

GRZEGORZ GRYNKIEWICZ¹, RENATA JACHOWICZ¹, KRZYSZTOF KOPEĆ¹,
ANNA KRAUSE¹, WOJCIECH KUŹMIERKIEWICZ¹, JANINA LULEK¹,
BEATA MACIEJEWSKA¹, RAFAŁ MOSZCZYŃSKI-PETKOWSKI¹, JANUSZ RACHOŃ¹,
PIOTR J. RUDZKI^{1*}

„Strategia Farmaceutyczna dla Europy”: czy synteza substancji czynnych może stać się polską specjalnością?

I. Wstęp

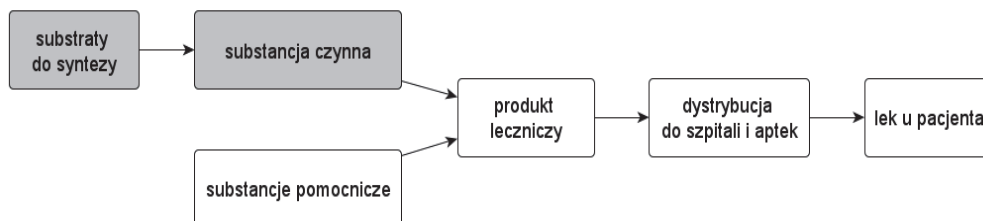
Prawidłowa diagnoza i właściwy wybór farmakoterapii nie poprawią zdrowia pacjenta, jeżeli produkty lecznicze nie będą dostępne w aptece. Pandemia COVID-19 ujawniła społeczeństwu krajów europejskich zagrożenia związane z monopolizacją łańcucha dostaw w sektorze farmaceutycznym, zwłaszcza w odniesieniu do substancji czynnych leków generycznych. Dlatego jednym z działań Komisji Europejskiej było opracowanie *Strategii Farmaceutycznej dla Europy* [1]. Przemysł farmaceutyczny jest jedną z najbardziej rozwojowych branż, stanowi istotny element gospodarek krajów zaawansowanych technologicznie. Tak ważna rola sektora wynika ze znaczenia farmakoterapii w zwalczaniu chorób, z procesów demograficznych (starzenia się społeczeństwa), odporności branży na kryzysy ekonomiczne oraz dużego zaangażowania w badania i rozwój. Pandemia COVID-19 pokazała, jak ważnym elementem bezpieczeństwa narodowego jest przemysł farmaceutyczny.

Komisja ds. Współpracy z Otoczeniem Gospodarczym przy Komitecie Terapii i Nauk o Leku PAN uczestniczyła w konsultacjach społecznych *Strategii Farmaceutycznej dla Europy* [2, 3]. Komisja wyraża zaniepokojenie niemal całkowitym uzależnieniem krajowego przemysłu farmaceutycznego od dostaw substancji czynnych i substratów do ich produkcji z krajów azjatyckich (ryc. 1). W przypadku załamania łańcucha dostaw, czy to z powodów epidemiologicznych, czy politycznych, lokalizacja w Polsce jedynie fabryk leków gotowych nie będzie wystarczająca dla zapewnienia bezpieczeństwa lekowego obywateli. Dlatego konieczna jest współpraca środowiska naukowego z przemysłem farmaceutycznym i chemicznym dla wzmocnienia krajowego sektora wytwarzania substancji czynnych oraz surowców do ich produkcji. Z uwagi na liczbę niezbędnych substancji czynnych, skalę zapotrzebowania krajowego oraz konieczne inwestycje, problem

¹ Komisja ds. Współpracy z Otoczeniem Gospodarczym przy Komitecie Terapii i Nauk o Leku Polskiej Akademii Nauk

* Dr hab. Piotr J. Rudzki (pj.rudzki@wp.pl)

wymaga rozwiązania na szczeblu europejskim. Działania na poziomie krajowym i międzynarodowym powinny zostać zsynchronizowane w celu zwiększenia bezpieczeństwa lekowego. *Strategia Farmaceutyczna dla Europy*[1] jest ważnym drogowskazem w tym zakresie.



Ryc. 1. Uproszczony schemat produkcji leków, szare pola oznaczają uzależnienie od importu z Azji

Opracowanie jest próbą podsumowania obecnej sytuacji i wskazania możliwych kierunków działań. Ale przede wszystkim ma za zadanie uaktywnić środowiska naukowe i zainicjować merytoryczną dyskusję na temat rozwoju syntezy substancji czynnych w Polsce. Z uwagi na obszerny zakres zagadnienia skoncentrowano się na związkach małocząsteczkowych, perspektywie krajowej i powiązaniu syntezy substancji czynnych z dbałością o środowisko naturalne.

II. Sektor farmaceutyczny w Polsce

1. Przemysł farmaceutyczny

Początki polskiego przemysłu farmaceutycznego sięgają XIX w. [4]. Warto wspomnieć wiodące firmy okresu międzywojennego konkurujące skutecznie z zagranicznymi: Laboratorium Chemiczne Magister Klawe (produkujące m.in. szczepionki przeciw tężcowi, cholercze, tyfusowi i ospie) czy Zakłady Chemiczno-Techniczne Ludwik Spiess i Syn. W 1939 r. działało w Polsce około 500 laboratoriów i zakładów, które pokrywały $\frac{3}{4}$ całego krajowego zapotrzebowania na leki. Podczas II wojny światowej farmaceuci zatrudnieni w przemyśle wspierali państwo podziemne, np. Henryk Ludwicki w Motorze syntetyzował piorunian rtęci i przekazywał go Armii Krajowej do produkcji spłonek do granatów [5]. Już po wojnie, w 1948 r., Zakłady Chemiczno-Techniczne Ludwik Spiess i Syn opracowały pierwszą polską penicylinę, co rozpoczęło produkcję antybiotyków [6].

Po II wojnie światowej zakłady farmaceutyczne zostały upaństwowione. W 1961 r. połączono państwowe fabryki w Zjednoczenie Przemysłu Farmaceutycznego „Polfa” ze scentralizowanym zarządzaniem i zapleczem badawczym w postaci Instytutu Farmaceutycznego [7]. W latach 70. spośród krajów socjalistycznych pod względem wielkości produkcji farmaceutycznej Polska zajmowała drugie miejsce po Węgrzech [8].

Po 1989 r. większość przedsiębiorstw sprywatyzowano. Obecnie wśród 30 największych pod względem wartości sprzedaży firm farmaceutycznych w Polsce zdecydowana większość jest własnością korporacji międzynarodowych, a tylko pięć należy do polskich właścicieli. Obecnie do skarbu państwa należą trzy firmy, w tym największa z nich Polfa Tarchomin [9].

Oprócz przedsiębiorstw nastawionych głównie na wytwarzanie produktów leczniczych generycznych, w Polsce rozwijają się firmy prowadzące prace nad lekami innowacyjnymi oraz świadczące usługi badawcze. Spółkami notowanymi na Giełdzie Papierów Wartościowych są m.in. Celon Pharma, Mabion, OncoArendi Therapeutics, Pure Biologics, Ryvu Therapeutics, Selvita, Synektik. W 2020 r. nastąpiła rekordowa dla polskiego sektora farmaceutyczno-biotechnologicznego sprzedaż licencji na rozwijaną cząsteczkę przez OncoArendi za kwotę do 322 mln euro [10]. Ważnymi partnerami przemysłu są też małe i średnie przedsiębiorstwa oferujące specjalistyczne usługi B+R na etapie prac formułacyjnych (np. Laboratorium Generica, Physiolution Polska, Pikralida) czy badań klinicznych (np. BioKinetica, BioResearch Group, CleanScience, MTZ Clinical Research, Scientia Research Institute).

W latach 2010–2015 wartość produktu krajowego brutto (PKB) generowanego przez przemysł farmaceutyczny w Polsce rosła, jednak tempo wzrostu było wolniejsze niż przeciętne w gospodarce. W ciągu pięciu lat doprowadziło to do zmniejszenia udziału sektora z ok. 1% do ok. 0,8% PKB [11]. Gdyby produkty farmaceutyczne pochodziły wyłącznie z importu, budżet państwa utraciłby wpływy podatkowe ok. 4,35 mld zł (dane z 2015 r. [11]). W 2019 r. eksport branży farmaceutycznej i biotechnologii² wyniósł 3,7 mld euro i wzrósł o 11% w stosunku do roku poprzedniego. Był to wzrost eksportu dwukrotnie szybszy od ogółu eksportu Polski [12]. Liczba zatrudnionych w branży w latach 2008–2018 wynosiła 21–24 tys. osób (ok. 1% zatrudnionych w przetwórstwie przemysłowym). Branża pośrednio generuje 100 tys. miejsc pracy [11]. W 2018 r. przeciętne wynagrodzenie w branży farmaceutycznej było o 52% wyższe niż w przetwórstwie przemysłowym.

Produkcja wyrobów farmaceutycznych jest najbardziej innowacyjną branżą w Polsce – wśród wytwórców wyrobów farmaceutycznych jest 52,0% przedsiębiorstw innowacyjnych, więcej niż wśród producentów komputerów, wyrobów elektronicznych i optycznych (51,6%) [13]. Głównym źródłem finansowania działalności innowacyjnej są środki własne (75% w 2018 r.). Przemysł farmaceutyczny jest liderem innowacji produktowych (47%), wyprzedzając produkcję komputerów, wyrobów elektronicznych i optycznych (45%). Innowacje zwiększają dostępność terapii, efektywność stosowania leków i ich

² Zakres definiowany przez Departament Handlu i Współpracy Międzynarodowej Ministerstwa Rozwoju, Pracy i Technologii na potrzeby analiz eksportu branż priorytetowych określonych w Strategii Odpowiedzialnego Rozwoju [22].

bezpieczeństwo przez ograniczenie działań niepożądanych. Innowacje obejmują m.in. nowe składniki leków przyspieszające rozpuszczanie substancji czynnej lub maskujące jej smak, nowe formy podania (np. tabletki do żucia i podpoliczkowe, systemy przezskórne), produkty o przedłużonym uwalnianiu oraz łączące różne substancje lecznicze. Rozwój sektora biotechnologicznego będzie prowadził do wprowadzania na rynek konkurujących cenowo leków biologicznych, co zwiększa ich dostępność (np. przez przejście z programów lekowych do refundacji aptecznej).

Krajowi producenci leków w ramach działalności badawczo-rozwojowej współpracują z polskimi naukowcami. W latach 2016–2018 współpracę prowadziło 36% aktywnych innowacyjnie przedsiębiorstw przemysłowych, które najchętniej kooperowały z krajowymi uczelniami [13].

Dla Polski krajowy przemysł farmaceutyczny ma strategiczne znaczenie [14] – gwarantuje ciągłość dostaw i stałą dostępność leków dla pacjentów w umiarkowanych cenach. Obecnie krajowi producenci dostarczają 50% wszystkich refundowanych dziennych terapii, na które Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wydaje zaledwie 28% budżetu refundacyjnego. Na listach refundacyjnych jest około 1500 leków krajowych producentów, a 137 z nich nie ma w ogóle odpowiedników. Wśród nich są leki ratujące życie, np. adrenalina, dopamina i atropina. Krajowe firmy są też jedynymi wytwórcami leku wchodzącego w skład zestawu przeciwwstrząsowego, niezbędnego w każdym punkcie szczepień. Wytwarzają produkty stosowane podczas sztucznej wentylacji (pod respiratorami), jak np. midazolam, noradrenalina i fentanyl. Są też kluczowymi producentami antybiotyków parenteralnych stosowanych w profilaktyce okołoperacyjnej.

Konkurencją krajowego sektora farmacji i biotechnologii jest przede wszystkim produkcja azjatycka. Te same leki są w Azji wytwarzane taniej, m.in. dzięki skali produkcji czy niższym kosztom pracy. Krajowa polityka refundacyjna opiera się przede wszystkim na kryterium ceny, więc pozycja ekonomiczna firm, dla których rynek polski jest głównym rynkiem zbytu, pogarsza się. Leki niechronione patentem są w Polsce najtańsze w Unii Europejskiej. Średnia cena jednej tabletki leku generycznego i biologicznego równoważnego w Polsce to 0,1 euro, podczas gdy w Austrii czy Włoszech jest to 0,3 euro, a średnia cena w Unii Europejskiej (UE) wynosi 0,18 euro. Leki generyczne są także droższe na Litwie, Łotwie, Węgrzech, Słowacji, Chorwacji, w Bułgarii i w Czechach³. Dlatego wskaźnik rentowności branży maleje w Polsce od 2014 r., a w 2017 r. był niższy niż w przetwórstwie przemysłowym. Ograniczenia rozwoju branży wynikają z relatywnie niskiej i malejącej stopy zysku, czego istotną przyczyną jest presja cenowa Ministerstwa Zdrowia [12]. Skutkuje to spadkiem inwestycji i ograniczeniem rozwoju branży [11]. Rynek farmaceutyczny w Polsce charakteryzuje jeden z najniższych w UE

³ Średnie ceny wybranych grup leków w państwach UE, IQVIA 2020.

poziomów refundacji wydatków na leki ponoszonych przez pacjentów [15] oraz jeden z najwyższych w UE udziałów leków generycznych w wartości sprzedaży [16].

Kluczowe problemy:

- uzależnienie krajowego przemysłu od dostaw substancji czynnych i substratów z importu, głównie z krajów azjatyckich, ograniczające bezpieczeństwo lekowe obywateli
- presja cenowa Ministerstwa Zdrowia skutkująca ograniczeniem rozwoju branży

2. Ośrodki akademickie i instytuty badawcze

Wsparciem dla sektora farmaceutycznego są lub mogą być następujące jednostki naukowe:

- wydziały chemiczne i farmaceutyczne uczelni akademickich;
- Narodowy Instytut Leków oraz inne instytuty badawcze nadzorowane przez ministra zdrowia;
- instytuty naukowe PAN specjalizujące się w badaniach chemicznych, biologicznych i medycznych;
- instytuty Sieci Badawczej Łukasiewicz, w szczególności Instytut Chemii Przemysłowej im. Prof. I. Mościckiego w Warszawie, który wchłonął w 2020 r. Instytut Farmaceutyczny.

Główną rolą wydziałów farmaceutycznych jest kształcenie specjalistów, także na potrzeby przemysłu. Studia podyplomowe na kierunku farmacja przemysłowa prowadzone są przez Gdański Uniwersytet Medyczny, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* i Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu. Na wybranych wydziałach prowadzone są też podyplomowe studia uzupełniające dla osób wykwalifikowanych. Sektor farmaceutyczny zatrudnia także pokaźną liczbę absolwentów wydziałów chemicznych i wydziałów technologii chemicznej. Kształcenie w zakresie chemii odbywa się na uniwersytetach i politechnikach – łącznie na 30 uczelniach.

Pozytywnym bodźcem dla kształcenia studentów i rozwoju uczelni byłoby zwiększenie liczebności kadry akademickiej z doświadczeniem w pracy i we współpracy z przemysłem. Takie rozwiązania są skutecznie wdrożone m.in. w USA i Finlandii. Brakuje w Polsce programu kształcenia dedykowanego prowadzeniu syntez substancji czynnych. Wśród pozytywnych zmian są nowe inicjatywy kształcenia ukierunkowanego na współpracę z przemysłem, m.in.:

- kierunek przemysł farmaceutyczny i kosmetyczny prowadzony od 2017 r. przez Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego we współpracy z Zakładami Farmaceutycznymi Polpharma S.A.
- międzywydziałowy kierunek inżynieria farmaceutyczna prowadzony od 2018 r. przez Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkow-

skiego w Poznaniu wspólnie z Wydziałem Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej.

- studia drugiego stopnia *Drug Discovery and Development* w *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Niewykorzystany potencjał tkwi w instytutach naukowych PAN, Sieci Badawczej Łukasiewicz oraz instytutach nadzorowanych przez Ministerstwo Zdrowia. Wśród nich są placówki badawcze i zespoły cieszące się międzynarodową renomą, posiadające doświadczenie wdrożeniowe i związane z ochroną praw własności intelektualnej. Jednak tematyka badań prowadzonych w instytutach jest rozproszona i niewystarczająco ukierunkowana na wdrożenia, a środowisko naukowe z różnych typów jednostek nie jest zintegrowane. Z perspektywy jednostek naukowych współpraca z przemysłem jest bardziej wymagająca od realizacji grantów, a jednocześnie może być mniej korzystna ekonomicznie, zwłaszcza w przypadku niepowodzenia badań. Także system oceny pracowników naukowych nie promuje współpracy z przemysłem. Budowanie trwałej relacji pomiędzy jednostkami naukowymi a firmami farmaceutycznymi utrudnia obustronny brak zaufania. Występują też bardziej prozaiczne problemy, jak opieszałość w realizacji prac badawczych wynikająca z rozbudowanej administracji i awersji do ryzyka.

Nadzieję na zmianę tej sytuacji dają nowe inwestycje, np. realizowane w konsorcjum z firmami farmaceutycznymi Centrum Innowacyjnej Technologii Farmaceutycznej (CITF) Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, współfinansowane przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego [17]. W ramach projektów europejskich rozwija się też międzynarodowa i międzysektorowa współpraca związana m.in. z syntezą substancji czynnych, np. projekt ORBIS (H2020-MSCA-RISE) [18] czy DECIDE [19] (FP7-PEOPLE-2012-ITN) w 7. Programie Ramowym UE.

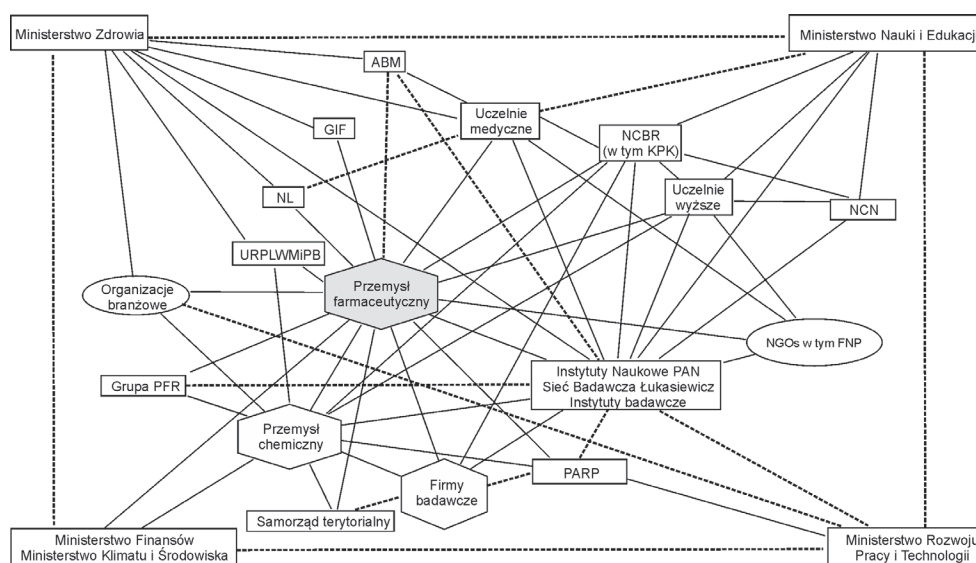
Kluczowe problemy:

- Niewystarczająca liczebność kadry naukowej z doświadczeniem w pracy i we współpracy z przemysłem
- Niewystarczające ukierunkowanie kształcenia na potrzeby przemysłu
- Niewystarczające ukierunkowanie badań na potrzeby wdrożeń oraz system oceny pracowników niepromujący współpracy z przemysłem

3. Otoczenie administracyjne

Farmacja jest sektorem silnie regulowanym, zarówno na poziomie krajowym, jak i unijnym. Kluczowymi krajowymi instytucjami dla branży są Ministerstwo Zdrowia oraz podlegający ministerstwu: Główny Inspektor Farmaceutyczny oraz Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dla obszaru badań i rozwoju ważną rolę pełni Ministerstwo Edukacji i Nauki oraz podlegające mu Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR). Wsparcie B+R leży też w kompe-

tencjach Ministerstwa Rozwoju, Pracy i Technologii oraz podlegającej mu Polskiej Agencji Rozwoju Przedsiębiorczości. Także samorządy terytorialne angażują się w tworzenie warunków sprzyjających innowacyjności. Na przemysł farmaceutyczny mają też wpływ decyzje zapadające w Ministerstwie Finansów. Sieć powiązań między administracją, instytucjami naukowymi, firmami badawczymi, organizacjami branżowymi a przemysłem farmaceutycznym i chemicznym przedstawiono na ryc. 2.



Ryc. 2. Schemat sieci powiązań między administracją (prostokąt), instytucjami naukowymi (prostokąt), firmami badawczymi (elipsa), organizacjami branżowymi (elipsa), a przemysłem farmaceutycznym i chemicznym (sześciokąt). Linie ciągłe obrazują silne powiązania, linie przerywane – słabsze. ABM – Agencja Badań Medycznych, FNP – Fundacja na rzecz Nauki Polskiej, GIF – Główny Inspektor Farmaceutyczny, KPK – Krajowy Punkt Kontaktowy, NCBR – Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, NCN – Narodowe Centrum Nauki, NGOs – organizacje pozarządowe (non-government organisations), NIL – Narodowy Instytut Leków, PARP – Polska Agencja Rozwoju Przedsiębiorczości, PFR – Polski Fundusz Rozwoju, URPLWMIpB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Wyrobów Biobójczych

Dokumentem rządowym deklarującym wzmocnienie sektora farmaceutycznego zlokalizowanego w Polsce jest opracowana przez Ministerstwo Zdrowia *Polityka Lekowa Państwa 2018–2022* [20]. Ważnym dla administracji dokumentem określającym kierunki publicznego wsparcia prac badawczo-rozwojowych są Krajowe Inteligentne Specjalizacje (KIS). Spośród nich dla obszaru farmacji dedykowane są „Zdrowe społeczeństwo” (KIS 1) oraz „Biotechnologiczne i chemiczne procesy” (KIS 3), podczas gdy punkt „Gospodarka o obiegu zamkniętym” (KIS 7) warunkuje zakres możliwych rozwiązań technicznych dla KIS 3 i KIS 1 [21]. Do produkcji leków odnosi się też *Strategia na rzecz Odpowiedzialnego Rozwoju* [22], m.in. wskazując Refundacyjny Tryb Rozwojowy

jako projekt strategiczny. Niestety premiowanie podmiotów odpowiedzialnych inwestujących w prace badawczo-rozwojowe nad wytwarzaniem leków na terenie Polski do dziś nie zostało zrealizowane.

Ważne działania i inicjatywy są podejmowane na poziomie lokalnym. Przykładowo, region Mazowsze – deklarujący swoją specjalizację w dziedzinie przemysłu chemicznego – uczestniczył w projekcie S3Chem (program Interreg Europa 2014–2020), którego celem była poprawa wdrażania regionalnych strategii innowacji w sektorze chemicznym i sektorach powiązanych.

Nową instytucją jest powstała w 2019 Agencja Badań Medycznych. Do jej zadań należą m.in.: dofinansowywanie badań naukowych i prac rozwojowych w dziedzinie nauk medycznych oraz wspieranie rozwoju badań klinicznych w Polsce, w tym badań niekomercyjnych.

4. Organizacje branżowe

Organizacje branżowe związane z farmacją są w Polsce rozproszone, reprezentują wąskie grupy interesu. Wybrane podmioty związane z sektorem to:

- Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne,
- Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”,
- Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych (POLFARMED),
- Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego – Krajowi Producenci Leków (PZPPF),
- Polski Związek Producentów Leków Bez Recepty (PASMI),
- Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych (INFARMA).

W sektorze chemicznym ważną rolę odgrywają Polskie Towarzystwo Chemiczne oraz Polska Izba Przemysłu Chemicznego. W obszarze badań klinicznych działają Stowarzyszenie na rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych GCPpl oraz Polski Związek Pracodawców Firm Prowadzących Badania Kliniczne na Zlecenie POLCRO. W obszarze zdrowia działa w Polsce ponad 5 tys. organizacji, z czego ok. 1 tys. to podmioty działające na rzecz pacjentów, np. Federacja Polskich Pacjentów. Wśród organizacji pozarządowych ważną rolę pełni Fundacja na rzecz Nauki Polskiej, która jest największym w Polsce pozabudżetowym źródłem finansowania nauki. Od 20 lat towarzyszy jej w mniejszej skali wspierająca badania wdrożeniowe Naukowa Fundacja Polpharmy.

III. Strategia Farmaceutyczna dla Europy i dokumenty powiązane

5. Strategia Farmaceutyczna dla Europy

Sytuacja unijnego sektora farmaceutycznego i sektora ochrony zdrowia ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia pacjentom bezpieczeństwa zdrowotnego. Pandemia

COVID-19 spowodowała, że dostępność bezpiecznych i cenowo przystępnych leków oraz stabilność finansowa systemów opieki zdrowotnej krajów UE nabrały dodatkowego znaczenia. Globalne łańcuchy dostaw nie sprawdziły się, a wybuch epidemii w Azji skutkowało brakami leków i znacznym wzrostem ich cen. Dlatego od czerwca 2020 roku trwały intensywne prace Komisji Europejskiej zakończone 25 listopada 2020 r. przyjęciem *Strategii Farmaceutycznej dla Europy* (ang. *Pharmaceutical Strategy for Europe*). Strategia ma cztery główne cele [1]:

- zapewnienie pacjentom dostępu do przystępnych cenowo leków oraz zaspokojenie aktualnych potrzeb medycznych (np. oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe, nowotwory, choroby rzadkie),
- wspieranie konkurencyjności, innowacyjności i zrównoważonego charakteru przemysłu farmaceutycznego UE oraz sprzyjanie opracowywaniu bezpiecznych, skutecznych i bardziej przyjaznych dla środowiska leków wysokiej jakości,
- poprawę przygotowania na sytuacje kryzysowe i zagwarantowanie dostaw,
- zapewnienie silnej pozycji UE na arenie międzynarodowej poprzez promowanie wysokich standardów jakości, skuteczności i bezpieczeństwa.

Komisja planuje m.in. zmiany sposobu wykorzystania środków z budżetu UE, w tym powiązaniu ich ze *Strategią Przemysłową dla Europy* [23], z programem *Europejski Zielony Ład* [24] oraz z unijnym Funduszem Odbudowy. Zaplanowano także działania legislacyjne [25], z których najistotniejsze to:

- przegląd prawodawstwa farmaceutycznego, jego dostosowanie do przyszłych wyzwań i sprzyjania innowacjom;
- wniosek dotyczący utworzenia unijnego urzędu ds. reagowania kryzysowego w sytuacjach zagrożenia zdrowia;
- przegląd rozporządzeń w sprawie leków dla dzieci i leków na choroby rzadkie;
- dialog z podmiotami z branży farmaceutycznej i organami publicznymi w celu określenia słabych punktów w globalnym łańcuchu dostaw leków krytycznych oraz wzmocnienia bezpieczeństwa dostaw w UE;
- współpraca między organami krajowymi w zakresie polityki ustalania cen, płatności i zamówień publicznych w celu poprawy przystępności cenowej, efektywności kosztowej leków i stabilności systemu opieki zdrowotnej;
- stworzenie infrastruktury cyfrowej, w tym wniosek dotyczący europejskiej przestrzeni danych dotyczących zdrowia;
- wspieranie badań naukowych i innowacji, zwłaszcza za pośrednictwem programów Horyzont Europa i EU4Health;
- promowanie innowacyjnego podejścia do działalności badawczo-rozwojowej oraz zamówień publicznych na środki przeciwdrobnoustrojowe i ich alternatywy oraz środki mające na celu ograniczenie i optymalizację ich stosowania.

Kluczowe wyzwania dotyczące syntezy substancji czynnych:

- zapewnienie pacjentom dostępu do przystępnych cenowo leków, gdy produkcja substancji czynnych w UE jest droższa niż w Azji
- zagwarantowanie bezpieczeństwa dostaw, gdy w Azji wytwarzane jest 80% surowców do produkcji substancji czynnych do wytwarzania generycznych produktów leczniczych
- dostosowanie prawodawstwa farmaceutycznego umożliwiające wytwórcom leków gotowych na szybką zmianę dostawcy substancji czynnych
- bardziej zrównoważona i ekologiczna produkcja leków

6. Europejski Zielony Ład i „zielona chemia”

Europejski Zielony Ład (ang. *Green Deal*) [24] wyznacza długoterminowy cel UE – osiągnięcie neutralności klimatycznej do 2050 roku. Dokument ten wprowadza nowy model gospodarczy, polityki sektorowe i systemy ich finansowania. Głównym celem zmian jest przejście do gospodarki o obiegu zamkniętym, powstrzymanie zmian klimatycznych i utraty różnorodności biologicznej. Europejski Zielony Ład dotyczy całej gospodarki, a realizacja jego celów wymaga ogromnych inwestycji, tylko w zakresie klimatu i energii szacowanych na 260 mld euro rocznie. Konieczna jest więc radykalna zmiana struktury przemysłu chemicznego i farmaceutycznego, a reaktywacja wytwarzania substancji aktywnych leków musi być przedmiotem planowania strategicznego na poziomie UE.

Szybkie tempo wyczerpywania zasobów kopalnych do celów energetycznych oraz jako surowców w przemyśle chemicznym wydatnie zaważyło na strategiach rozwoju przemysłu w kierunku zrównoważonej ekonomii, opartej na odnawialnych źródłach energii [26–29]. Wśród postulowanych zmian jest modernizacja przemysłu chemicznego. Wśród inicjatorów ruchu „zielonej chemii” (*green chemistry*), zapoczątkowanego przed trzema dekadami, przyjęto zwięzłe określenie jego celów jako: *the design, development and implementation of chemical processes and products to reduce or eliminate substances hazardous to human health and the environment* [30, 31]. W popularnej formie zasady zielonej chemii przedstawia się zwykle w 12 punktach [31]. Postulat ten został przyjęty przez polskie środowisko chemiczne jako podstawa racjonalizacji badań o charakterze rozwojowym i wdrożeniowym, pojawiły się też nowe kierunki badań akademickich, inspirowane ideologią „zielonej chemii” [31–34].

Rozbudowa przemysłu syntez substancji aktywnych leków w UE i w Polsce nie może polegać na uruchomieniu archiwalnych, dwudziestowiecznych technologii. Bazowały one na nieodnawialnych surowcach petrochemicznych oraz katalizatorach i rozpuszczalnikach uznanych obecnie za niezgodne z kryteriami jakości produktów farmaceutycznych. Syntezy leków generycznych można reaktywować wyłącznie w pełnej zgodności z obowiązującymi zasadami prawa farmaceutycznego. Także regulacje odnoszące się do półproduktów farmaceutycznych wytwarzanych w przemyśle chemicznym stały się bardzo restrykcyjne. Tradycyjny przemysł farmaceutyczny wytwarza od 25 do 100 kg

odpadów na jeden kilogram substancji aktywnej leku. W przemyśle chemicznym wskaźnik ten nie przekracza 10, a w przetwórstwie petrochemicznym jest na poziomie 0,1 [31]. Wysokoodpadowa produkcja jest obecnie nieakceptowalna, więc ponowne uruchomienie produkcji substancji aktywnych wymaga radykalnie nowych technologii, nawet przy założeniu zachowania schematu uprzednio wykorzystywanej reakcji chemicznej.

Potencjał innowacji polskiego naukowego środowiska chemicznego jest słabo wykorzystywany w projektach strategicznych, wymagających konsolidacji i koordynacji działań. Mamy w Polsce wiele zespołów aktywnych w badaniach ukierunkowanych na zastosowania „zielonej chemii”. Wykorzystanie dostępnych zasobów wiedzy i innowacji „zielonej chemii” dla wzmocnienia sektora wytwórczości farmaceutycznej wymaga działań skoordynowanych. Modernizacja przemysłu chemicznego i farmaceutycznego powinna korzystać z narzędzi bioinformatycznych i chemoinformatycznych oraz metod sztucznej inteligencji. Szczególnie pomocne w programie rewitalizacji syntez farmaceutycznych powinny okazać się opracowane przez polskich uczonych programy i systemy wspomaganie syntez organicznych (Chematica, Synthia), których licencje zakupiły firmy farmaceutyczne ze światowej czołówki [35, 36].

Kluczowe wyzwania dotyczące syntezy substancji czynnych:

- opracowanie nowych niskoodpadowych technologii syntez substancji czynnych bazujących na zielonej chemii
- integracja potencjału polskiego środowiska chemicznego
- odejście od uzależnienia polskiego przemysłu chemicznego od surowców petrochemicznych

7. Strategia Przemysłowa dla Europy

Filarami tej strategii [23] są:

- transformacja ekologiczna (*Europejski Zielony Ład* [24], Europa jako pierwszy kontynent neutralny klimatycznie do 2050 r., gospodarka o obiegu zamkniętym),
- konkurencyjność na skalę światową (wykorzystanie przez UE wpływu, integracji oraz wielkości jednolitego rynku celem zyskania liczącej się pozycji na świecie i wyznaczania globalnych standardów),
- transformacja cyfrowa (umożliwienie podmiotom gospodarczym bardziej proaktywnego podejścia, nowe umiejętności pracowników oraz wspieranie dekarbonizacji gospodarki).

Skuteczność wdrażanej strategii będzie możliwa do osiągnięcia przy połączeniu sił przedsiębiorstw z różnych sektorów przemysłu, państw członkowskich, regionów oraz instytucji UE. Strategia uwzględni zróżnicowanie obecnego przemysłu europejskiego pod względem wielkości, ryzyka i potrzeb. W Europie jest ponad 25 mln MŚP, które wytwarzają 50% europejskiego PKB i zapewniają 2 na 3 miejsca pracy. Europa ma być

najbardziej atrakcyjnym miejscem do zakładania małych przedsiębiorstw (m.in. *start-up* i *scale-up*), pozwalającym na ich wzrost i zwiększanie skali działania na jednolitym rynku.

Kluczowe wyzwania dotyczące syntezy substancji czynnych:

konkurencyjność na skalę światową przy jednoczesnej transformacji ekologicznej
stworzenie warunków do rozwoju innowacyjnych MŚP przy wysokim opodatkowaniu kosztów pracy

IV. Czy synteza substancji czynnych może stać się polską specjalnością?**8. Stan obecny**

Globalny rynek substancji czynnych jest rynkiem bardzo rozproszonym, trzynastu największych producentów posiada łącznie tylko kilka procent rynku. Na każdym kontynencie oprócz Ameryki Północnej dominują małe przedsiębiorstwa. Takie rozproszenie jest szansą na rozwój dotychczasowych producentów oraz na wejście na rynek nowych podmiotów. Oddzielnej analizy, przekraczającej ramy opracowania, wymaga rynek substancji czynnych w Polsce. Konieczne jest zidentyfikowanie podmiotów wytwarzających substancje czynne (a nie tylko posiadaczy rejestrów), ustalenie liczby wytwarzanych substancji i skali ich produkcji, a także zdefiniowanie niezbędnych do produkcji substratów importowanych spoza UE. Nawet bez szczegółowej analizy można wskazać kluczowe firmy:

- producentów syntetycznych substancji czynnych wytwarzających też leki gotowe:
 - Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.
 - Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” S.A.
 - ICN Polfa Rzeszów S.A.
- producentów syntetycznych substancji czynnych:
 - Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej im. Prof. Ignacego Mościckiego (substancje produkowane przez dawny Instytut Farmaceutyczny).

Duża liczba substancji czynnych leków i różnorodność ich budowy chemicznej oraz konieczność opłacalności przedsięwzięcia powoduje brak możliwości syntezy wszystkich substancji w jednym kraju Wspólnoty. Problem braku dostępności leków generycznych, wynikający m.in. z braku substancji czynnych, jest od dawna odczuwalny w całej UE. Powodem jest monopolizacja łańcucha dostaw przez kraje azjatyckie, a dla wybranych substancji nawet przez pojedynczych wytwórców. Utworzenie skoordynowanej sieci wytwórców substancji czynnych w Europie zwiększy bezpieczeństwo wszystkich krajów UE. Dlatego, konieczne jest międzynarodowe porozumienie w sprawie wzmocnienia europejskiego sektora wytwarzania substancji czynnych. Zagadnieniami krytycznymi są: wybór kluczowych substancji czynnych, określenie docelowej skali produkcji oraz lokalizacji miejsc wytwarzania.

Sytuacja w zakresie produkcji substancji czynnych w Europie jest dynamiczna, a *Strategia Farmaceutyczna dla Europy* [1] będzie istotnym bodźcem rozwoju sektora. Włochy planują wykorzystać 1,4 mld euro z krajowego programu odbudowy na wsparcie przemysłu farmaceutycznego. Francuska Sanofi powołuje nową spółkę o nazwie EUROAPI, która ma produkować 200 substancji czynnych i do 2022 r. osiągać przychody 1 mld euro. Dlatego zaprezentowana w tabeli 1 analiza SWOT może ulec szybkiej dezaktualizacji.

Tabela 1. Analiza SWOT dla wytwarzania substancji czynnych w Polsce

Mocne strony	Słabe strony
<ul style="list-style-type: none"> • dotychczasowe doświadczenie w syntezie i sprzedaży substancji czynnych • dostępność kadry naukowej pozwalająca na opracowanie innowacyjnych technologii syntezy uwzględniających zasady zielonej chemii • rozwinięty eksport produktów leczniczych gotowych, rozbudowana sieć kontaktów handlowych 	<ul style="list-style-type: none"> • brak możliwości konkurencji cenowej z wytwórcami z krajów azjatyckich związany z efektem skali, kosztami pracy i zasadami ochrony środowiska • niewystarczająca dostępność technologów doświadczonych w przemysłowej syntezie farmaceutycznej • niewielkie portfolio syntetyzowanych w kraju substratów (półproduktów) do syntezy substancji czynnych • niewielka liczba podmiotów zdolnych do wykonania syntezy w warunkach Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) • wysokie ceny energii w Polsce • niepewność legislacyjna [12]
Szanse	Zagrożenia
<ul style="list-style-type: none"> • problem uzależnienia od importu substancji czynnych dostrzeżony przez instytucje UE i rząd RP • dostępność funduszy europejskich (strukturalnych i funduszu odbudowy) umożliwiająca ustanowienie krajowych programów inwestycyjnych, badawczo-rozwojowych oraz kształcenia akademickiego w zakresie nowoczesnej syntezy substancji czynnych • rozwinięte moce produkcyjne dla wyrobów gotowych – potencjalne grono stałych nabywców substancji czynnych współpraca z krajami stowarzyszonymi z UE (np. Ukrainą) w zakresie syntezy zaawansowanych półproduktów • rosnący popyt na leki w wyniku zmian demograficznych i wzrostu zamożności społeczeństwa [12] 	<ul style="list-style-type: none"> • brak zachęt administracyjnych do wytwarzania produktów leczniczych zawierających substancję czynną syntetyzowaną w Polsce • nadmierna presja administracyjna na obniżanie cen leków [12] • opieszałość w działaniach w stosunku do innych krajów UE • brak spójności pomiędzy deklarowaną polityką naukową a podejmowanymi decyzjami (np. brak powiązania awansu naukowego z osiągnięciami we współpracy z przemysłem) • trwała emigracja kadry naukowej [12]

9. Stan docelowy – wizja budowy systemu

Postulujemy budowę systemu wspierającego rozwój syntezy substancji czynnych w Polsce, ponieważ działania punktowe polegające jedynie na inwestycjach w infrastrukturę i prace badawczo-rozwojowe nie są wystarczające. Budowa systemu wymaga współpracy wszystkich interesariuszy i zbilansowania perspektywy krajowej, europejskiej i globalnej. Warunkami koniecznymi są:

- opracowanie krajowej strategii rozwoju produkcji substancji farmaceutycznych [37] i konsekwentna jej realizacja,
- zainteresowanie przemysłu chemicznego wytwarzaniem substratów do produkcji substancji czynnych,
- mobilizacja środowiska naukowego,
- równe traktowanie podmiotów prywatnych i państwowych.

Działania ukierunkowane na budowę systemu powinny obejmować m.in.:

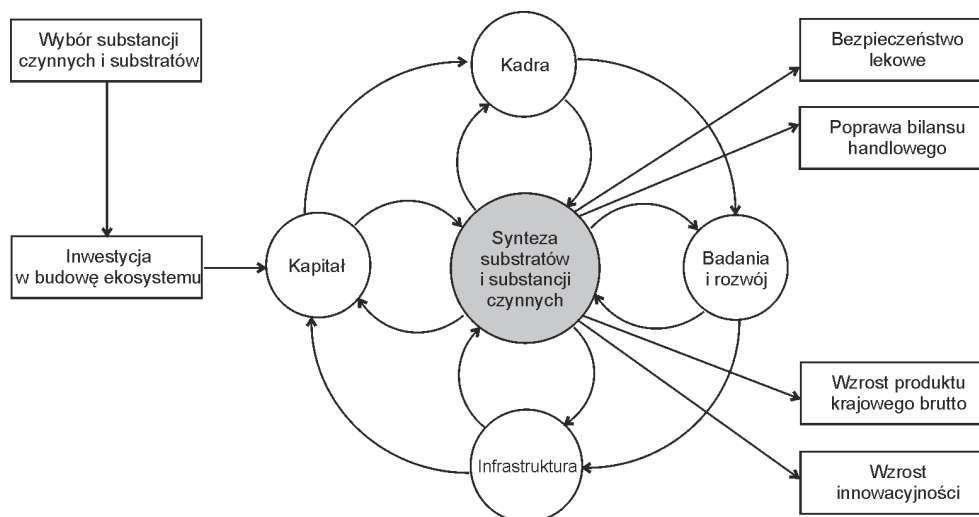
- 1) szerokie konsultacje społeczne (z wiodącą rolą krajowego przemysłu) dotyczące długoterminowej strategii budowy systemu, w tym zmian legislacyjnych i programów wsparcia branży;
- 2) określenia substancji do wdrożenia syntezy w Polsce we współpracy z innymi krajami UE,
- 3) ukierunkowanie programu rozwoju syntezy substancji czynnych na wytwarzanie substancji czynnych dla leków generycznych (w celu zapewnienia bezpieczeństwa lekowego),
- 4) wypracowanie i wdrożenie automatycznych (pozbawionych uznaniowości) mechanizmów kompensujących wytwórcom produktów leczniczych wyższe koszty substancji czynnej kupowanej w Polsce i w Europie w stosunku do kosztów substancji produkowanych w Azji;
- 5) branżowe programy współfinansujące inwestycje w infrastrukturę (dla przedsiębiorców) oraz prace badawczo-rozwojowe w zakresie syntezy i opracowania produktów leczniczych (dla konsorcjów przemysłowo-naukowych) lub dodatkowe preferencje dla syntezy substancji czynnych w konkursach otwartych;
- 6) wprowadzenie szybkiej ścieżki zmian w dokumentacji rejestracyjnej produktów leczniczych w zakresie dodawania krajowych i europejskich wytwórców substancji czynnych;
- 7) dostosowanie programu rozwoju syntezy substancji czynnych do specyfiki:
 - dużych, średnich i małych przedsiębiorstw oraz równe traktowanie firm prywatnych i spółek skarbu państwa;
 - substancji czynnych wytwarzanych na drodze syntezy chemicznej i metodami biotechnologicznymi;

- 8) włączenia spółek skarbu państwa z branży chemicznej w produkcję substratów do syntezy substancji czynnych przy równoczesnym ograniczeniu zależności surowcowej krajowej chemii od importu ropy naftowej i gazu ziemnego;
- 9) nowe programy kształcenia na uczelniach medycznych (w tym studia podyplomowe) łączące elementy nauk farmaceutycznych i inżynierskich;
- 10) doktoraty wdrożeniowe dedykowane opracowaniu nowych technologii syntezy substancji leczniczych zgodnie z zasadami zielonej chemii;
- 11) wsparcie dla tworzenia regionalnych klastrów farmaceutyczno-chemicznych.

Powyższe kroki nie wyczerpują listy potrzebnych działań i nie gwarantują automatycznie sukcesu. Konieczne jest szybkie uruchomienie budowy systemu i długoterminowa konsekwencja w jej realizacji. Stworzenie systemu (ryc. 3) wymaga początkowej inwestycji, która przy właściwym wykorzystaniu pozwoli nie tylko na poprawę bezpieczeństwa lekowego, ale także na:

- zwrot zainwestowanego kapitału,
- rozwój kapitału ludzkiego i edukacji,
- poprawę bilansu handlowego kraju,
- modernizację gospodarki w kierunku przyjaznym dla środowiska,
- zwiększenie innowacyjności.

W realizacji strategii rozwoju syntezy substancji czynnych należy wykorzystać środki europejskie, np. z Krajowego Programu Odbudowy oraz funduszy strukturalnych UE.



Ryc. 3. Schemat systemu wytwarzania substancji czynnych

Postulowane działania na rzecz europejskiego bezpieczeństwa lekowego poprzez rozbudowę sektora syntez farmaceutycznych mają charakter apelu o charakterze społeczno-kulturowym zgodnym z ideologią zrównoważonego rozwoju. Wskazujemy konieczność organizacyjnej zmiany sektorowej w obszarze najnowszych technologii, zwłaszcza na styku ze źródłami surowców i półproduktów (substratów), których dostawcą jest przemysł chemiczny. Pożądany efekt synergii tych dwóch strategicznych sektorów, charakterystyczny dla państw zaawansowanych technologicznie, w Polsce nie występuje. Lokalny przemysł chemiczny w części technologii syntez organicznych jest całkowicie uzależniony: energetycznie od węgla, a materiałowo od surowców petrochemicznych.

Rozwój syntez farmaceutycznych w Polsce powinien mieć miejsce w określonym kontekście ekonomicznym i traktatowym UE, nawiązującym do porozumienia paryskiego i późniejszych postanowień. Rozwój ten jest nadzieją na zmianę anachronicznej zależności surowcowej polskiej chemii od importu ropy naftowej i gazu ziemnego i zwrócenie uwagi na niewykorzystane zasoby biomasy lignocelulozowej jako surowca do platformowych materiałów chemicznych, takich jak: pochodne furanu, alkiloketony, alkilodiole, kwasy dikarboksylowe, keto i hydroksykwas, laktony etc.

Ograniczeniami opracowania są przede wszystkim: brak dostępnych danych dotyczących produkcji substancji czynnych w Polsce oraz dynamicznie zmiany globalnego rynku substancji czynnych, wywołane pandemią Covid-19. Jednak nie powinny one być uzasadnieniem dla zaniechania działań na poziomie krajowym. Kolejna szansa na wzmocnienie krajowego sektora produkcji substancji czynnych może się szybko nie pojawić.

Tematem pokrewnym do stworzenia systemu produkcji substancji czynnych w Polsce jest wypracowanie mechanizmów reagowania na sytuacje kryzysowe w dostawach substancji czynnych i/lub substratów do Europy. To problem wyraziście zarysowany w momencie wstrzymania eksportu hydroksychlorochiny przez Indie podczas zwiększonego zapotrzebowania, wywołanego pandemią COVID-19. Z uwagi na ograniczenia rejestracyjne szybka zmiana dostawcy substancji czynnej jest bardzo utrudniona. Kolejnymi zagadnieniami wartym głębszej analizy są wpływ uzależnienia od importu substancji czynnych na politykę zagraniczną oraz na obronność.

Podsumowanie

Warunkiem rozwoju krajowego przemysłu farmaceutycznego jest spójna i wielopłaszczyznowa polityka rządu, wypracowana w dialogu z przedsiębiorcami i środowiskiem naukowym. Racjonalna polityka cenowa powinna umożliwiać firmom nowe inwestycje. Przemysł farmaceutyczny podlega silnym regulacjom zarówno krajowym, jak i unijnym. Szczególnie istotne jest więc, by instytucje podejmujące kluczowe dla branży decyzje – Ministerstwo Zdrowia i jego organy, Ministerstwo Rozwoju, Pracy i Techno-

logii, Ministerstwo Edukacji i Nauki, a także Ministerstwa Finansów, Obrony Narodowej oraz Spraw Zagranicznych – posługiwały się „wspólnym kompasem”, który powinna stanowić przyjęta i realizowana przez rząd strategia rozwoju sektora. Bardzo cieszy powołanie Zespołu do spraw aktywnych substancji farmaceutycznych przez Ministra Rozwoju, Pracy i Technologii [38], który może być forum wypracowania wspólnej strategii działania przez wszystkich interesariuszy.

Nadzieję na powodzenie działań dają dotychczasowe krajowe sukcesy we współpracy nauki z biznesem, prowadzące do znaczącego obniżenia końcowej ceny leku gotowego. Jako spektakularny przykład można przytoczyć innowacyjne technologie substancji aktywnych z grupy hydroksybisfosfonianów (stosowanych w leczeniu osteoporozy), będące efektem współpracy Politechniki Gdańskiej i firmy Polpharma S.A. Ich wdrożenie pozwoliło Polpharmie zwiększyć efektywność procesów wytwarzania, podnieść konkurencyjność produkowanych substancji i zminimalizować wpływ produkcji na środowisko. Dzisiaj Polpharma S.A. jest światowym liderem w produkcji ryzendronianu sodu [39].

Intencją opracowania jest zainicjowanie szerokiej dyskusji na temat rozwoju syntezy substancji czynnych w Polsce. Doświadczenia związane z pandemią COVID-19, *Strategia Farmaceutyczna dla Europy* [1], w powiązaniu z Krajowym Programem Odbudowy, funduszami europejskimi oraz programem Horyzont Europa dają szansę na długofalowe działania. W dobie globalizacji i ze względu na rozwój farmakoterapii trudno sobie wyobrazić, żeby produkcja leków w Polsce pokrywała zdecydowaną większość krajowego zapotrzebowania jak w 1939 roku. Jednak zwiększenie bezpieczeństwa lekowego przez systemowe wzmocnienie krajowego wytwarzania substancji czynnych leków jest strategicznie ważnym zadaniem. Ze względu na aktywność innych krajów europejskich decyzje i działania trzeba podejmować szybko. Inaczej zmarnujemy szansę na rozwój naukowy i gospodarczy oraz na poprawę bezpieczeństwa lekowego pacjentów w Polsce.

Oświadczenie

Publikacja odzwierciedla jedynie stanowisko jej autorów i niekoniecznie odzwierciedla stanowiska instytucji ich zatrudniających. Autorzy dziękują za dyskusję i komentarze następującym osobom: Paweł Handschuh (Polpharma S.A.), Marcin Komorowski (Polfa Tarchomin S.A.), prof. Andrzej Kutner (Warszawski Uniwersytet Medyczny), Bogdan Maślanek (Polpharma S.A.), Klaudia Siwowska (Polfa Tarchomin S.A.), dr inż. Mateusz Szalka (ICN Polfa Rzeszów).

Wszyscy autorzy współpracują lub współpracowali z krajowym przemysłem farmaceutycznym. Zatrudnienie poza sektorem akademickim: K. Kopec – Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, A. Krause – Pikralida sp. z o.o., W. Kuźmierkiewicz – Naukowa Fundacja Polpharmy, B. Maciejewska – Scientia Research Institute sp. z o.o., R. Moszczyński-Petkowski oraz P.J. Rudzki – Celon Pharma S.A.

Biibliografia

- [1] Komisja Europejska, *Komunikat Komisji do Parlamentu Europejskiego, Rady, Europejskiego Komitetu Ekonomiczno-Społecznego i Komitetu Regionów – Strategia farmaceutyczna dla Europy*, Bruksela, 25.11.2020;
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN>
- [2] Konsultacje społeczne Europejskiej Strategii Farmaceutycznej na stronie KtiNoL PAN.
http://ktinol.pan.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=91&Itemid=46&lang=pl
- [3] Opinia Komisji dot. Planu działań dla Europejskiej Strategii Farmaceutycznej.
<https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12421-Pharmaceuticals-safe-and-affordable-medicines-new-EU-strategy-/F536444>
- [4] Kikta T., *Przemysł Farmaceutyczny w Polsce (1823–1939)*. Wers, Warszawa 2007.
- [5] Borkowski B., *In memoriam Henryk Ludwicki (1912–1997)*. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research 1997, s. 413.
- [6] Sudół K., *Gruba Czwórka*. Przemysł Farmaceutyczny 2014, nr 4–5, s. 96–98.
- [7] Szelejewski W., Reymer T., *50 lat Instytutu Farmaceutycznego 1952–2002*. AB Artis, Warszawa 2002.
- [8] *Znaczenie sektora farmaceutycznego dla polskiej gospodarki*. Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa 2011.
- [9] Żakowiecki P., *Zdrowy przemysł. Reindustrializacja krajowej branży farmaceutycznej*. Polityka Insight, Warszawa 2016.
http://www.politykainsight.pl/_resource/multimedia/20127829
- [10] <https://www.pap.pl/mediaroom/751964%2Cprzelomowa-wspolpraca-w-historii-polskiej-biotechnologii-oncoarendi-therapeutics-i>
- [11] Przybyliński M., Świeczewska I., Trębska J., Gorzałczyński A., *Makroekonomiczny wpływ sektora farmaceutycznego na polską gospodarkę*. Raport przygotowany na zlecenie Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego. Łódź 2020.
https://www.producen.cilekow.pl/wp-content/uploads/2020/10/Raport_Makroekonomiczny-wp%C5%82yw-sektora-farmaceutycznego-na-polsk%C4%85-gospodark%C4%99_2020.pdf
- [12] Ministerstwo Rozwoju, Departament Handlu i Współpracy Międzynarodowej, *Branża producentów farmaceutyków i biotechnologii. Informacje dotyczące obrazu branży w Polsce, jej mocnych stron, wyzwań, szans i kierunków eksportu*. Warszawa 2020.
- [13] Główny Urząd Statystyczny, *Działalność innowacyjna przedsiębiorstw w latach 2016–2018*. Warszawa, Szczecin 2019.
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/nauka-i-technika-spolczenstwo-informacyjne/nauka-i-technika/dzialalnosc-innowacyjna-przedsiębiorstw-w-latach-2016-2018,2,17.html>
- [14] Fundacja Republikańska, *Suwerenność lekowa państwa – rola, stan i rekomendacje*. 2020.
<https://fundacjarepublikanska.org/wp-content/uploads/2020/05/Suwerenno%C5%9B%C4%87-lekowa-pa%C5%84stwa.-Rola-stan-i-perspektywy.pdf>
- [15] OECD Health at a Glance: Europe 2020, <https://www.oecd-ilibrary.org/deliver/82129230-en.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2F82129230-en&mimeType=pdf>
- [16] European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), *The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data 2020*.
https://www.efpia.eu/media/554521/efpia_pharmafigures_2020_web.pdf
- [17] <http://collegiumpharmaceuticum.ump.edu.pl/centrum-innowacyjnej-technologii-farmaceutycznej>

- [18] Jakubowska E., Davin S., Dumicic A.D. et al., *ORBIS (Open Research Biopharmaceutical Internships Support) – building bridges between academia and pharmaceutical industry to improve drug development*. J. Med. Sci. 2020, nr 89(1), s. e419.
- [19] <https://www.birmingham.ac.uk/generic/decide/partners/index.aspx>
- [20] Ministerstwo Zdrowia, *Polityka lekowa państwa 2018–2022*.
<https://www.gov.pl/attachment/bb36ad25-4342-4000-bfaa-64004c64a62c>
- [21] Ministerstwo Rozwoju, Pracy i Technologii, *Krajowe Inteligentne Specjalizacje – szczegółowy opis* (obowiązuje od 01.01-31.12.2021). <https://www.gov.pl/attachment/6983d5e9-5d20-413a-af7c-eb5908a11051>
- [22] Ministerstwo Rozwoju, Departament Strategii Rozwoju. *Strategia na rzecz Odpowiedzialnego Rozwoju do roku 2020 (z perspektywą do 2030 r.)*. Warszawa 2017.
<https://www.gov.pl/documents/33377/436740/SOR.pdf>
- [23] Komisja Europejska, Komunikat Komisji do Parlamentu Europejskiego, Rady Europejskiej, Rady, Komitetu Ekonomiczno-Społecznego i Komitetu Regionów, *Nowa Strategia Przemysłowa dla Europy*. Bruksela 2020.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0102&from=PL>
- [24] Komisja Europejska, Komunikat Komisji do Parlamentu Europejskiego, Rady Europejskiej, Rady, Komitetu Ekonomiczno-Społecznego i Komitetu Regionów, *Europejski Zielony Ład*. Bruksela 2019. https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:b828d165-1c22-11ea-8c1f-01aa75ed71a1.0016.02/DOC_1&format=PDF
- [25] https://ec.europa.eu/poland/news/201125_pharma_pl
- [26] Twardowski T., Woźniak E., *Bioekonomia wokół nas*. Nauka 2016, nr 3, s. 147–160.
- [27] Rogall H., *Ekonomia zrównoważonego rozwoju*. Zysk i S-ka, Poznań 2010.
- [28] Lewandowski I., (red.) *Bioeconomy; shaping the transition to sustainable, biobased economy*, Springer Internatl. Publ. AG, 2018.
- [29] Aguilar A., Twardowski T., Wohldemuth R., *Bioeconomy for sustainable development*, Biotechnol. J. 2019, nr 14, s. 1800638.
- [30] Anastas P.T., *Green Chemistry, Theory and Practice*. Oxford University Press, 1998.
- [31] Anastas P., Eghbali N., *Green chemistry: principles and practice*, Chem. Soc. Rev. 2010, nr 39, s. 301–312.
- [32] Burczyk B., *Zielona chemia, zarys*, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2006.
- [33] Paryjczak T., Lewicki A., Szykowska M.I., Zaborski M., *Zielona chemia – ważny czynnik zrównoważonego rozwoju*, [w:] *Misja nauk chemicznych* (red. B. Marciniak), Wydawnictwo Nauka i Innowacje, Poznań 2011.
- [34] Ryszawska B., *Zielona gospodarka – teoretyczne podstawy koncepcji i pomiar jej wdrażania w Unii Europejskiej*, Wrocław 2013.
- [35] Molga K., Gajewska E., Szymkuć S., Grzybowski B., (2019) *The logic of translating chemical knowledge into machine processable forms: A modern playground for physical organic chemistry*, React. Chem. Eng. 2019, nr 4, s. 506–521.
- [36] Startek M., *Algorithmic discovery of tactical combinations for advanced organic syntheses*, Chem. 2020, nr 6, s. 280–293.
- [37] Kuźmierkiewicz W., Rachoń J., Gryniewicz G., *Pharmaceutical industry and its influence on the state of healthcare in Poland, in view of the local innovative potential*, Pol. Tech. Rev. 2019, nr 2, s. 5–8.
- [38] Zarządzenie nr 15 Ministra Rozwoju, Pracy i Technologii z dnia 26 lutego 2021 r. w sprawie

powołania Zespołu do spraw aktywnych substancji farmaceutycznych. Dz. Urz. Ministra Rozwoju, Pracy i Technologii, poz. 17, 2021.

[39] Marcińczyk Z., Nagroda Gospodarcza Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej dla Polpharmy. Pismo PG 2013, nr 7, s. 10–13.

„Pharmaceutical Strategy for Europe”: synthesis of active pharmaceutical ingredients as a Polish brand?

Correct diagnosis and appropriate selection of pharmacotherapy will not upgrade patient's health if the drug is not available in the pharmacy. Pharmaceutical supply chain breakdown may occur due to epidemiological or political reasons. Then, the finished drug form factories located in Poland will not secure the drug supply. Thus, cooperation of the scientific community with the pharmaceutical and chemical industries is necessary to boost the domestic manufacturing of active pharmaceutical substances and substrates. Due to number of substances needed, the scale of national demand and the investments, the problem needs to be solved at European level. The *Pharmaceutical Strategy for Europe* is an important guidance in this regard. The aim of our paper is to review the current state, indicate solutions and initiate a discussion on the development of the synthesis of active pharmaceutical substances in Poland. We focused on small-molecular compounds, the national perspective and the relationship between the synthesis of active substances and protection of the natural environment. Point actions for investments in infrastructure as well as research and development are not enough. Thus, we propose to create a system supporting synthesis of active pharmaceutical substances in Poland.

Key words: pharmacy, chemical synthesis technology, European Union, active pharmaceutical ingredients (API), drug supply chain security, green chemistry