obvezala pružiti ARV-ove po cijenama koje su bliže onome što si ljudi mogu priuštiti. Da bi to učinili, morali bi zanemariti patente na lijekove i proizvesti generičke lijekove unutar zemlje (koristeći obveznu dozvolu) ili ih uvesti iz inozemstva. Nakon međunarodnog prosvjeda u korist prava na javno zdravstvo (uključujući prikupljanje 250.000 potpisa Médecins Sans Frontièresa – Liječnici bez granica), vlade nekoliko razvijenih zemalja (uključujući Nizozemsku, Njemačku, Francusku i kasnije SAD) podržale su južnoafričku vladu, a slučaj je odbačen u travnju iste godine (Wertheimer, 2008.).

3.2. Vrste farmaceutskih industrija

Farmaceutske tvrtke doprinose poboljšanju zdravlja i dobrobiti društva. Iako postoje različite vrste farmaceutskog poslovanja, svi oni pomažu u otkrivanju, razvoju i proizvodnji lijekova. Različite vrste farmaceutskih tvrtki rade na različite načine na stvaranju jedinstvenih tretmana i lijekova. Međutim, farmaceutske tvrtke na neki način neizbježno utječu na gotovo cjelokupno globalno stanovništvo. Različite vrste farmaceutskih tvrtki specijalizirane su za izradu različitih farmaceutskih formulacija. Osim toga, sve ove formulacije koriste različite aktivne tvari, punila i aditive. Vrste farmaceutskih poduzeća promatraju se prema vrstama lijekova koje proizvode i na koje su orijentirane, a oni su sljedeći (Wertheimer, 2008):

- oralni lijekovi,
- parenteralne formulacije,
- topikalne medicine,
- izmijenjene formulacije izdanja,
- nove formulacije lijekova,
- onkološke formulacije.

U tom kontekstu klasifikacija farmaceutskih subjekata može se razgraničiti na sljedeće integrativne elemente (Hoffman, 2022.):

- **Glavna linija:** Ovo su veće farmaceutske tvrtke koje imaju nekoliko različitih lijekova na svoje ime. Štoviše, ove etablirane tvrtke, poput Pfizera, imaju tisuće istraživača koji rade za njih i nekoliko proizvodnih pogona.
- **Istraživanje i razvoj:** To su manje istraživačke organizacije i farmaceutske tvrtke koje se usredotočuju na istraživanje i razvoj. Osim toga, iako nemaju lijekove na tržištu, pomažu većim tvrtkama u promatranju kliničkih ispitivanja kao kooperantima na većim projektima.
- **Generički:** Budući da istek patenata za lijekove pomaže u smanjenju troškova proizvodnje, generičke farmaceutske tvrtke pomažu u masovnoj proizvodnji lijekova. Štoviše, ove farmaceutske tvrtke ne rade mnogo na istraživanju i razvoju, ali pomažu u dovođenju lijekova kojima je istekao patent na tržište uz niže troškove.
- **Proizvođači umjetne inteligencije:** Ove korporacije proizvode skupne spojeve, biomolekule i druge umjetne inteligencije za proizvođače lijekova. Nadalje, oni također pomažu u stvaranju cjepiva, seruma i drugih proizvoda.

Tablicom 1 prikazani su najsnažniji farmaceutski uvoznici i izvoznici u svijetu.

Tablica 1. Najsnažniji farmaceutski uvoznici i izvoznici u svijetu

Najbolji izvoznik	Zarađeni novac (\$)	Najbolji uvoznik	Potrošeni novac (\$)
Njemačka	84,7 milijardi	Sjedinjene Države	99,7 milijardi
Švicarska	71,7 milijardi	Njemačka	53,7 milijardi
Sjedinjene Države	49,7 milijardi	Belgija	36,7 milijardi
Belgija	45,7 milijardi	Ujedinjena Kraljevina	33,8 milijardi
Irska	40 milijardi	Švicarska	29,3 milijarde

Izvor: Vakil Search (2022): How Many Types Of Pharmaceutical Companies Exist?, dostupno na <https://vakilsearch.com/advice/how-many-types-of-pharmaceutical-companies-exist/>, pristupljeno 30. 8.2022.

SAD je najveći svjetski uvoznik lijekova, koji godišnje troši 99,7 milijardi dolara na lijekove. Slijedom toga, u nastavku je kratki osvrt odnosno pregled najboljih farmaceutskih tvrtki u smislu izvoza lijekova (Vakil Search, 2022.).

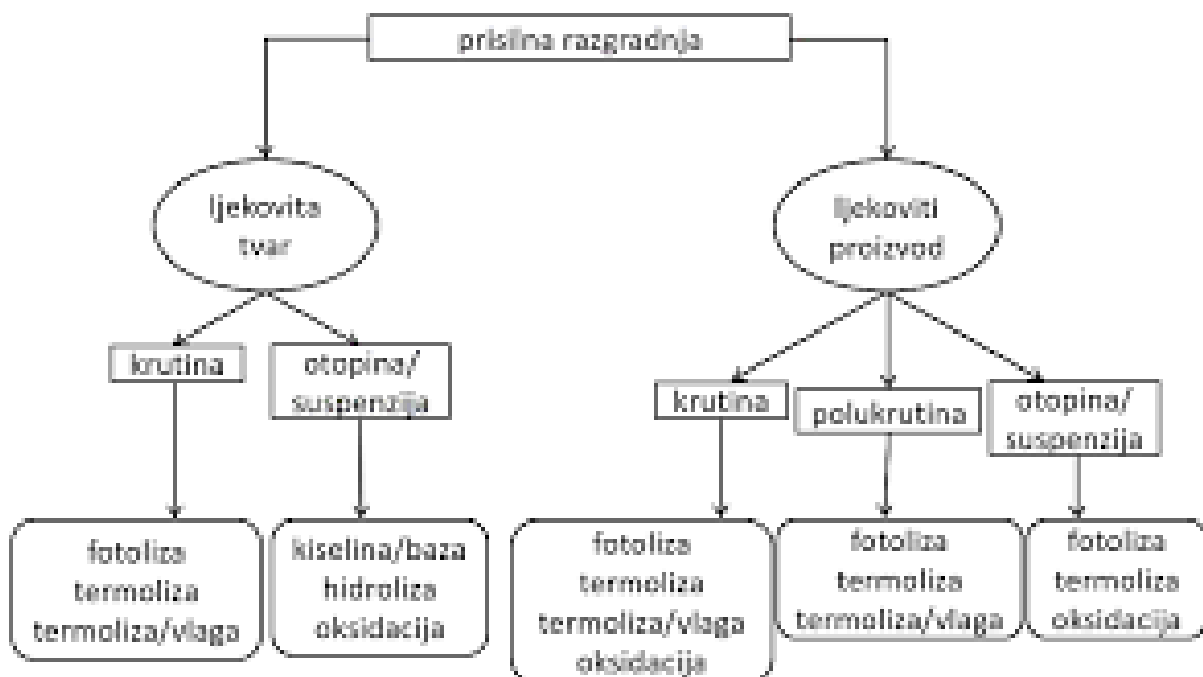
Pfizer se često smatra najvećom farmaceutskom tvrtkom na svijetu zahvaljujući prihodima od 53,7 milijardi dolara . Osim toga, tvrtka sa sjedištem u Connecticutu ima lijekove u različitim područjima, kao što su imunologija, neuroznanosti, rijetke bolesti i onkologija. U 2018. godini tvrtka je dobila nekoliko odobrenja FDA (Uprava za hranu i lijekove, eng. Food and Drug Administration), uključujući popularne lijekove kao što su Ibrance i Eliquis (Vakil Search, 2022.). Međutim, tvrtka već nekoliko godina gubi vrijednost marke. Uz to, većina stručnjaka predviđa da će Johnson & Johnson uskoro

uzurpirati Pfizeru koja je razvila cjepivo protiv COVID-19. Štoviše, Johnson & Johnson je bila najprofitabilnija farmaceutska tvrtka iz 2019. godine, s godišnjim prihodom većim od 80 milijardi dolara. Stoga tvrtka također ima najveću vrijednost marke za bilo koju farmaceutsku tvrtku, od 10,9 milijardi dolara (Vakil Search, 2022.), što je čini novom najvećom farmaceutskom tvrtkom na svijetu, a slijede je Pfizer, Roche i Bayer.

3.3. Strategija i proces dizajna i proizvodnje farmaceutskih proizvoda

Za identifikaciju kemijskih spojeva koji se mogu razviti i staviti na tržište primjenjuju se različiti pristupi. Trenutno stanje kemijskih i bioloških znanosti potrebnih za farmaceutski razvoj nalaže da 5.000-10.000 kemijskih spojeva mora proći laboratorijski pregled za svaki novi lijek odobren za uporabu kod ljudi (Encyclopedia Britannica, 2022.). Od 5.000 do 10.000 spojeva koji se pregledavaju, oko 250 će ući u prekliničko testiranje, a 5 će ući u klinička ispitivanja. Cjelokupni proces od otkrića do stavljanja lijeka na tržište može trajati 10 do 15 godina. Ovaj odjeljak opisuje neke od procesa koje industrija koristi za otkrivanje i razvoj novih lijekova. Dijagram toka pruža cjelokupni sažetak ovog razvojnog procesa.

Grafikon 1. Dijagram toka proizvodnje farmaceutskog proizvoda



Izvor: prilagodba autora prema Vakil Search, 2022.

Lijekovi se proizvode kao rezultat aktivnosti koje provodi niz javnih i privatnih organizacija koje se bave razvojem i proizvodnjom lijekova. Kao dio tog procesa, znanstvenici mnogih javno financiranih institucija provode osnovna istraživanja iz kemije, biokemije, fiziologije, mikrobiologije i farmakologije (Encyclopedia Britannica, 2022.). Osnovna istraživanja gotovo su uvijek usmjerena na razvoj novog razumijevanja prirodnih tvari ili fizioloških procesa, a ne usmjerena posebno na razvoj proizvoda ili izuma. To omogućuje znanstvenicima u javnim ustanovama i privatnoj industriji primjenu novih znanja na razvoj novih proizvoda. Prve korake u ovom procesu uglavnom provode osnovni znanstvenici i liječnici koji rade u različitim istraživačkim institucijama i sveučilištima. Rezultati njihovih studija objavljeni su u znanstvenim i medicinskim časopisima. Ovi rezultati olakšavaju identifikaciju potencijalnih novih ciljeva za otkrivanje lijekova. Ciljevi mogu biti receptor lijeka, enzim, biološki transportni proces ili bilo koji drugi proces uključen u metabolizam tijela (Encyclopedia Britannica, 2022.). Nakon što se utvrdi cilj, najveći dio preostalog posla uključenog u otkrivanje i razvoj lijeka obavljaju ili usmjeravaju farmaceutske tvrtke.

Dvije klase antihipertenzivnih lijekova služe kao primjer kako je poboljšano biokemijsko i fiziološko znanje o jednom tjelesnom sustavu pridonijelo razvoju lijekova. Hipertenzija (visoki krvni tlak) glavni je čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Važan način sprječavanja kardiovaskularnih bolesti je kontrola visokog krvnog tlaka. Jedan od fizioloških sustava uključenih u kontrolu krvnog tlaka je sustav renin-angiotenzin. Renin je enzim koji se proizvodi u bubregu. Djeluje na protein krvi za proizvodnju angiotenzina. Detalje biokemije i fiziologije ovog sustava razradili su biomedicinski znanstvenici koji rade u bolnicama, sveučilištima i vladinim istraživačkim laboratorijima širom svijeta. Dva važna koraka u proizvodnji fiziološkog učinka sustava renin-angiotenzin su pretvorba neaktivnog angiotenzina I u aktivni angiotenzin II enzimom koji pretvara angiotenzin (ACE) i interakcija angiotenzina II s fiziološkim receptorima, uključujući AT1 receptore (Encyclopedia Britannica, 2022.). Angiotenzin II komunicira s AT1 receptorima za podizanje krvnog tlaka. Poznavanje biokemije i fiziologije ovog sustava sugeriralo je znanstvenicima da bi se mogli razviti novi lijekovi za snižavanje abnormalno visokog krvnog tlaka (Encyclopedia Britannica, 2022.).

Lijek koji inhibira ACE smanjio bi stvaranje angiotenzina II. Smanjenje stvaranja angiotenzina II rezultiralo bi, pak, smanjenom aktivacijom AT1 receptora. Stoga se pretpostavljalo da će lijekovi koji inhibiraju ACE sniziti krvni tlak. Ta se pretpostavka

pokazala točnom i razvijena je klasa antihipertenzivnih lijekova nazvanih ACE inhibitori. Slično tome, nakon što je shvaćena uloga AT1 receptora u održavanju krvnog tlaka, pretpostavljalo se da će lijekovi koji mogu blokirati AT1 receptore proizvesti antihipertenzivne učinke. Još jednom se ta pretpostavka pokazala točnom i razvijena je druga klasa antihipertenzivnih lijekova, antagonista AT1 receptora (Encyclopedia Britannica, 2022.). Agonisti su lijekovi ili prirodne tvari koje aktiviraju fiziološke receptore, dok su antagonisti lijekovi koji blokiraju te receptore. U ovom slučaju, angiotenzin II je agonist AT1 receptora, a antihipertenzivni AT1 lijekovi su antagonisti. Antihipertenzivi ilustriraju vrijednost otkrivanja novih ciljeva lijekova koji su korisni za opsežne testove probira kako bi se identificirale olovne kemikalije za razvoj lijekova.

Probir kemijskih spojeva za potencijalne farmakološke učinke vrlo je važan proces za otkrivanje i razvoj lijekova. Gotovo svaka kemijska i farmaceutska tvrtka na svijetu ima biblioteku kemijskih spojeva koji su sintetizirani tijekom mnogih desetljeća. Povijesno gledano, mnoge različite kemikalije izvedene su iz prirodnih proizvoda kao što su biljke, životinje i mikroorganizmi. Mnogo više kemijskih spojeva dostupno je od sveučilišnih kemičara. Osim toga, automatizirane, visoko izlazne, kombinatorne kemijske metode dodale su stotine tisuća novih spojeva (Encyclopedia Britannica, 2022.). Ima li bilo koji od ovih milijuna spojeva karakteristike koje će im omogućiti da postanu lijekovi, ostaje otkriti brzim, visokoučinkovitim probirom lijekova (Encyclopedia Britannica, 2022.).

Drugi vrlo važan način pronalaska novih lijekova je izoliranje kemikalija iz prirodnih proizvoda. Digitalis, efedrin, atropin, kinin, kolhicin i kokain pročišćeni su iz biljaka. Hormon štitnjače, kortizol i inzulin izvorno su izolirani od životinja, dok su penicilin i drugi antibiotici izvedeni iz mikroba (Encyclopedia Britannica, 2022.). U mnogim slučajevima proizvođači biljnog podrijetla koristili su stotinama ili tisućama godina autohtoni narodi iz cijelog svijeta prije nego što su ih znanstvenici iz industrijaliziranih zemalja "otkrili". U većini slučajeva ti su autohtoni narodi naučili koje biljke imaju ljekovitu vrijednost na isti način na koji su naučili koje su biljke sigurne za jelo - pokušaji i pogreške. Etnofarmakologija je grana medicinske znanosti u kojoj se lijekovi koje koriste izolirani ili primitivni ljudi istražuju suvremenim znanstvenim tehnikama (Encyclopedia Britannica, 2022.). U nekim slučajevima kemikalije s poželjnim farmakološkim svojstvima izolirane su i na kraju postaju lijekovi sa svojstvima prepoznatljivim u prirodnom proizvodu. U drugim slučajevima u prirodnom

proizvodu identificiraju se kemikalije s jedinstvenim ili neobičnim kemijskim strukturama. Te nove kemijske strukture zatim se podvrgavaju pregledima lijekova kako bi se utvrdilo imaju li potencijalnu farmakološku ili medicinsku vrijednost. Postoje mnogi slučajevi u kojima su takve kemijske strukture i njihovi sintetički analozi razvijeni kao lijekovi s uporabama za razliku od onih prirodnog proizvoda. Jedan od takvih spojeva je važan antikancerogeni lijek taxol, koji je izoliran od pacifičke *tise* (Vakil Search, 2022.).

Izraz *odnos strukture i aktivnosti* (engl. *Structure-activity relationship*) sada se koristi za opisivanje procesa koji Ehrlich koristi za razvoj arsfenamina, prvog uspješnog liječenja sifilisa (Vakil Search, 2020.). U biti, Ehrlich je sintetizirao niz strukturno povezanih kemijskih spojeva i testirao svaki od njih kako bi odredio njegovu farmakološku aktivnost. U narednim godinama mnogi su lijekovi razvijeni pomoću SAR pristupa. Na primjer, β -adrenergični antagonisti (antihipertenzivni lijekovi) i β_2 agonisti (lijekovi za astmu) razvijeni su u početku čineći manje modifikacije kemijske strukture prirodno prisutnih agonista adrenalina i noradrenalina (Encyclopedia Britannica, 2022.). Nakon što je niz kemijskih spojeva sintetiziran i testiran, medicinski kemičari počeli su shvaćati koje će kemijske supstitucije proizvesti agoniste, a koje proizvesti antagoniste. Osim toga, počele su se shvaćati zamjene koje bi uzrokovale blokadu metaboličkih enzima i povećale gastrointestinalnu apsorpciju ili trajanje djelovanja. Trodimenzionalni molekularni modeli agonista i antagonista koji odgovaraju receptoru lijeka omogućili su znanstvenicima da dobiju važne informacije o trodimenzionalnoj strukturi mjesta receptora lijeka. Do 1960-ih SAR je dodatno rafiniran stvaranjem matematičkih odnosa između kemijske strukture i biološke aktivnosti (Encyclopedia Britannica, 2022.). Ova profinjenost, koja je postala poznata kao kvantitativni odnos strukture i aktivnosti, pojednostavila je potragu za kemijskim strukturama koje bi mogle aktivirati ili blokirati različite receptore lijekova.

Još jedna važna prekretnica za medicinsku znanost i farmaceutsku industriju dogodila se 1982. godine, kada je regulatorno i marketinško odobrenje za Humulin®, humani inzulin, odobreno u Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjedinjenim Državama (Encyclopedia Britannica, 2022.). Ovo odobrenje za stavljanje na tržište bilo je važan napredak jer je predstavljalo prvi put da je klinički važan, sintetički ljudski protein pretvoren u farmaceutski proizvod. Opet, pothvat je bio uspješan zbog kooperativnih

napora između liječnika i znanstvenika koji rade u istraživačkim institucijama, sveučilištima, bolnicama i farmaceutskoj industriji

Ljudski inzulin je mali protein sastavljen od 51 aminokiseline i ima molekularnu težinu od 5,808 daltona (jedinice atomske mase) (Encyclopedia Britannica, 2022.). Aminokiselinska sekvenca i kemijska struktura inzulina bili su poznati nekoliko godina prije stavljanja na tržište Humulina®. Doista, sinteza ovčjeg inzulina zabilježena je 1963. godine, a humanog inzulina 1966. godine. Trebalo je gotovo još 20 godina da se sintetički humani inzulin stavi na tržište jer sintetički proces koji može proizvesti količine potrebne za opskrbu potrebama tržišta nije razvijen.

Zabrinutost povezana s učinkovitošću i sigurnošću lijekova uzrokovala je da većina vlada razvije regulatorne agencije koje će nadzirati razvoj i stavljanje na tržište lijekova i medicinskih proizvoda. Uporaba bilo kojeg lijeka sa sobom nosi određeni stupanj rizika od štetnog događaja. Za većinu lijekova omjer rizika i koristi je povoljan, to jest, korist koja proizlazi iz upotrebe lijeka daleko nadmašuje rizik koji je nastao zbog njegove uporabe (Encyclopedia Britannica, 2022.). Međutim, bilo je nesretnih okolnosti u kojima je lijek prouzročio znatnu štetu. Šteta je nastala od lijekova koji sadrže toksične nečistoće, od lijekova s neprepoznatim teškim nuspojavama i od lažnih ili krivotvorenih lijekova. Zbog tih pitanja potrebna je učinkovita regulacija lijekova kako bi se osigurala sigurnost i učinkovitost lijekova za širu javnost.

Učinkovita regulacija lijekova zahtijeva različite funkcije. Važne funkcije uključuju (Encyclopedia Britannica, 2022.): (1) evaluaciju podataka o sigurnosti i djelotvornosti iz ispitivanja na životinjama i kliničkih ispitivanja, (2) licenciranje i pregled proizvodnih pogona i distribucijskih kanala kako bi se osiguralo da lijekovi nisu kontaminirani, (3) praćenje nuspojava lijekova za ispitivane lijekove i lijekove stavljene na tržište te (4) kontrolu kvalitete promicanja i oglašavanja lijekova kako bi se osiguralo da su tvrdnje o sigurnosti i djelotvornosti točne. U nekim zemljama sve funkcije koje okružuju regulaciju lijekova spadaju pod jednu agenciju. U drugima, posebno onima sa saveznim sustavom vlasti, neko regulatorno tijelo za lijekove preuzimaju državne ili pokrajinske vlade.

Procesi odobravanja lijekova osmišljeni su kako bi omogućili stavljanje na tržište sigurnih i učinkovitih lijekova. Regulatorne agencije za lijekove u različitim zemljama pokušavaju se osloniti na znanstvene studije o učincima lijekova na životinjama i

ljudima u predmarketingu kako bi utvrdile imaju li novi lijekovi povoljan omjer rizika i koristi (Encyclopedia Britannica, 2022.). Iako većina zemalja zahtijeva da se završe slične vrste studija predmarketinga, postoje razlike u posebnim propisima i smjernicama. Dakle, ako farmaceutske tvrtke žele plasirati svoje nove lijekove na tržište u mnogim zemljama, mogu se suočiti s izazovima stvorenim različitim propisima i smjernicama za studije marketinške aktivnosti. Kako bi se pojednostavio postupak odobravanja multinacionalnog marketinga lijekova, WHO i mnoge regulatorne agencije za lijekove pokušale su provesti usklađivanje među propisima u različitim dijelovima svijeta. Usklađivanje, čiji je cilj učiniti propise i smjernice ujednačenijima, teoretski može smanjiti troškove novih lijekova smanjenjem troškova razvoja i regulatornog odobrenja. Budući da se svaki novi lijek donekle razlikuje od postojećih, tijekom regulatornog pregleda mogu se pojaviti nepredviđeni problemi sa sigurnošću ili učinkovitošću

Dva važna pisana dokumenta potrebna su od farmaceutske tvrtke koja traži regulatorno odobrenje američke FDA. Prva je aplikacija Investigational New Drug (IND) (Encyclopedia Britannica, 2022.). IND je potreban za odobrenje za početak studija novog lijeka na ljudima. Klinička ispitivanja novih lijekova provode se prije stavljanja na tržište kao dio razvojnog procesa. Svrha ovih ispitivanja je utvrditi jesu li novorazvijeni lijekovi sigurni i učinkoviti kod ljudi. Farmaceutske tvrtke pružaju odabranim liječnicima razvojne lijekove koji će se proučavati kod njihovih pacijenata. Ovi liječnici regrutiraju pacijente, pružaju im lijek za proučavanje, procjenjuju učinak lijeka na njihovu bolest i bilježe opažanja i kliničke podatke.

Razvoj novog farmaceutskog proizvoda u Hrvatskoj uključuje složen i rigorozan proces koji se provodi u skladu s domaćim i međunarodnim standardima. Proces se može podijeliti u nekoliko ključnih faza. Prva faza je istraživanje i razvoj (R&D). U ovoj fazi, prije nego što novi lijek dođe do kliničkih ispitivanja, mora proći kroz fazu predkliničkih istraživanja koja uključuju laboratorijske testove i ispitivanja na životinjama kako bi se procijenila sigurnost i učinkovitost. Identificiraju se potencijalni aktivni sastojci i njihova farmakološka svojstva (HALMED, 2022.).

Sljedeća faza su klinička ispitivanja koja se provode u nekoliko podfaza. U Fazi I, testiranje se provodi na malom broju zdravih dobrovoljaca kako bi se procijenila sigurnost, doziranje i farmakokinetika. Faza II uključuje ispitivanja na većem broju pacijenata s ciljem procjene učinkovitosti i daljnje analize sigurnosti (HALMED, 2022.).

Faza III uključuje velika ispitivanja na većem broju pacijenata kako bi se potvrdila učinkovitost, monitorirale nuspojave i usporedila nova terapija s postojećim tretmanima. Nakon odobrenja, u Fazi IV provode se dodatna ispitivanja za praćenje dugoročne sigurnosti i učinkovitosti lijeka. Regulatorno odobrenje je ključna faza. Prijava za odobrenje novog lijeka se podnosi Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), koja je odgovorna za ocjenu sigurnosti, učinkovitosti i kvalitete farmaceutskih proizvoda u Hrvatskoj. Za lijekove koji se namjeravaju plasirati na europsko tržište, potrebno je odobrenje Europske agencije za lijekove (EMA), što uključuje rigorozne provjere i evaluacije dokumentacije.

Proizvodnja farmaceutskih proizvoda mora se provoditi u skladu s Dobrom proizvođačkom praksom (*eng.* Good Manufacturing Practice) kako bi se osigurala konzistentnost, sigurnost i kvaliteta proizvoda (HALMED, 2022.). Svaka serija proizvoda prolazi kroz stroge testove kontrole kvalitete prije nego što se stavi na tržište. Nakon odobrenja, lijek se stavlja na tržište, pri čemu se vodi računa o pravilnoj distribuciji i informiranju zdravstvenih djelatnika i pacijenata o novom proizvodu.

Naposljetku, praćenje sigurnosti (farmakovigilancija) je ključna faza. Nakon što lijek uđe u široku upotrebu, kontinuirano se prate njegove nuspojave i sigurnost kroz sustav farmakovigilancije kako bi se brzo reagiralo na bilo kakve probleme i osigurala sigurnost pacijenata.

Uobičajeno postoje tri faze - određena faza 1, faza 2 i faza 3 - kliničkih studija na ljudima potrebnih za odobrenje i stavljanje lijeka na tržište (Encyclopedia Britannica, 2022.). Studije faze 1 opisuju prvu uporabu novog lijeka kod ljudi. Ove studije su osmišljene kako bi se odredio farmakološki i farmakokinetički profil lijeka i procijenili štetni učinci povezani s povećanjem doza lijekova. Studije 1. faze pružaju važne podatke koji omogućuju izradu znanstveno utemeljenih studija faze 2 i faze 3. Studije faze 1 općenito uključuju 20-200 ispitanika koji su ili zdravi ili su pacijenti s bolešću čijem je lijek namijenjen liječenju. Studije faze 2 osmišljene su prvenstveno za procjenu učinkovitosti lijeka u bolesti koja se liječi, iako se mogu prikupiti i neki podaci o štetnim događajima ili toksičnostima (Encyclopedia Britannica, 2022.). Studije faze 2 obično uključuju nekoliko stotina pacijenata. Studije faze 3 uključuju nekoliko stotina do nekoliko tisuća pacijenata i osmišljene su za prikupljanje podataka o štetnim događajima i učinkovitosti. Kada se ti podaci prikupe i analiziraju, može se donijeti

prosudba o tome treba li lijek staviti na tržište i trebaju li postojati posebna ograničenja njegove uporabe.

Ako je lijek namijenjen za uporabu tijekom trudnoće ili kod žena reproduktivnog potencijala za rađanje, indicirane su studije reproduktivne i razvojne toksičnosti životinja. Ove studije uključuju testove koji procjenjuju mušku i žensku plodnost, embrionalnu i fetalnu smrt te teratogenost (indukcija teških urođenih mana) (Encyclopedia Britannica, 2022.). Također se ocjenjuju integritet procesa laktacije i kvaliteta skrbi za njezine mlade koje pruža majka.

Osim gore navedenih studija toksičnosti za životinje, za sve nove lijekove potrebne su biofarmaceutske studije. Mora se opisati kemijski sastav lijeka i oblik doziranja lijeka koji će se koristiti u ispitivanjima. Stabilnost lijeka u obliku doziranja i sposobnost oblika doziranja da na odgovarajući način oslobodi lijek moraju se procijeniti. Bioraspoloživost (kako se lijek u potpunosti apsorbira iz oblika doziranja) i farmakokinetičke studije na životinjama i ljudima također su postale važne za uključivanje u plan razvoja lijeka. Farmakokinetika je proučavanje stopa i opsega apsorpcije lijekova, distribucije unutar tijela, metabolizma i izlučivanja (Encyclopedia Britannica, 2022.). Farmakokinetičke studije daju istražiteljima informacije o tome koliko često treba uzimati lijek kako bi se postigla odgovarajuća razina u krvi. Podaci o metabolizmu i izlučivanju također mogu pružiti tragove o tome hoće li novi lijek komunicirati s drugim lijekovima koje pacijent možda uzima.

3.4. Kontroverze farmaceutske industrije

Godine 1928., Alexander Fleming je otkrio antibakterijske učinke penicilina, ali je njegovo iskorištavanje za liječenje ljudske bolesti čekalo razvoj metoda za njegovu veliku proizvodnju i pročišćavanje. Njih je razvio konzorcij farmaceutskih tvrtki pod vodstvom SAD-a i Britanije tijekom Drugog svjetskog rata.

Rani napredak prema razvoju cjepiva dogodio se tijekom tog razdoblja, prvenstveno u obliku akademskih i vladinih osnovnih istraživanja usmjerenih prema identifikaciji patogena odgovornih za uobičajene zarazne bolesti. Louis Pasteur i Pierre Paul Émile Roux stvorili su 1885. prvo cjepivo protiv bjesnoće. Prva cjepiva protiv difterije proizvedena su 1914. godine iz mješavine toksina difterije i antitoksina (proizvedenog iz seruma cijepljene životinje), ali sigurnost cijepjenja bila je marginalna

i nije se široko koristilo. Sjedinjene Države zabilježile su 206.000 slučajeva difterije 1921. godine, što je rezultiralo s 15.520 smrtnih slučajeva (Wertheimer, 2008.). Godine 1923. paralelni naponi Gastona Ramona na Institutu Pasteur i Alexandra Glenyja u Istraživačkim laboratorijima Wellcome (kasnije dio GlaxoSmithKlinea) doveli su do otkrića da se sigurnije cjepivo može proizvesti liječenjem toksina difterije formaldehidom. Godine 1944. Maurice Hilleman iz Squibb Pharmaceuticalsa razvio je prvo cjepivo protiv japanskog encefalitisa. Hilleman će se kasnije preseliti u Merck gdje će igrati ključnu ulogu u razvoju cjepiva protiv ospica, zaušnjaka, vodenih kozica, rubeole, hepatitisa A, hepatitisa B i meningitisa. Slikom 2 prikazana je otopina antibakterijskog sulfanilamida formulirana u toksičnom otapalu dietilen glikolu kao toksičan lijek.

Slika 2. Otopina antibakterijskog sulfanilamida formulirana u toksičnom otapalu dietilen glikolu kao toksičan lijek



Izvor: Richmond, L. (2003): The Pharmaceutical Industry: A Guide to Historical Records, Routledge, London, UK., str. 79

Prije 20. stoljeća lijekove su općenito proizvodili mali proizvođači s malom regulatornom kontrolom nad proizvodnjom ili tvrdnjama o sigurnosti i učinkovitosti. U mjeri u kojoj su takvi zakoni postojali, provedba je bila slaba. U Sjedinjenim Državama povećana regulacija cjepiva i drugih bioloških lijekova potaknuta je izbijanjem tetanusa i smrtnim slučajevima uzrokovanim distribucijom kontaminiranog cjepiva protiv velikih boginja i antitoksina difterije. Zakon o kontroli bioloških lijekova iz 1902. zahtijevao je da savezna vlada izda odobrenje za premarket ima za svaki biološki lijek i za proces i objekt koji proizvode takve lijekove. Nakon toga je 1906. godine uslijedio Zakon o čistoj hrani i lijekovima, koji je zabranio međudržavnu distribuciju pogrešno označene hrane i lijekova (Wertheimer, 2008.). Smatralo se da je lijek pogrešno označen ako sadrži alkohol, morfij, opijum, kokain ili bilo koju od nekoliko drugih potencijalno opasnih ili ovisničkih droga i ako njezina oznaka nije ukazivala na količinu ili udio takvih droga. Pokušaji američke vlade da iskoristi zakon za kazneni progon proizvođača zbog nepodržanih tvrdnji o učinkovitosti potkopani su odlukom Vrhovnog suda kojom se provedbene ovlasti savezne vlade ograničavaju na slučajeve netočne specifikacije sastojaka lijeka.

Godine 1937. više od 100 ljudi umrlo je nakon gutanja "Eliksira Sulfanilamida" koji je proizvela tvrtka S.E. Massengill iz Tennesseeja (Richmond, 2003.). Proizvod je formuliran u dietilenskom glikolu, vrlo toksičnom otapalu koje se sada široko koristi kao antifriz. Prema tadašnjim zakonima, kazneni progon proizvođača bio je moguć samo pod formalnošću da je proizvod nazvan "eliksirom", što je doslovno podrazumijevalo rješenje u etanolu. Kao odgovor na ovu epizodu, američki Kongres donio je Savezni zakon o hrani, lijekovima i kozmetici iz 1938. godine, koji je prvi put zahtijevao demonstraciju sigurnosti prije stavljanja lijeka na tržište prije nego što se lijek mogao prodati, i izričito zabranio lažne terapijske tvrdnje.

Godine 1952. istraživači u Cibi otkrili su prvi oralno dostupni vazodilatator, hidralazin. Veliki nedostatak hidralazinske monoterapije bio je taj što je s vremenom izgubio svoju učinkovitost (tahifilaksija). Sredinom 1950-ih Karl H. Beyer, James M. Sprague, John E. Baer i Frederick C. Novello iz Mercka i Co. otkrili su i razvili klorotiazid koji je i danas najrašireniji antihipertenzivni lijek (Wertheimer, 2008.). Ovaj razvoj događaja bio je povezan sa značajnim padom stope smrtnosti među osobama s hipertenzijom. Izumiteljima je 1975. godine pripala nagrada Public Health Lasker Award za "spašavanje neizrecivih tisuća života i ublažavanje patnji milijuna žrtava

hipertenzije" (Wertheimer, 2008.).

Cochrane sustavni pregled iz 2009. godine, mjerenog Riva-roccijevim aparatom (RR) zaključio je da tiazidni antihipertenzivni lijekovi smanjuju rizik od smrti (RR 0.89), moždanog udara (RR 0.63), koronarne bolesti srca (RR 0.84) i kardiovaskularnih događaja (RR 0.70) u osoba s visokim krvnim tlakom. U godinama osiguravanja, razvijene su i druge klase antihipertenzivnog lijeka i pronađene su široko prihvaćene u kombiniranoj terapiji, uključujući diuretike petlje (Lasix/furosemide, Hoechst Pharmaceuticals, 1963.) beta blokatore (ICI Pharmaceuticals, 1964.), inhibitore ACE i blokatore receptora angiotenzina i blokatore receptora angiotenzina (Wertheimer, 2008.). ACE inhibitori smanjuju rizik od pojave bolesti bubrega (RR 0.71) i smrti (RR 0.84) u bolesnika s dijabetesom, bez obzira na to imaju li hipertenziju. Otkrivanje i razvoj lijekova vrlo su skupi; od svih spojeva koji se istražuju za uporabu kod ljudi samo mali dio na kraju u većini zemalja odobravaju medicinske ustanove ili odbori koje je imenovala vlada, a koji moraju odobriti nove lijekove prije nego što se mogu plasirati na tržište u tim zemljama. U 2010. godini odobreno je 18 NME -a (novi molekularni entiteti) i tri biološka lijeka od strane FDA, ili ukupno 21, što je pad u odnosu na 26 u 2009. i 24 u 2008. godini. S druge strane, ukupno je bilo samo 18 odobrenja u 2007. i 22 još 2006. godine (Hoffman, 2022.).

Od 2001. godine Centar za procjenu i istraživanje lijekova prosječno je izadavao 22,9 odobrenja godišnje. Ovo odobrenje dolazi tek nakon velikih ulaganja u predklinički razvoj i klinička ispitivanja, kao i predanosti kontinuiranom praćenju sigurnosti. Lijekovi koji djelomično propadnu kroz ovaj proces često nose velike troškove, a zauzvrat ne ostvaruju prihode. Ako se uzmu u obzir troškovi ovih neuspjelih lijekova, troškovi razvoja uspješnog novog lijeka (novi kemijski subjekt ili NCE) procijenjeni su na 1,3 milijarde USD (ne uključujući marketinške troškove). Profesori Light i Lexchin izvijestili su 2012.godine, međutim, da je stopa odobravanja novih lijekova desetljećima relativno stabilna prosječna stopa od 15 do 25 (Hoffman, 2022.)

Istraživanje i ulaganja u cijeloj industriji dosegli su rekordnih 65,3 milijarde dolara u 2009. Iako su troškovi istraživanja u SAD-u između 1995. i 2010. iznosili oko 34,2 milijarde dolara godišnje, prihodi su brže porasli (prihodi su u tom razdoblju porasli za 200,4 milijarde dolara) (Hoffman, 2022.).

Postoje posebna pravila za određene rijetke bolesti na nekoliko glavnih regulatornih područja lijekova. Na primjer, bolesti koje uključuju manje od 200.000

pacijenata u Sjedinjenim Državama podliježu Zakonu o lijekovima za rijetke bolesti (Hoffman, 2022.). Budući da su medicinska istraživanja i razvoj lijekova za liječenje takvih bolesti financijski nepovoljni, tvrtke koje to učine nagrađene su smanjenjem poreza, odricanjem od naknada i ekskluzivnošću tržišta na taj lijek na ograničeno vrijeme (sedam godina), bez obzira na to je li lijek zaštićen patentima.

Sve je više kontroverzi oko farmaceutskog marketinga i utjecaja. Bilo je optužbi i nalaza o utjecaju na liječnike i druge zdravstvene djelatnike putem predstavnika lijekova, uključujući stalno pružanje "darova" na tržište i pristranih informacija zdravstvenim djelatnicima; vrlo rasprostranjeno oglašavanje u časopisima i na konferencijama; financiranje neovisnih zdravstvenih organizacija i kampanja za promicanje zdravlja; lobiranje liječnika i političara (više od bilo koje druge industrije u SAD-u); sponzorstvo medicinskih fakulteta ili osposobljavanja medicinskih sestara; sponzorstvo kontinuiranih obrazovnih događanja, s utjecajem na kurikulum; i zapošljavanje liječnika kao plaćenih konzultanata u medicinskim savjetodavnim odborima (Hoffman, 2022.).

Neke zagovaračke skupine, kao što su No Free Lunch i AllTrials, kritizirale su učinak marketinga lijekova liječnicima jer kažu da je pristrano da liječnici propisuju lijekove na tržištu čak i kada bi drugi mogli biti jeftiniji ili bolji za pacijenta. Postojale su povezane optužbe za poticanje bolesti (prekomjerna medicina) kako bi se proširilo tržište lijekova. Inauguracijska konferencija o toj temi održana je u Australiji 2006. godine. Nacionalna služba za propisivanje koju financira vlada pokrenula je 2009. godine program "Finding Evidence – Recognizing Hype", čiji je cilj educirati liječnike opće prakse o metodama neovisne analize lijekova.

4. UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA POSLOVANJE FARMACEUTSKE INUSTRIJE U SVIJETU I HRVATSKOJ

Nakon razrade teorijske problematike COVID-19 pandemije i razvoja i značaja farmaceutske industrije za napredak globalnog gospodarstva, u ovom poglavlju će se obraditi poslovanje farmaceutskih subjekata u svijetu i Hrvatskoj prije i u vrijeme pandemije te će se dati kritički osvrt na provedeno istraživanje.

4.1. Globalno poslovanje farmaceutskih subjekata prije COVID-19

S obzirom na sve veće izazove pristupa tržištu farmaceutskih proizvoda u etabliranim ili razvijenim područjima, kao što su SAD i Europa, globalna farmaceutska tržišta su do 2019. godine, prije pandemije, dosegla određeni stupanj zasićenja. To stavlja teret na tvrtke da pruže stvarnu inovaciju, dobro definiranu diferencijaciju proizvoda, mjerljive prednosti u odnosu na trošak i korist ili značajna poboljšanja kvalitete života pacijenata. U isto vrijeme, farmaceutska industrija na globalnoj razini je postigla nagli rast na tržištima u nastajanju koja se brzo industrijaliziraju, posebno onima s velikom populacijom i značajnim nezadovoljenim zdravstvenim potrebama, kao što su Kina, Indija ili Brazil (IQVIA, 2019.).

S gospodarskim napretkom, te zemlje traže načine za proširenje pristupa pacijenata visokokvalitetnoj zdravstvenoj skrbi. U isto vrijeme, razvijena zapadna farmaceutska tržišta potiču potražnju za najsuvremenijim tretmanima u privatnom sektoru. Sve to stvara mogućnosti za lijekove svih vrsta. Farmaceutska tržišta u nastajanju nipošto nisu bila sigurna, osim potrebe za rješavanjem evoluirajućih sustava regulacije ili određivanja cijena i naknade koji mogu biti tupi, skrojeni prema ciljevima lokalne politike ili neusklađeni s razvojem tržišta (IQVIA, 2019.).

Rast neto prodaje za lijekove s robnim markama se smanjivao na razvijenim tržištima, ali je počeo i posustajati na onim tržištima u razvoju koja su pružila olakšanje od težih uvjeta u razvijenom svijetu. Širenje pristupa zdravstvenoj skrbi na tržištima u razvoju značilo je pažljivo sagledavanje pokretača troškova i troškovne učinkovitosti. Čista ekspeditivnost uvijek čini farmaceutske proizvode lakšom metom za

gospodarstva od nepovratnih troškova poput infrastrukture ili politički osjetljivih mjera poput smanjenja broja osoblja (IQVIA, 2019.). U mnogim zemljama u razvoju najveći dio potrošnje na inovativne lijekove dolazio je od samih pacijenata. To je rezultiralo visoko polariziranim i segmentiranim okruženjem financiranja lijekova, upitne dugoročne održivosti.

Svjetska farmaceutska industrija izravno je pridonijela sa 532 milijarde američkih dolara bruto dodane vrijednosti svjetskom BDP- u u 2019. (Ostwald et. al., 2020.). Do tada je u svijetu kreirano 5,5 milijuna radnih mjesta, a još 45 milijuna radnih mjesta podržano je duž globalnog lanca opskrbe lijekovima. Globalna farmaceutska industrija nabavljala je izravno inpute iz drugih sektora u vrijednosti od preko 800 milijardi dolara. To je izazvalo učinke u globalnim opskrbnim lancima što je rezultiralo s dodatnih 791 milijardu američkih dolara bruto dodane vrijednosti (Ostwald et. al., 2020.). Privatna potrošnja potaknuta izravno i neizravno generiranim prihodom rezultirala je s dodatnih 515 milijardi američkih dolara bruto dodane vrijednosti.

Tablicom 2 prikazano je 20 najsnažnijih farmaceutskih kompanija u svijetu 2019. godine.

Tablica 2. 20 najsnažnijih farmaceutskih kompanija u svijetu 2019. godine

Naziv kompanije (2019)	Rast (% po kvartalu)	Tržišna vrijednost kompanije (mlrd \$)
Johnson & Johnson	7,5%	372,2
Roche	12,7%	239,6
Pfizer	-6,9%	235,8
Novartis	14%	226,3
Merck	7,3%	213,3
Eli Lilly	9%	133,6
Novo Nordisk	17%	132,1
AbbVie	-14,7%	119,1
Amgen	-5,9%	116,8

Sanofi	3,9%	115,7
GlaxoSmithKline	7,2%	105,7
AstraZeneca	4,5%	103,7
Gilead Sciences	0,3%	81,2
Bristol-Myers Squibb	-7,9%	78,1
CSL	5,4%	65,9
Bayer	-4,9%	63,4
Celgene	37,1%	61,4
Takeda Pharmaceuticals	141,8%	53,4
Merck KGaA	13%	52,2
Allergan	8,1%	48,7

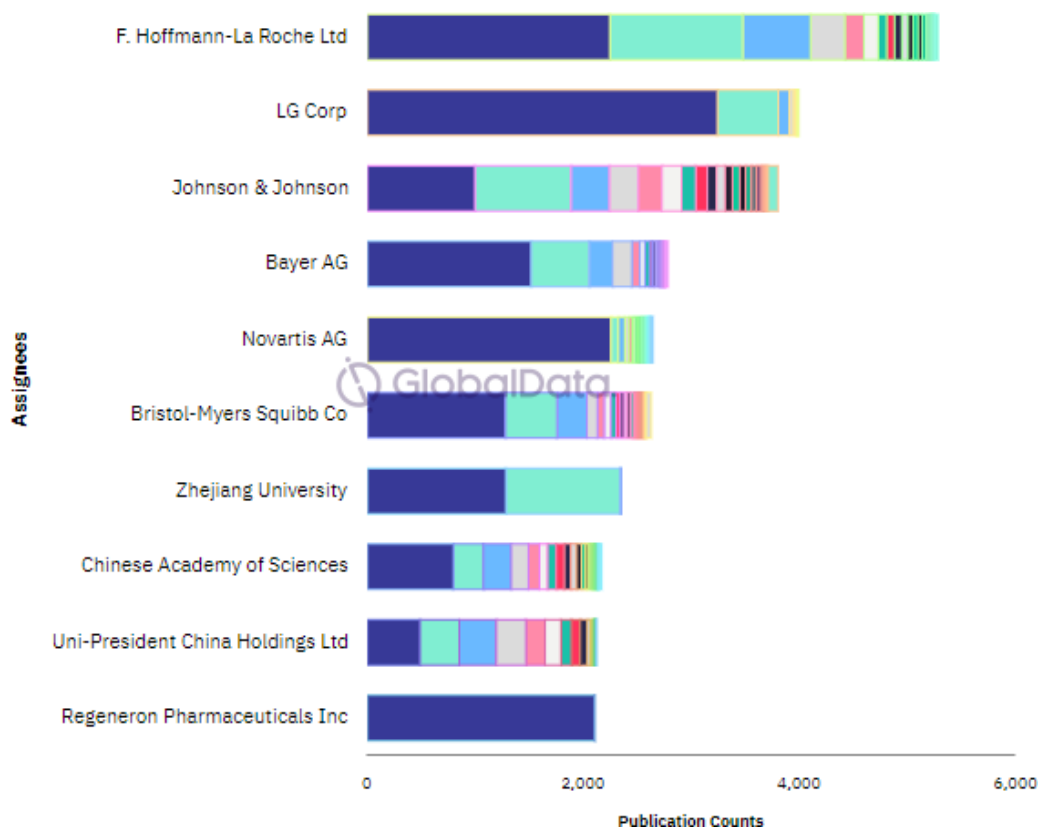
Izvor: Vakil Search (2022): How Many Types Of Pharmaceutical Companies Exist?, dostupno na <https://vakilsearch.com/advice/how-many-types-of-pharmaceutical-companies-exist/>, pristupljeno 30.8.2022.

U 2019. godini globalna farmaceutska industrija imala je ukupnu međufaznu potrošnju višu od ostalih sektora, tj. dobra i usluge koji se konzumiraju kao inputi su ili transformirani ili potrošeni od strane proizvodnih procesa, u vrijednosti od 809 milijardi američkih dolara (Ostwald et. al., 2020.). Deset najboljih inputa za globalnu farmaciju industrijske proizvodnje čini više od dvije trećine ukupne međufazne potrošnje lijekova. Najveći dobavljač robe u globalnoj farmaceutskoj industriji iz ostalih sektora je kemijski sektor s udjelom od 17,0%, a slijedi ga poljoprivredni sektor s doprinosom od 13,4% (IQUIA, 2019.). Obrnuto, ukupna međuproizvodnja globalne farmaceutske industrije u druge sektore, tj. intermedijarna dobra koja troše drugi sektori za svoju proizvodnju dobara i usluga, iznosi 847 milijardi američkih dolara u 2019.

Najveći kupac farmaceutskih poluproizvoda je sektor zdravstva (npr. bolničke potreštine i lijekovi na recept) s udjelom od 64,3% (IQVIA, 2019.). Osim industrijskih kupaca farmaceutskih proizvoda, globalna potražnja privatnih kućanstava za farmaceutskim proizvodima, odnosno maloprodaja ljekarni u slobodnoj prodaji iznosila je 310 mlrd. dolara. U pogledu kapitalnih dobara, udio farmaceutske industrije bio je vrijedan 24 milijarde američkih dolara.

Farmaceutska industrija je do 2019. godine imala udio od 8% u globalnom zdravstvenom gospodarstvu (u smislu doprinosa BDP-u) i stoga igra važnu ulogu u suočavanju sa suvremenim izazovima. Slikom 3 prikazani su najbolji podnosioci zahtjeva za patente u farmaceutskom sektoru prije COVID-19.

Slika 3. Najbolji podnosioci zahtjeva za patente u farmaceutskom sektoru prije COVID-19



Izvor: Vakil Search (2022): How Many Types Of Pharmaceutical Companies Exist?, dostupno na <https://vakilsearch.com/advice/how-many-types-of-pharmaceutical-companies-exist/>, pristupljeno 30.8.2022.

Prije pandemije COVID-19, farmaceutski sektor svjedočio je značajnim inovacijama i napretku, što se očitovalo kroz brojne patentne prijave vodećih farmaceutskih kompanija. Među najboljim podnositeljima zahtjeva za patente u tom sektoru istaknuli su se La Roche, LG Group, Johnson & Johnson, i Bayer. Svaka od ovih kompanija donijela je jedinstvene doprinose industriji, fokusirajući se na različite aspekte medicinskog i farmaceutskog istraživanja.

La Roche, poznata kao jedna od vodećih globalnih farmaceutskih tvrtki, kontinuirano je ulagala u istraživanje i razvoj (R&D) kako bi donijela inovativne terapije za liječenje raka, autoimunih bolesti i virusnih infekcija. Njihova istraživanja u biotehnologiji i biološkim lijekovima rezultirala su brojnim patentima koji su postavili temelje za napredne terapije i dijagnostičke alate. La Roche se također istakla u personaliziranoj medicini, razvijajući tretmane prilagođene genetskim profilima pacijenata.

Iako LG Corp nije tradicionalno poznata po farmaceutskim istraživanjima, ova južnokorejska konglomeratska kompanija učinila je značajan iskorak u području biotehnologije i medicinskih tehnologija. Njihovi patenti često se odnose na napredne tehnologije za proizvodnju lijekova, uključujući nanotehnologiju i biofarmaceutske proizvodne procese. LG Corp također je inovirala u razvoju medicinskih uređaja i dijagnostičkih sustava, što je doprinijelo njihovom rastu u farmaceutskom sektoru.

Johnson & Johnson, globalni lider u zdravstvenoj industriji, kontinuirano je predvodio inovacije u farmaceutskom sektoru. Njihovi patenti obuhvaćaju širok spektar terapijskih područja, uključujući onkologiju, imunologiju, infektivne bolesti i neuroznanost. Kompanija je poznata po svojoj sposobnosti da prepozna i razvije revolucionarne tretmane, a njihova istraživanja često rezultiraju novim lijekovima koji mijenjaju standarde liječenja. Johnson & Johnson također je ulagao u razvoj cjepiva i preventivnih terapija, što je postalo posebno važno tijekom pandemije COVID-19.

Bayer, njemačka multinacionalna farmaceutska i kemijska kompanija, ima dugu tradiciju inovacija u medicinskom istraživanju. Njihove patentne prijave često se odnose na nove farmaceutske spojeve i terapijske metode za liječenje kardiovaskularnih bolesti, onkoloških stanja i kroničnih bolesti poput dijabetesa. Bayer je također aktivno uključen u polje poljoprivredne biotehnologije, razvijajući proizvode koji poboljšavaju zdravlje biljaka i životinja, što ima indirektnu korist za ljudsko zdravlje.

Njihova sposobnost kombiniranja farmaceutskih i kemijskih inovacija rezultirala je brojnim značajnim patentima.

Neiskorištena tržišta u nastajanju nudila su golem potencijal rasta koji je vidljiv kroz povećanje upotrebe lijekova po glavi stanovnika i rastući dohodak potrošača. U daljnjem razvoju farmaceutske industrije, prije pojave pandemije, očekivalo se da će potrošnja lijekova globalno porasti za 8% do 2023. godine (Ostwald et. al., 2020.). Stoga je farmaceutska industrija imala značajan ekonomski utjecaj na globalnu ekonomiju kako u smislu stvaranja doprinosa BDP-u tako i u zaposlenosti.

Ekonomski utjecaj globalne farmaceutske industrije je dvostruk. Prvo, kroz proizvodnju farmaceutskih proizvoda, industrija izravno doprinosi svjetskom BDP-u i podržava visoku zaposlenost. Drugo, kroz svoju gospodarsku aktivnost, globalna farmaceutska industrija podržava stvaranje dodatne vrijednosti i zapošljavanje kroz svoju ovisnost o globalnim opskrbnim lancima (IQVIA, 2019.). Ovi neizravni ekonomski učinci, kao i ekonomski učinci izazvani osobnom potrošnjom, ekonomski su učinci prelijevanja globalne farmaceutske industrije.

4.2. Globalno poslovanje farmaceutskih subjekata za vrijeme pandemije

U farmaceutskoj industriji, pandemija COVID-19 iznenada je natjerala tvrtke na drugačije poslovanje. Osobni sastanci s kolegama postali su virtualni, na primjer, kao i oni s pružateljima zdravstvenih usluga-ako su zdravstveni radnici uopće imali vremena komunicirati s predstavnicima na terenu. Trebalo je naći načina za donošenje brzih odluka, iako je ponekad bilo teško sazvati sve one u organizaciji koji bi inače bili dio procesa (Pharmaceutical Technology, 2022.).

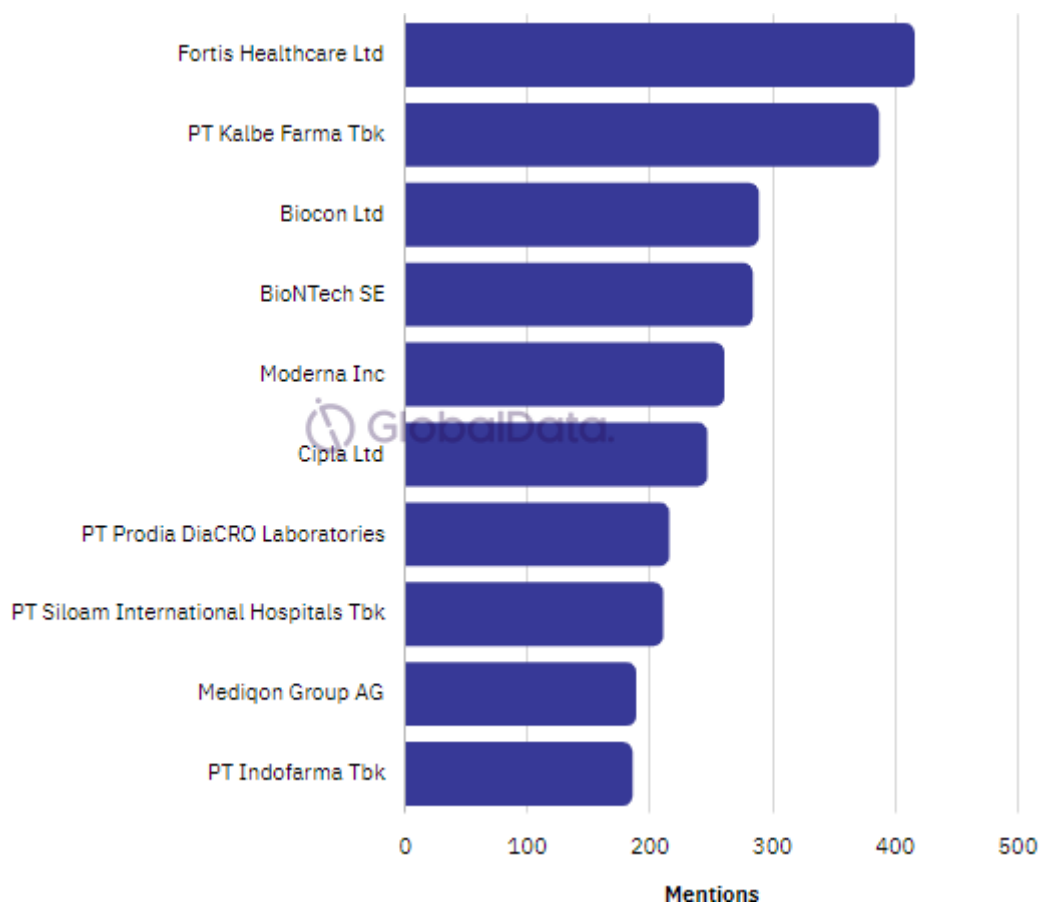
Rezultat je bio ubrzanje određenih komercijalno-organizacijskih trendova koji su već bili u tijeku, primjerice, tvrtke su udvostručile izgradnju digitalnih mogućnosti kako bi omogućile virtualnu povezanost sa zdravstvenim radnicima i pacijentima, ali to nije bilo sve.

Pandemija je potvrdila snagu takvih inicijativa. Naime, tvrtke koje su već navikle na agilan način rada mogle su se brže prilagoditi pandemiji, međutim, to je dovelo u pitanje inicijative drugih poduzeća. Na primjer, potezi za restrukturiranje poslovnih

jedinica oko različitih skupina zdravstvenih radnika činili su se relativno nevažnima i stavljeni su na čekanje (Charity, 2021.). Svi ti elementi potaknuli su farmaceutske tvrtke da preispitaju svoje komercijalno-organizacijske modele, budući da su svi svjesni da rade u okruženju koje će u budućnosti postati normalno.

Slikom 4. prikazano je 10 najsnažnijih farmaceutskih subjekata u svijetu u vrijeme pandemije

Slika 4. 10 najsnažnijih farmaceutskih subjekata u svijetu u vrijeme pandemije



Izvor: Pharmaceutical Technology (2022): COVID-19 impact on Pharma, dostupno na <https://www.pharmaceutical-technology.com/covid-19-in-pharma/>, pristupljeno 30.8.2022.

Pandemija COVID-19 transformirala je globalni farmaceutski sektor, ističući ključne igrače koji su pokazali iznimnu sposobnost prilagodbe i inovacije. Među najsnažnijim farmaceutskim subjektima u svijetu u tom periodu izdvajaju se Fortis

Healthcare, PT Kalbe Farma, Biocon i BioNTech. Ove kompanije su odigrale ključne uloge u borbi protiv pandemije, razvijajući nove terapije, cjepiva i zdravstvene sustave.

BioNTech, njemačka biotehnološka kompanija, postala je svjetski poznata zbog razvoja prvog mRNA cjepiva protiv COVID-19 u suradnji s Pfizerom. Njihov inovativni pristup korištenju mRNA tehnologije postavio je nove standarde u razvoju cjepiva, omogućujući brzu proizvodnju i distribuciju učinkovitih cjepiva. BioNTech je pokazao kako biotehnološke inovacije mogu brzo odgovoriti na globalne zdravstvene izazove. Pfizer, američka multinacionalna farmaceutska kompanija, surađivala je s BioNTechom na razvoju cjepiva protiv COVID-19. Njihova logistička mreža i proizvodni kapaciteti omogućili su brzu distribuciju cjepiva diljem svijeta. Pfizer je također bio uključen u razvoj drugih terapija za liječenje COVID-19, demonstrirajući svoju globalnu važnost u farmaceutskom sektoru.

Moderna, američka biotehnološka kompanija, također je razvila mRNA cjepivo protiv COVID-19. Njihova inovativna tehnologija omogućila je brzo kliničko testiranje i odobrenje cjepiva. Moderna je postala sinonim za biotehnološke inovacije u borbi protiv pandemije, pokazavši kako brzo i učinkovito razviti nova cjepiva. Johnson & Johnson, globalna zdravstvena kompanija, razvila je vektorsko cjepivo protiv COVID-19 koje je odobreno za hitnu upotrebu. Njihovo cjepivo ima prednost jednokratne doze, što je olakšalo logistiku i distribuciju, posebno u zemljama s ograničenim resursima. AstraZeneca, britansko-švedska farmaceutska kompanija, u suradnji s Sveučilištem Oxford, razvila je vektorsko cjepivo protiv COVID-19. Njihovo cjepivo imalo je značajan globalni doseg, posebno u zemljama s niskim i srednjim prihodima, zbog pristupačne cijene i jednostavnije logistike.

Fortis Healthcare, indijska zdravstvena kompanija, pružila je ključnu podršku u liječenju COVID-19 pacijenata kroz svoju mrežu bolnica. Njihova brza prilagodba kapaciteta za liječenje COVID-19 pacijenata i suradnja s vlastima pomogli su u borbi protiv pandemije u Indiji, koja je bila jedna od najpogođenijih zemalja. PT Kalbe Farma, indonezijska farmaceutska kompanija, igrala je ključnu ulogu u jugoistočnoj Aziji, razvijajući i distribuirajući lijekove i dodatke prehrani za jačanje imunološkog sustava. Njihova lokalna proizvodnja i distribucija omogućili su brži odgovor na pandemiju u regiji.

Biocon, indijska biotehnološka kompanija, razvijala je biološke terapije za liječenje COVID-19, uključujući monoklonska antitijela i druge inovativne terapije.

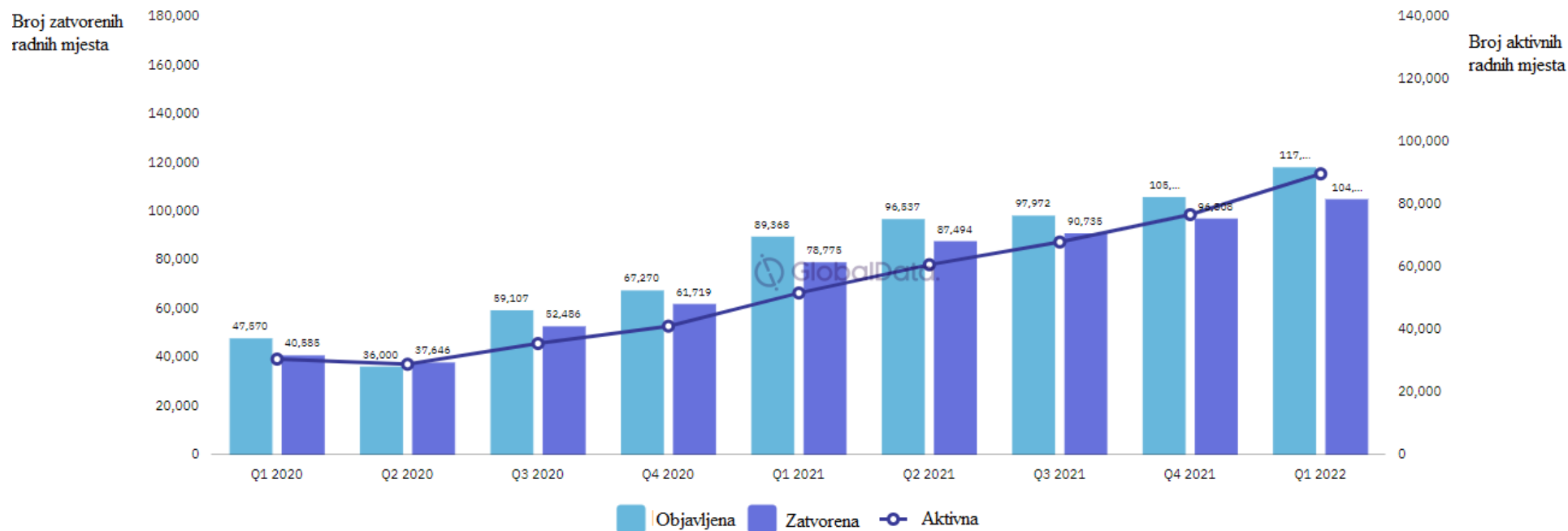
Njihova istraživanja i proizvodni kapaciteti doprinijeli su globalnim naporima u pronalaženju učinkovitih tretmana za COVID-19. Sinovac Biotech, kineska farmaceutska kompanija, razvila je inaktivirano cjepivo protiv COVID-19 koje je bilo široko korišteno u Kini i drugim zemljama. Njihov doprinos globalnoj borbi protiv pandemije bio je značajan, posebno u zemljama koje su imale pristup ograničenim resursima.

Sinopharm, još jedna kineska farmaceutska kompanija, razvila je inaktivirano cjepivo protiv COVID-19. Njihovo cjepivo dobilo je odobrenje za hitnu upotrebu u mnogim zemljama i bilo je ključan dio kineske strategije za kontrolu pandemije.

Zbog naglih tržišnih distorzija izazvanih pandemijom COVID-19, farmaceutske maloprodajne trgovine bilježe manje dolaznih inputa dobavljača, što je dovelo do gubitaka u poslovanju. Dugoročno, ova smanjenja prihoda mogla su značiti otpuštanje. Ovaj gubitak prihoda i dobiti također se odnosi na proizvođače, jer se potražnja za raznim farmaceutskim proizvodima mijenja. Na primjer, dramatičan skok potražnje za osobnom zaštitnom opremom (eng. *Personal protective equipment*) i lijekovima koji se izdaju bez recepta (eng. *over-the-counter*) tijekom trenutne pandemije, kao i početak panične kupnje od strane pacijenata, doveli su do nestašica određenih lijekova i medicinskih potrepština, što je dodatno otežavalo cjelokupnu situaciju za vrijeme pandemije (Charity, 2021.)

Slika 5. prikazuje trendove zaposlenosti u farmaceutskoj industriji u vrijeme pandemije

Slika 5. Trendovi zaposlenosti u farmaceutskoj industriji u vrijeme pandemije



Izvor: Pharmaceutical Technology (2022): COVID-19 impact on Pharma, dostupno na <https://www.pharmaceutical-technology.com/covid-19-in-pharma/>, pristupljeno 30.8.2022

Pandemija COVID-19 značajno je utjecala na trendove zaposlenosti u farmaceutskoj industriji, dovodeći do brojnih promjena u strukturi rada, potražnji za specifičnim vještinama, te uloga unutar industrije. Pandemija je dovela do povećane potražnje za znanstvenicima, istraživačima i stručnjacima u biotehnologiji i farmaciji. Kompanije su intenzivirale istraživanja i razvoj novih cjepiva, terapija i dijagnostičkih testova, što je rezultiralo zapošljavanjem dodatnih kadrova u tim područjima. Kako je potražnja za lijekovima i medicinskim proizvodima porasla, farmaceutske kompanije povećale su proizvodne kapacitete. Ovo je dovelo do povećanja zaposlenosti u proizvodnim pogonima, uključujući operatere proizvodnje, tehničare kvalitete i logističke stručnjake.

Pandemija je ubrzala digitalnu transformaciju u farmaceutskoj industriji. Povećana uporaba digitalnih alata, telemedicine, i digitalnih platformi za klinička ispitivanja dovela je do veće potražnje za IT stručnjacima, stručnjacima za podatkovnu analitiku i cyber sigurnost. S ciljem smanjenja rizika od zaraze, mnoge farmaceutske kompanije uvele su politike rada od kuće gdje god je to bilo moguće. Ovo je promijenilo način na koji mnogi zaposlenici rade, omogućujući fleksibilnije radne aranžmane, ali i zahtijevajući nove vještine za upravljanje timovima na daljinu. Pandemija je naglasila važnost brzog odobravanja novih lijekova i cjepiva. Ovo je povećalo potražnju za stručnjacima za regulatorne poslove koji mogu upravljati kroz složene procese odobravanja i osigurati usklađenost s regulatornim zahtjevima. Problemi u globalnim opskrbnim lancima tijekom pandemije istaknuli su važnost stručnjaka za nabavu i upravljanje opskrbnim lancima. Zaposlenici u ovim područjima postali su ključni za osiguravanje kontinuiteta u nabavi sirovina i distribuciji gotovih proizvoda.

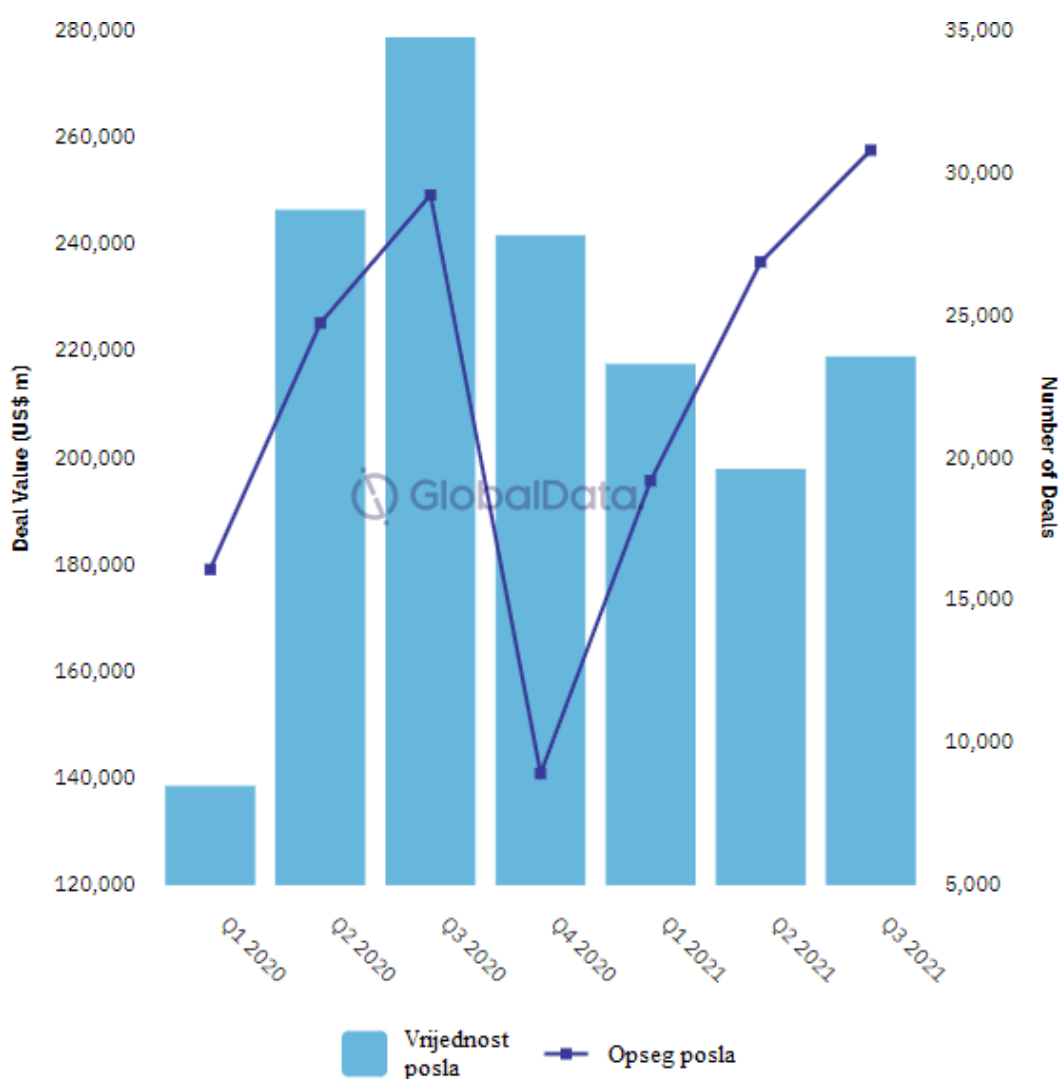
Pandemije također mogu dovesti do ekonomskog kolapsa zemlje, što zauzvrat može usporiti rast farmaceutske industrije. Kada su Kina i Indija, dva glavna globalna dobavljača aktivnih farmaceutskih sastojaka (API) i generičkih lijekova, uvele početne zabrane izvoza zbog COVID-19, došlo je do nestašica oba proizvoda u većini zemalja (Charity, 2021.), što je usporilo proizvodnju gotovih proizvoda i uzrokovalo da određeni lijekovi postaju rijetki, osobito na tržištima u razvoju.

Osim toga, nedostatak API-ja i gotovih proizvoda doveo je do povećanja cijena i potaknuo vlade da razmotre jesu li njihovi opskrbni lanci dovoljno robusni ili bi mogli imati koristi od samodostatnijeg pristupa. Neke su zemlje također revidirale propise kako bi ograničile uvoz generičkih lijekova i API-ja kako bi izbjegle buduće nestašice.

Ostali propisi su revidirani kako bi se ubrzala odobrenja za tretmane povezane s pandemijom i obvezno licenciranje, čemu pristupaju zemlje članice Svjetske trgovinske organizacije (WTO), što je uzrokovalo kašnjenje u odobravanju tretmana koji nisu povezani s pandemijom.

Slika 6 prikazuje trendove ponude u globalnoj farmaceutskoj industriji za vrijeme pandemije.

Slika 6. Trendovi ponude u globalnoj farmaceutskoj industriji za vrijeme pandemije



Izvor: Pharmaceutical Technology (2022): COVID-19 impact on Pharma, dostupno na <https://www.pharmaceutical-technology.com/covid-19-in-pharma/>, pristupljeno 30.8.2022.

Pandemija COVID-19 značajno je utjecala na globalnu farmaceutsku industriju, dovodeći do promjena u trendovima ponude. Ovi trendovi obuhvaćaju inovacije u proizvodnji, promjene u opskrbnim lancima, povećanu potražnju za određenim proizvodima te ubrzani razvoj novih tehnologija. Pandemija je potaknula hitnu potrebu za proizvodnjom cjepiva i terapija za COVID-19. Farmaceutske kompanije diljem svijeta usmjerile su svoje resurse prema istraživanju, razvoju i proizvodnji cjepiva, što je rezultiralo nevjerojatno brzim tempom razvoja i distribucije cjepiva.

Povećana potražnja za farmaceutskim proizvodima dovela je do izazova u osiguravanju sirovina i aktivnih farmaceutskih sastojaka (API). Ovo je zahtijevalo bolju suradnju između proizvođača i dobavljača te razvoj alternativnih izvora kako bi se osigurala kontinuirana proizvodnja. Digitalizacija je igrala ključnu ulogu u modernizaciji proizvodnih procesa. Uvođenje automatizacije, umjetne inteligencije i big data analitike omogućilo je bržu i precizniju proizvodnju lijekova, smanjujući vrijeme potrebno za razvoj i distribuciju novih proizvoda. Pandemija je ubrzala razvoj i komercijalizaciju mRNA tehnologije, koja je ključna za cjepiva poput onih proizvedenih od strane Pfizer-BioNTecha i Moderne. Ova tehnologija sada ima potencijal za primjenu u razvoju drugih cjepiva i terapija, otvarajući nove mogućnosti u farmaceutskoj industriji.

Pandemija je otkrila slabosti u globalnim opskrbnim lancima, što je potaknulo farmaceutske kompanije da preispitaju svoje opskrbne strategije. Jačanje lokalnih proizvodnih kapaciteta, diversifikacija dobavljača i implementacija robustnijih logističkih rješenja postali su ključni prioriteti. Financijski pritisci na zdravstvene sustave diljem svijeta doveli su do povećane potražnje za generičkim lijekovima i biosimilarima. Ovi proizvodi nude pristupačne alternative skupim originalnim lijekovima, što je ključno za održivost zdravstvenih sustava.

Nakon odobrenja liječenja ili cjepiva, farmaceutske tvrtke mogu biti podvrgnute nadzoru zbog velikih profitnih marži koje nameću kako bi nadoknadile ulaganja u istraživanje i razvoj. Osim toga, utjecaji pandemije na sredstva za život pacijenata mogu predstavljati priliku za provedbu strategija podrške pacijentima. U tim slučajevima tvrtke moraju odlučiti isplati li se trošak dugoročno. Suočavanje s ovim izazovima, uz pridržavanje etike, zahtijeva od farmaceutskih tvrtki snažnu politiku.

Iako je ekonomska šteta uzrokovana pandemijom neizbježna, farmaceutske tvrtke nastavljaju donirati lijekove, sredstva, usluge i još mnogo toga zemljama kako bi

poboljšale zdravstvenu skrb. Na primjer, tijekom pandemije COVID-19, Bayer je donirao tri milijuna tableta lijeka protiv malarije (klorokina), a Pharma je obećala više od 155 milijuna dolara za podršku fondovima za pomoć u borbi protiv bolesti COVID-19 (Charity, 2021.). Navedeno uključuje i 50 milijuna dolara od Johnson & Johnsona, 35 milijuna dolara od AbbViea, 20 milijuna dolara od Novartisa, 10 milijuna dolara od GlaxoSmithKlinea, 10 milijuna dolara od Zaklade Biogen i 40 milijuna dolara u bespovratnim sredstvima i gotovini od Pfizera (Pharmaceutical Technology, 2022.).

Ova velikodušnost je vjerojatno zato što će farmaceutske tvrtke financijski profitirati od kriza poput ove. Na primjer, panična kupnja također znači povećanje prodaje i smanjenje rasipanja u opskrbnom lancu jer je manje vjerojatno da će lijekovima isteći rok valjanosti u otpremi/distribuciji. Stoga se može zaključiti da su pandemije prilika za rast farmaceutske industrije. Tijekom početnog vala zaraze koronavirusom 2019., potražnja za lijekovima za kronične bolesti poput onih za dijabetes, hipertenziju, kolesterol itd. porasla je jer je bilo strahova od nestašica zbog zabrana izvoza u Kinu i Indiju (one su u međuvremenu ukinute). Osim toga, svjetske politike vezane uz nošenje maski za lice i dalje pokreću prodaju maski te i dalje postoji velika potražnja za bezreceptnim lijekovima za jačanje imuniteta, a oboje financijski donosi korist farmaceutskim tvrtkama. Također, za svoje lijekove koji se odnose na COVID-19, neke su se tvrtke prijavile za ODD (eng. *Orphan drug designation*), koja, ako se odobri, daje velike porezne olakšice i sprječava uvođenje jeftinijih generičkih/biosličnih opcija. Remdesivir (Veklury), kojeg proizvodi Gilead Sciences, jedan je primjer lijeka povezanog s pandemijom koji je primao ODD (Pharmaceutical Technology, 2022.).

Štoviše, budući da su se istraživački projekti usredotočili na lijekove povezane s pandemijom i da je prioritet dan tim ispitivanjima, razvoj nekih novih terapija za druge indikacije je odgođen ili je njihovo lansiranje na tržište prekinuto.

Pandemije donose i pozitivne i negativne učinke na farmaceutsku industriju. Povećana suradnja i razmjena informacija ubrzali su razvoj cjepiva i prenamjenu ili dizajn tretmana za COVID-19. Ukupna financijska dobit koju je donijela pandemija i financiranje koje je uloženo u istraživanja povezana s pandemijom znači da je COVID-19 primarno bio izvor rasta, a ne pada farmaceutske industrije.

4.3. Poslovanje farmaceutskih subjekata u Hrvatskoj prije pandemije

Poslovanje hrvatskih farmaceutskih subjekata do 2019. godine, prije pandemije, pokazivalo je kontinuiran rast u pokazateljima farmaceutske industrije. Sama proizvodnja i prodaja osnovnih farmaceutskih pripravaka rasla je po prosječnoj stopi od 3,5% godišnje (Božić, 2019.), a obujam industrijske proizvodnje farmaceutskih proizvoda bilježio je kontinuitet rasta posljednje desetljeće. Najveća međugodišnja stopa rasta obujma proizvodnje farmaceutskih proizvoda u 2019. na razini Europske unije ostvarena je u svibnju i iznosila je 15,8% (Božić, 2019.).

Tablica 3 prikazuje glavne pokazatelje hrvatske farmaceutske industrije 2017. - 2019. godine.

Tablica 3. Glavni pokazatelji hrvatske farmaceutske industrije 2017. - 2019. godine

	2017.	2018.	I.-VI. 2019.
Proizvodna aktivnost (u %)	0,4	9,3	1,8
Prosječan broj zaposlenih	4.440	4.392	4.413
Prosječna bruto plaća (u kunama)	14.792	14.159	16.679
Potrošačke cijene (u %)	1,6	1,6	-2,4
Izvoz (u mil. kuna)	8.587,2	6.915,8	3.249,2
Uvoz (u mil. kuna)	8.371,5	8.919,4	4.532,8
Vanjskotrgovinska bilanca (u mil. Kuna)	215,6	-2.003,6	-1.283,6

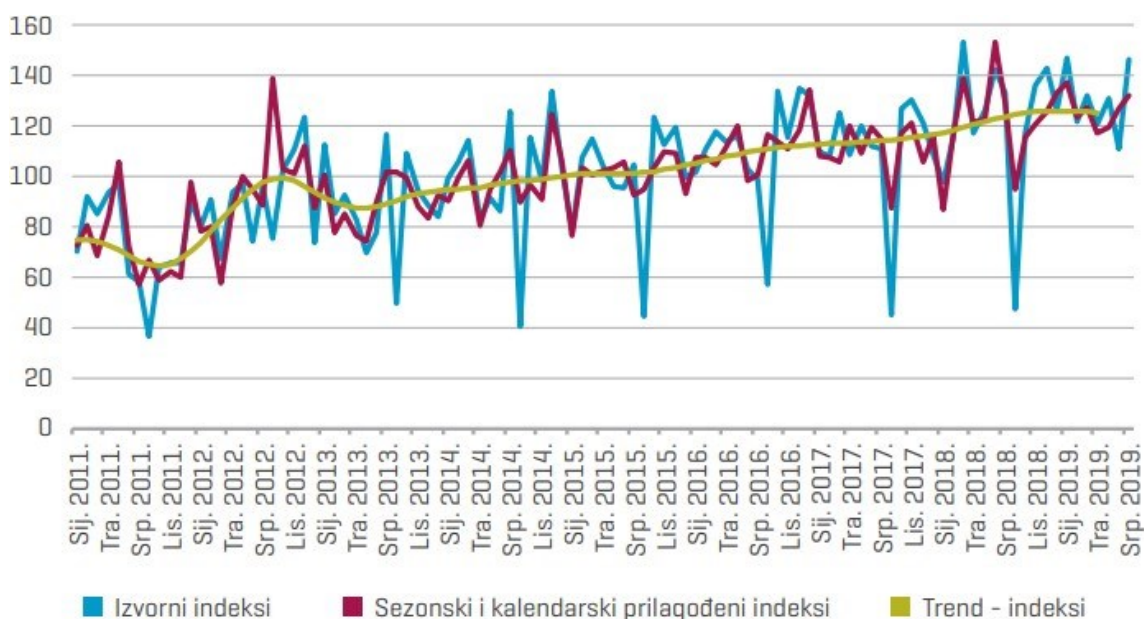
Izvor: Božić, Lj. (2019): Farmaceutska industrija – sektorske industrije, Ekonomski institut Zagreb, dostupno na https://www.eizg.hr/userdocsimages/publikacije/serijske-publikacije/sektorske-analize/SA_Farmaceutska_2019.pdf, pristupljeno 30.8.2022., str. 5

Iz tablice 3. razvidno je kako je proizvodna aktivnost farmaceutske industrije od 2017. do 2019. godine porasla 4,5 puta, dok je prosječan broj zaposlenih pao za 27%. Prosječna bruto plaća u farmaceutskoj industriji porasla je u navedenom razdoblju za 1.887 milijarde kn, dok su potrošačke cijene pale za 4%. Izvoz farmaceutskih proizvoda iz Hrvatske je pao za 5,3 milijarde kn, dok je uvoz pao za 3,8 milijarde kn. Vanjskotrgovinska bilanca u djelu farmaceutskih proizvoda bila je pozitivna samo 2017. godine, dok od 2018. godine postaje negativna.

U razdoblju I.-VI. 2019. godini izvezeno je farmaceutskih proizvoda u vrijednosti 3,2 milijarde kuna (Božić, 2019.), a taj je izvoz u odnosu na 2018. godinu porastao za 9,9%, U Hrvatsku je uvezeno farmaceutskih proizvoda 2019. godine u vrijednosti od 4,5 milijardi kn, što predstavlja povećanje za 23,2%. Pokrivenost uvoza izvozom farmaceutskih proizvoda u 2019. iznosila je 77,5% (Božić, 2019.). Vodeća trgovačka farmaceutska društva u Hrvatskoj do 2019. godine bila su (Božić, 2019.): Pliva Hrvatska d.o.o., Belupo d.d., JGL d.d., Hospira Zagreb d.o.o., Genera d.d., PharmaS d.o.o., Fidifarm d.o.o., BioGnost d.o.o., Pharmatheka Consult d.o.o. i Kenkai d.o.o.

Slika 7 prikazuje proizvodnju osnovnih farmaceutskih pripravaka 2011. - 2019. godine.

Slika 7. Proizvodnja osnovnih farmaceutskih pripravaka 2011. - 2019. godine



Izvor: Božić, Lj. (2019): Farmaceutska industrija – sektorske industrije, Ekonomski institut Zagreb, dostupno na https://www.eizg.hr/userdocsimages/publikacije/serijske-publikacije/sektorske-analize/SA_Farmaceutska_2019.pdf, pristupljeno 30.8.2022., str. 3

Proizvodnja osnovnih farmaceutskih proizvoda u Hrvatskoj je u 2019. godini porasla za 4,4% u odnosu na 2018. godinu, a ta je proizvodnja činila 5,5% ukupne industrijske proizvodnje u Hrvatskoj. Kao udio u ukupnim zalihama gotovih proizvoda kod proizvođača, proizvodnja osnovnih farmaceutskih proizvoda i farmaceutskih pripravaka u istom je mjesecu sudjelovala s 9,55% (Božić, 2019.). Plaće u farmaceutskom sektoru Hrvatske su bile značajno više od prosjeka, dok su cijene farmaceutskih proizvoda do 2019. padale. Promjenu u kretanju cijena farmaceutskih proizvoda svakako se može povezati s izmjenama stopa poreza na dodanu vrijednost (Božić, 2019.).

Farmaceutski sektor Hrvatske je prije pandemije uspješno poslovao i pokazao linearan i kontinuiran trend rasta.

4.4. Poslovanje farmaceutskih subjekata u Hrvatskoj za vrijeme pandemije

Farmaceutska industrija u Republici Hrvatskoj je industrija s dugom tradicijom. Znanje i iskustvo radne snage u tijeku pandemije je unatoč destabilizaciji globalnog farmaceutskog sektora predstavljalo značajan potencijal za budući razvoj industrije i srodnih sektora. Osim toga, farmaceutska industrija je i u doba pandemije jedan od sektora hrvatskog gospodarstva u kojem se intenzivno ulaže u istraživanje i razvoj.

Otkriće inovativnog antibiotika azitromicina svrstalo je Hrvatsku na listu dvadeset najboljih zemalja u svijetu koje se mogu pohvaliti razvojem potpuno novog lijeka. Osim Plive (Teva), najvećeg farmaceutskog proizvođača u regiji, u Republici Hrvatskoj uspješno posluju tvrtke poput PharmaS-a, Belupa, Fidifarma i JGL-a, koje su uspostavile izvrsnu suradnju na europskom i američkom tržištu.

Dodatno, međunarodno poznate tvrtke kao što su Hospira (članica Pfizer grupe), ACG Europe (članica ACG Worldwide grupacije) i Dechra Group (Genera) prepoznale su učinkovitost i znanje hrvatskih radnika, pa su postigle značajnije poslovne uspjehe u vrijeme pandemije.

Tablicom 4 prikazano je poslovanje 10 najvećih farmaceutskih tvrtki u Hrvatskoj 2020. godine.

Tablica 4. Poslovanje 10 najvećih farmaceutskih tvrtki u Hrvatskoj 2020. godine

	Ukupni prihodi (u mil. kn)	Indeks 2020./2019.	Koeficijent zaduženosti	Koeficijent tekuće likvidnosti	Bruto marža	Proizvodnost rada (u mil. kn)
Pliva Hrvatska d.o.o.	4.492,4	94,23	0,15	3,1	16,34	2,0
Hospira Zagreb d.o.o.	809,7	224,19	0,13	4,6	55,21	2,3
Belupo d.d.	716,1	98,91	0,28	2,2	9,13	0,6
JGL d.d.	609,7	105,87	0,42	2,9	10,01	1,2
PharmaS d.o.o.	234,7	108,98	0,63	2,3	11,68	2,4
Krka-Farma d.o.o.	161,4	98,03	0,06	7,8	5,92	0,9
Genera d.d.	133,8	55,17	0,54	1,7	24,03	0,5
Fidifarm d.o.o.	93,2	94,40	0,55	1,4	17,45	1,6
Fagron Hrvatska d.o.o.	48,5	115,72	0,39	1,6	0,98	1,1
BioGnost d.o.o.	37,7	115,82	0,36	1,8	3,93	0,8

Izvor: Palić, P. (2021): Farmaceutska industrija – sektorske industrije, Ekonomski institut Zagreb, dostupno na https://www.eizg.hr/userdocsimages/publikacije/serijske-publikacije/sektorske-analize/SA_Farmaceutska_rujan%202021.pdf, pristupljeno 30.8.2022.

Proizvodnja farmaceutskih pripravaka u Hrvatskoj u vrijeme pandemije nastavlja trend snažnog rasta i značajno utječe na proizvodnju u cjelokupnoj industriji. Današnji farmaceutski sektor (2022. godine) zapošljava više od 5000 ljudi u 51 tvrtki. Prosječna bruto plaća iznosi 2.137 €. Prema DZS-u (2020.) u Hrvatskoj posluje u vrijeme pandemije 51 farmaceutska tvrtka, zaposlena su 5654 radnika u farmaceutskoj industriji (DZS, 2020.) sa prosječnom mjesečnom bruto plaćom od 2.137 €.

Kretanja u ovoj industriji, kao i u ostalima, u prvoj polovici 2021. godine obilježena su blagim oporavkom u odnosu na prvu polovicu 2020. godine koja je bila pod značajnim utjecajem pandemije bolesti COVID-19 i aktivnosti koje su se provodile u svrhu borbe s njom (Palić, 2021.).

Iz priloženih podataka razvidno je kako je i u doba pandemije hrvatska farmaceutska industrija zabilježila značajniji rast pokazatelja sektora zbog izraženije potražnje za farmaceutskim proizvodima o kojima je zdravlje hrvatskog stanovništva uvelike ovisilo u doba pandemije.

4.5. Kritički osvrt na provedeno istraživanje

Pandemija COVID-19 utjecala je na sva područja ljudskog života – zdravstveno, društveno, ekonomsko područje. U svakoj od njih nametnuta su brojna ograničenja i obveze, uključujući nošenje maski, korištenje sredstava za dezinfekciju, edukaciju u online okruženju, ograničen rad u restoranima i trgovinama. Posebno je pogođen zdravstveni sektor, a svi akteri u farmaceutskom sustavu morali su se reorganizirati i prilagoditi svoje djelovanje u ime zajedničkog cilja – okončanja pandemije COVID-19.

Znanstvena istraživanja bila su uglavnom usmjerena na razvoj lijekova i cjepiva protiv virusa te proširenje terapijskih indikacija lijekova koji bi mogli potencijalno utjecati na tijek bolesti. Zakonodavstvi odobrenje za stavljanje u promet također su doživjeli promjene usmjerene na primjenu postupaka autorizacije za korištenje ranog pristupa te razvoj mehanizama za rani dijalog između regulatora, medicinskih stručnjaka i farmaceutske industrije u cilju bržeg i pravodobnog prikupljanja podataka o učinkovitosti i sigurnosti te kako bi se olakšala procjena omjera koristi i rizika.

Nizom studija ispitani su mogući problemi u proizvodnji i uvozu lijekova, rizik od manjka opskrbe aktivnim farmaceutskim sastojcima i gotovim lijekovima, nedosljednosti u opskrbnom lancu. Pogodena je trgovina na veliko i malo, kao i medicinske usluge, a osjetila se i potreba za jačanjem uloge ljekarnika. Zbog nametnutih protuepidemijskih mjera postala je uobičajena praksa da liječnici konzultiraju pacijente na daljinu, posebice one s kroničnim bolestima, te ljekarnike prilikom izdavanja propisanih lijekova, čime se potiče primjena telekomunikacija u zdravstvu. Povećala se upotreba lijekova za kronične bolesti, osobne zaštitne opreme, medicinskih uređaja i lijekova za dišne sustave od strane pacijenata.

Proizvodnja lijekova bila je otežana ograničenjima rada tvrtki, zaraženim osobljem, slabom dostupnošću sirovina, a time i transportom proizvoda preko granica. S druge strane, postojao je trend masovnog informiranja o još nedokazanim tretmanima što je dovelo do stvaranja zaliha lijekova potrebnih za kritično bolesne pacijente, posebice sedativa i opioida. Nagli porast broja teških bolesnika doveo je do potrebe za znatno većim količinama lijekova. Navedene posljedice pandemije uzrokovale su nestašicu esencijalnih (i životno važnih) lijekova, kao i onih potrebnih za liječenje kritično bolesnih pacijenata. Glavni čimbenik bila je povećana potražnja jer je učinak na opskrbu i pristup lijekovima bio opipljiv.

Covid-19 nije zaobišao ni trgovinu lijekovima na veliko i malo. Previše faktora dovelo je do povećanog rizika od manjka niza lijekova u skladištima, odnosno u ljekarnama i bolnicama. Glavni čimbenici koji određuju ovaj rizik bili su veći obujam narudžbi u svrhu stvaranja zaliha ljekarni, poteškoće u opskrbnom lancu lijekova u smislu nabave, ograničenja u procesu proizvodnje, panična kupnja lijekova i osobne zaštitne opreme od građana. Sve to je dovelo do pogoršanja u farmaceutskim lancima opskrbe, ali i veće potražnje za farmaceutskim proizvodima. Može se zaključiti da je pandemija destruktivno djelovala na farmaceutsku industriju samo u kontekstu eksponencijalnog rasta potražnje, ali da je u globalnoj razini uvećala rast prihoda od proizvodnje i prodaje farmaceutskih proizvoda.

Pandemija COVID-19 predstavila je bez presedana globalni zdravstveni izazov, koji je zahtijevao hitnu i koordiniranu reakciju farmaceutskih kompanija diljem svijeta. Glavni svjetski igrači, kao i značajne hrvatske farmaceutske tvrtke, morali su prilagoditi svoje poslovanje kako bi odgovorili na potrebe tržišta, ubrzali razvoj novih terapija i cjepiva te osigurali kontinuitet opskrbe osnovnim lijekovima.

Pfizer, u partnerstvu s njemačkom biotehnoškom tvrtkom BioNTech, bio je među prvima koji su razvili i odobrili cjepivo protiv COVID-19. Cjepivo temeljeno na mRNA tehnologiji pokazalo se kao revolucionarno, pružajući visoku učinkovitost u sprečavanju bolesti. Pfizer-BioNTechovo cjepivo, koje je dobilo odobrenje za hitnu upotrebu u rekordnom vremenu, postavilo je novi standard za brzinu razvoja i odobrenja cjepiva. Međutim, unatoč uspjehu, tvrtke su se suočile s izazovima u opskrbnim lancima, uključujući probleme s proizvodnjom i distribucijom zbog složenih zahtjeva skladištenja na vrlo niskim temperaturama. Moderna je također razvila mRNA cjepivo koje je brzo dobilo odobrenje za hitnu upotrebu. Tvrtka, relativno nova u industriji, pokazala je izvanrednu sposobnost brzog skaliranja proizvodnje i distribucije svog cjepiva. Moderna je imala koristi od velikih investicija u istraživanje i razvoj, kao i od suradnje s vladinim agencijama koje su podržale razvoj cjepiva. Međutim, tvrtka se suočila s izazovima vezanim uz globalnu distribuciju i logistiku, posebno u zemljama s ograničenim infrastrukturnim kapacitetima. Johnson & Johnson razvila je jedino odobreno cjepivo protiv COVID-19 koje zahtijeva samo jednu dozu, što je značajno olakšalo logistiku i distribuciju. Tvrtka je brzo reagirala na potrebe tržišta, ali suočila se s proizvodnim problemima i nekoliko slučajeva kontaminacije u proizvodnim pogonima. Ovi incidenti naglasili su važnost strogih kontrola kvalitete i transparentnosti u proizvodnji farmaceutskih proizvoda.

AstraZeneca je razvila vektorsko cjepivo u suradnji sa Sveučilištem u Oxfordu. Cjepivo je bilo ključni alat u globalnoj borbi protiv pandemije, posebno u zemljama s niskim i srednjim prihodima zahvaljujući nižim troškovima i lakšim uvjetima skladištenja. Međutim, AstraZeneca se suočila s izazovima u komunikaciji i percepciji javnosti zbog rijetkih, ali ozbiljnih nuspojava. Ove situacije ukazale su na potrebu za jasnom i transparentnom komunikacijom kako bi se održalo povjerenje javnosti.

Pliva, najveća farmaceutska tvrtka u Hrvatskoj, pokazala je otpornost i prilagodljivost tijekom pandemije. Kao članica Teva grupe, Pliva je imala pristup globalnim resursima koji su joj omogućili da održi kontinuitet proizvodnje i opskrbe osnovnim lijekovima. Tvrtka je također ubrzala razvoj i proizvodnju generičkih lijekova, uključujući one koji su se pokazali korisnima u liječenju simptoma COVID-19. Međutim, Pliva se suočila s izazovima u opskrbnim lancima, posebno u ranoj fazi pandemije, što je zahtijevalo brzu prilagodbu i optimizaciju logističkih procesa. Jadran Galenski Laboratorij (JGL) također je pokazao iznimnu otpornost tijekom pandemije. Tvrtka je

brzo prilagodila svoje proizvodne kapacitete kako bi zadovoljila povećanu potražnju za antisepticima i drugim medicinskim proizvodima. JGL je uspješno proširio svoje prisustvo na međunarodnim tržištima, koristeći prilike koje je pandemija stvorila za rast. Ipak, suočili su se s izazovima u opskrbnim lancima i potrebom za brzom prilagodbom regulatornim zahtjevima na različitim tržištima.

Belupo, kao važan igrač na hrvatskom farmaceutskom tržištu, također je imao ključnu ulogu tijekom pandemije. Tvrtka je brzo reagirala na potrebe domaćeg tržišta, osiguravajući stalnu opskrbu ključnim lijekovima i medicinskim proizvodima. Belupo je također proširio svoje istraživačke aktivnosti, usmjeravajući se na razvoj novih proizvoda i terapija. Međutim, suočili su se s izazovima u održavanju proizvodnje i opskrbe usred poremećaja u globalnim opskrbnim lancima.

5. ZAKLJUČAK

Koronavirusi velika su obitelj virusa koji mogu izazvati bolest kod životinja ili ljudi. Najnoviji otkriveni koronavirus uzrokuje koronavirusnu bolest Covid-19. Ovaj novi virus i bolest bili su nepoznati prije izbijanja koje je započelo u Wuhanu u Kini u prosincu 2019. Covid-19 se zove SARS-CoV-2 (sa SARS-om označava „teški akutni respiratorni sindrom“) i kao takav je molekula RNK. SARS-CoV-2 RNA ima protein na svojoj površini (u obliku 'korone') koji se zakači za receptor u ovojnici pluća. Kada se virus veže za receptor, ulazi u stanicu i otima staničnim mehanizmima mogućnosti da naprave svoje kopije. Nakon što se naprave tisuće kopija, ćelija puca i nove virusne čestice mogu napadati druge stanice.

Većina ljudi zaraženih virusom Covid 19 može doživjeti blagu do umjerenu respiratornu bolest i može se oporaviti bez potrebe za posebnim tretmanom. Najbolji način za sprječavanje i usporavanje prijenosa je da ljudi budu dobro informirani o virusu Covid-19, bolesti koju uzrokuje i kako se širi. Virus Covid-19 prvenstveno se širi putem kapljica slin ili iscjetka iz nosa kada zaražena osoba kašlje ili kiše, pa je važno da pacijenti održavaju socijalnu distancu.

Farmaceutska industrija neumorno radi za sigurnost čovječanstva. Stoga je ovaj sektor uvijek imao dobre i rastuće pokazatelje poslovanja te ide naprijed s velikim samopouzdanjem, za proizvodnju raznih farmaceutskih proizvoda kao i aktivnosti istraživanja i razvoja u cilju razvoja lijekova za borbu protiv krize izazvana Covidom 19. Kao takva, farmaceutska industrija poduzima vrlo velike napore kako bi se izbjegle unakrsne kontaminacije kao dio dobre proizvođačke prakse. Imajući na umu ozbiljnost širenja virusa, farmaceutska industrija mora poduzeti mjere opreza te raditi na ulaganju u inovacije lijekova koji će unaprijediti borbu protiv koronavirusa.

Uz standardnu farmaceutsku skrb i odgovornosti, pandemija je farmaceutima postavila brojne izazove, povećavajući njihovu važnost u osiguravanju zdravlja pacijenata. Ljekarne su proširile svoju ulogu u pružanju najbolje moguće skrbi tijekom pandemije COVID-19 dobivanjem zakonodavne potpore. Radnje koje poduzimaju ljekarnici igraju ključnu ulogu u povećanju učinkovitosti zagašenih zdravstvenih sustava. Među novim ovlastima ljekarnika je uvođenje metode socijalnog distanciranja u ljekarnama, unatoč sve većem broju pacijenata, kako bi se ograničilo širenje virusa.

Pacijenti su upućeni kako se zaštititi od infekcije i objašnjena je pravilna uporaba zaštitnih maski.

Uoči pandemije uvedene su nove farmaceutske usluge, a proces je vezan uz koncept e-zdravlja. U nekim zemljama ljekarnici su dobili pravo propisivati lijekove za sebe i svoju najbližu rodbinu, kao i za hitne pacijente da aktivno sudjeluju u programima cijepljenja. Oni upućuju ljude o bolesti, njezinim uzrocima i putovima prijenosa, čime pomažu neutralizirati zbunjenost u općoj zajednici i sprječavaju samoliječenje.

Pandemiju COVID-19 prate mitovi o liječenju i prevenciji koji se brzo šire. Farmaceuti imaju ključnu ulogu u razbijanju tih mitova davanjem pouzdanih informacija javnosti. Ljekarnik ima ulogu osigurati da pacijenti imaju stalan pristup lijekovima, unatoč sve lošijim opskrbnim lancima i nestašicama lijekova. Mora nastojati nabaviti i pohraniti pravu količinu lijekova kako bi osigurao pravovremenu isporuku. Kako bi se osigurala odgovarajuća opskrba lijekovima, posebice u manjim mjestima, ljekarnici mogu organizirati dostavu na kućnu adresu.

U nedostatku specifičnog liječenja za COVID-19, društvu su prijeko potrebne kliničke smjernice i algoritam liječenja. Farmaceuti, liječnici i drugi zdravstveni radnici mogu surađivati na razvoju ovih smjernica. Uz tjelesno zdravlje pacijenata, ljekarnici pružaju i psihičku podršku potrebitima.

Glavni izazovi za farmaceutsku industriju u uvjetima pandemije povezani su s logističkim poteškoćama i kašnjenjima u isporukama. Utjecaj COVID-19 na farmaceutsku industriju može se razmotriti u dva glavna aspekta: pozitivne i negativne posljedice. U tijeku pandemije COVID-19 farmaceutske tvrtke predano rade na razvoju cjepiva, metoda za dijagnosticiranje i liječenje COVID-19 te osiguravanju uvjeta za adekvatno liječenje pacijenata i pristup lijekovima. U svijetu se razvija više od 100 kandidata za cjepiva i provodi se više od 600 kliničkih ispitivanja kako bi se pronašao lijek za COVID-19. Uz pojačan rad koji donosi značajne dobrobiti za društvo u uvjetima pandemije, farmaceutske tvrtke suočavaju se s nizom poteškoća i izazova. Pandemija je pomogla ubrzati digitalnu transformaciju farmaceutske industrije, koja je ključna za poboljšanje skrbi za pacijente, isplativost, veću transparentnost i poboljšane procese proizvodnje i razvoja lijekova.

LITERATURA

Knjige:

1. Hoffman, D. (2022): The Global Pharmaceutical Industry The Demise and the Path to Recovery, Routledge, London, UK.
2. McGuire, J. et. al. (2007). Pharmaceuticals, General Survey, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley, New York, USA.
3. Richmond, L. (2003): The Pharmaceutical Industry: A Guide to Historical Records, Routledge, London, UK.
4. Sneader, W. (2005): Drug Discovery - A History, Wiley, New York
5. Wertheimer, A. (2008): Modern Pharmaceutical Industry: A Primer, Jones & Bartlett Learning, Manchester, UK.

Znanstveni članci:

1. Božić, Lj. (2019): Farmaceutska industrija - sektorske industrije, Ekonomski institut Zagreb, dostupno na https://www.eizg.hr/userdocsimages/publikacije/serijske-publikacije/sektorske-analize/SA_Farmaceutska_2019.pdf, pristupljeno 30.08.2022.
2. Gao Z. et al. (2021): A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19, Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi, Vol. 54, No. 1, str. 12-16.
3. Gebru, a. et a. (2020): Global burden of coronavirus disease 2019 outbreak: Situational analysis and review, Situational analysis and review. Human Antibodies, Vol. 29, No. 2, str. 139-148.
4. Gover, A. et al. (2020): Anti-Asian Hate Crime During the COVID-19 Pandemic: Exploring the Reproduction of Inequality, American Journal of Criminal Justice, Vol. 45, No. 4, str. 647-667
5. Hu B, et. al. (2021): Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19, Nature Reviews, Microbiology, Vol. 19, No. 3, str. 141-154

6. IQVIA (2019): 2019 and Beyond: Outlook and Turning Points, dostupno na <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/2018-and-beyond-outlook-and-turning-points>, pristupljeno 30.08.2022.
7. Jiang S. et. al. (May 2020): A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome, Cellular & Molecular Immunology, Vol. 17, No. 5, str. 554 - 568
8. Li C, et. al. (2020): Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19), Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry, No. 510, str. 35-46.
9. Niazkar H. et al. (2020): The neurological manifestations of COVID-19: a review article, Neurological Sciences, Vol. 41, No. 7, str. 1667-1671.
10. Oran, D. et al. (2021): The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review, Annals of Internal Medicine, Vol. 174, No. 5, 6920-6976.
11. Ostwald, D. et al. (2020): The Global Economic Impact of the Pharmaceutical Industry, dostupno na https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2021/04/WifOR_Global_Economic_Footprint_Study_September_2020.pdf, pristupljeno 30.08.2022.
12. Palić, P. (2021): Farmaceutska industrija – sektorske industrije, Ekonomski institut Zagreb, dostupno na https://www.eizg.hr/userdocsimages/publikacije/serijske-publikacije/sektorske-analize/SA_Farmaceutska_rujan%202021.pdf, pristupljeno 30.08.2022.
13. Roška, V. et. al. (2021): The effect of the COVID-19 pandemic on the Croatian economy, Zbornik Veleučilišta u Rijeci, Vol. 9, No. 1, str. 59-78
14. Saniasiaya J, et. al. (2020): Prevalence and Characteristics of Taste Disorders in Cases of COVID-19: A Meta-analysis of 29,349 Patients, Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Vol. 165, No. 1, str. 33-42.
15. Talic S, et al. (2021): Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis, BMJ, Vol. 5, No. 2, str. 15 - 27
16. Wiersinga, W. et al. (2020): Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review, JAMA, Vol. 32, No. 8, str. 782-793.

Internet izvori:

1. CDC (2022): Clinical Care Considerations, dostupno na https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/clinical-considerations-index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-guidance-management-patients.html, pristupljeno 25.08.2022.
2. CDC (2022): Frequently Asked Questions, dostupno na <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>, pristupljeno 25.08.2022.
3. CDC (2022): Symptoms of COVID-19, dostupno na <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>, pristupljeno 25.08.2022.
4. Charity, E. (2021): The pandemic and the pharmaceutical world, dostupno na <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/140389/the-pandemic-and-the-pharmaceutical-world/>, pristupljeno 30.08.2022.
5. Cleveland Clinic (2022): Coronavirus, COVID-19, dostupno na <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21214-coronavirus-covid-19>, pristupljeno 25.08.2022.
6. Encyclopedia Britannica (2022): Drug discovery and development, dostupno na <https://www.britannica.com/technology/pharmaceutical-industry/Drug-discovery-and-development>, pristupljeno 30.08.2022.
7. Encyclopedia Britannica (2022): Pharmaceutical industry, dostupno na <https://www.britannica.com/technology/pharmaceutical-industry>, pristupljeno 25.08.2022.
8. Hopkins Medicine (2022): What Is Coronavirus?, dostupno na <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus>, pristupljeno 25.08.2022.
9. HALMED (2022): Zakonodavni okvir – proizvodnja i distribucija lijekova, dostupno na <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Nadzor-proizvodnja-i-uvoz/Zakonodavni-okvir-87/Osnovni-pojmovi/>, pristupljeno 25.08.2022.

10. Mayo Clinic (2022): Coronavirus disease 2019 (COVID-19), dostupno na <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/symptoms-causes/syc-20479963>, pristupljeno 25.08.2022.
11. Pharmaceutical Technology (2022): COVID-19 impact on Pharma, dostupno na <https://www.pharmaceutical-technology.com/covid-19-in-pharma/>, pristupljeno 30.08.2022.
12. Torkington, S. (2022): COVID-19: What you need to know about the coronavirus pandemic, dostupno na COVID-19: What you need to know about the coronavirus pandemic, pristupljeno 25.08.2022.
13. Vakil Search (2022): How Many Types Of Pharmaceutical Companies Exist?, dostupno na <https://vakilsearch.com/advice/how-many-types-of-pharmaceutical-companies-exist/>, pristupljeno 30.08.2022.
14. WHO (2022): Coronavirus disease (COVID-19), dostupno na https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1, pristupljeno 25.08.2022.
15. World Health Organization Best Practices for the Naming of New Human Infectious Diseases (PDF) (Report). World Health Organization (WHO). May 2015, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/163636/WHO_HSE_FOS_15.1_eng.pdf, pristupljeno 30.08.2022

POPIS SLIKA

Slika 1. Broj novozaraženih COVID - 19 virusom u svijetu od veljače 2020. do lipnja 2022	14
Slika 2. Otopina antibakterijskog sulfanilamida formulirane u toksičnom otapalu dietilen glikolu kao toksičan lijek.	34
Slika 3. Najbolji podnosioci zahtjeva za patente u farmaceutskom sektoru: prije COVID-19	41
Slika 4. 10 najsnažnijih farmaceutskih subjekata u svijetu u vrijeme pandemije	44
Slika 5. Trendovi zaposlenosti u farmaceutskoj industriji u vrijeme pandemije.....	47
Slika 6. Trendovi ponude u globalnoj farmaceutskoj industriji za vrijeme pandemije	49
Slika 7. Proizvodnja osnovnih farmaceutskih pripravaka 2011. - 2019. godine.....	54

POPIS TABLICA

Tablica 1. Najsnažniji farmaceutski uvoznici i izvoznici u svijetu	25
Tablica 2. 20 najsnažnijih farmaceutskih kompanija u svijetu 2019. godine.....	39
Tablica 3. Glavni pokazatelji hrvatske farmaceutske industrije 2017. - 2019. godine.....	52
Tablica 4. Poslovanje 10 najvećih farmaceutskih tvrtki u Hrvatskoj 2020. godine	56

POPIS GRAFIKONA

Grafikon 1. Dijagram toka proizvodnje farmaceutskog proizvoda 26

SAŽETAK

Pandemije kao što je COVID-19 povezane su s visokim stopama morbiditeta i mortaliteta te negativno utječu na socioekonomski status i sredstva za život zajednica, osobito u zemljama s ograničenim resursima. U tim okruženjima farmaceutski sektor nije bio iznimka, ograničavajući pristup kvalitetnim i troškovno učinkovitim lijekovima za kontrolu bolesti u zemljama s već velikim teretom zaraznih bolesti i slabim zdravstvenim sustavima. Farmaceutska industrija ima ključnu ulogu u pružanju kvalitetnih zdravstvenih usluga posebno tijekom pandemija, kada lanac opskrbe lijekovima može biti preopterećen ili zatvoren zbog raznih razloga.

Uoči pandemije uvedene su nove farmaceutske usluge, a proces je vezan uz koncept e-zdravlja. U nekim zemljama ljekarnici su dobili pravo propisivati lijekove za sebe i svoju najbližu rodbinu, kao i za hitne pacijente da aktivno sudjeluju u programima cijepljenja. Oni upućuju ljude o bolesti, njezinim uzrocima i putovima prijenosa, čime pomažu neutralizirati zbunjenost u općoj zajednici i sprječavaju samoliječenje. Uz pojačan rad koji donosi značajne dobrobiti za društvo u uvjetima pandemije, farmaceutske tvrtke suočavaju se s nizom poteškoća i izazova. Pandemija je pomogla ubrzati digitalnu transformaciju farmaceutske industrije, koja je ključna za poboljšanje skrbi za pacijente, isplativost, veću transparentnost i poboljšane procese proizvodnje i razvoja lijekova.

Ključne riječi: COVID-19 virus, farmaceutska industrija, poslovanje, pandemija

SUMMARY

Pandemics such as COVID-19 are associated with high rates of morbidity and mortality and negatively impact the socioeconomic status and livelihoods, particularly in resource-constrained countries. In these environments, the pharmaceutical sector was no exception, limiting access to quality and cost-effective drugs for disease control in a country with an already high burden of infectious diseases and weak health systems. The pharmaceutical industry has a key role to play in providing quality healthcare services, especially during pandemics, when the drug supply chain can be overwhelmed or shut down for various reasons.

On the eve of the pandemic, new pharmaceutical services were introduced, and the process is related to the concept of e-health. In some countries, pharmacists have been given the right to prescribe medicines for themselves and their closest relatives, as well as for emergency patients to actively participate in vaccination programs. They educate people about the disease, its causes and routes of transmission, thereby helping to neutralize confusion in the general community and prevent self-medication. In addition to increased work that brings significant benefits to society in pandemic conditions, pharmaceutical companies face a number of difficulties and challenges. The pandemic has helped accelerate the digital transformation of the pharmaceutical industry, which is essential for improved patient care, cost-effectiveness, greater transparency and improved drug manufacturing and development processes.

Keywords: COVID-19 virus, pharmaceutical industry, business, pandemic