

SEDAM DESETLJEĆA PRIMJENE I POLA STOLJEĆA PROIZVODNJE INZULINA U HRVATSKOJ

KRISTINA GAMIRŠEK ŠNIDARŠIĆ

(PLIVA d.d. Zagreb)

UDK 615.35(091)

Pozvano predavanje

Primljeno: 11. VI. 1993.

SAŽETAK. Na temelju dostupne literature i povezivanjem niza važnijih događanja pokušalo se opisati povijest primjene i proizvodnje inzulina u Hrvatskoj, u kojem je vremenskom slijedu zemlja prolazila nekoliko bitno različitih državnih, političkih, društvenih i gospodarskih razdoblja. Uvjeti svakoga od tih razdoblja implicitno su djelovali na primjenu i proizvodnju inzulina u Hrvatskoj, počevši od završetka I. svjetskog rata, kad je u svijetu započela primjena inzulina, pa do danas.

Opisana je korelacija razvoja industrijske proizvodnje lijekova i početka proizvodnje inzulina u Hrvatskoj, te dalji razvoj i problemi industrijske proizvodnje inzulina u nas. Razmatra se povezanost proizvodnje inzulina s razvojem zdravstvene skrbi bolesnika od šećerne bolesti, te osnivanje dijabetoloških znanstvenih institucija u Hrvatskoj.

Navode se imena osoba koje su izravno pridonijele razvoju proizvodnje inzulina i inzulinskih preparata te njihovoj primjeni u Hrvatskoj.

Početak primjene Inzulina u Hrvatskoj

Stanovnike na tlu Hrvatske od davnine je morila šećerna bolest. O tome svjedoče radovi naših starih liječnika. U njima se, primjereno ondašnjem dobu, na različite načine tumačilo šećernu bolest, najčešće na osnovi pučke empirije i medicinskoga teoretiziranja. Jedno od svjedočanstava iz tadašnjega doba nalazi se u rječniku Ivana Belostenca pod nazivom *Gazophylacium seu Latino-Illyricorum onomatum aerarium*, napisanu u Zagrebu 1740, u kojem se objašnjava značenje riječi »Diabetes«.¹

Prema raspoloživim informacijama, o šećernoj bolesti se u našoj stručnoj literaturi počinje učestalije pisati i znanstveno raspravljati tek nakon otkrića inzulina u svijetu,^{1,2} što se zbilo ubrzo nakon I. svjetskog rata.

I. svjetski rat ostavio je pustoš i kaos u zemljama južnoslavenskih naroda, pa tako i u Hrvata. Gospodarstvo i zdravstvo su prema europskim mjerilima bili vrlo slabo

¹Z. ŠKRABALO, N. CAR, Povijesni razvoj dijabetologije u Hrvatskoj. *Diabetologia Croatica*, 16/1987, Supl. 1, str. 5–16.

²B. BELICZA, Počeci socijalno-medicinskog pristupa problemu šećerne bolesti u Hrvatskoj. *Ibid.*, 6/1977, br. 3, str. 211–220.

razvijeni ili potpuno zaostali u balkanskim dijelovima novostvorene Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca.³ Međutim od svih naroda i zemalja koje su ušle u sastav nove države, Hrvatska je jedina unijela naslijeđe skoro tri stoljeća stara organizirana visokog školstva te veći znanstveni i stručni potencijal ljudi koji su težili organizaciji zdravstva u Hrvatskoj po ugledu na razvijenije susjedne zemlje, na čemu su započeli raditi već potkraj XIX. stoljeća.⁴

Uz veliki početni zanos započinju u Hrvatskoj djelovati nove ideje dijela sposobnih mlađih intelektualaca, uglavnom školovanih u inozemnim znanstvenim središtima. Pritom je vrlo važnu ulogu imalo otvaranje Medicinskoga fakulteta u Zagrebu 1918,^{5,6} na organizaciji kojega se započelo raditi još 1874,⁴ zatim reorganizacija studija farmacije, koji je u Zagrebu postojao od 1882,^{7,8,9} te početak rada Ministarstva zdravlja i uvođenje institucija zakonske regulative u zdravstvu i području lijekova. Podjednaku važnost imalo je osnivanje nekolicine prvih poduzeća za proizvodnju lijekova u Hrvatskoj.¹⁰ Ti su osnuci bili temelj cjelokupnom razvoju zdravstva i medicine, a tako i početku razvoja dijabetološke zdravstvene skrbi ne samo u Hrvatskoj nego i u cijeloj tadašnjoj Jugoslaviji.^{2,3}

U tim uvjetima pojavljuje se potkraj 1923. u najstarijemu hrvatskom medicinskom časopisu prva informacija o otkriću inzulina.¹¹ Vijest je dakle objavljena tek što je F. G. Banting 1923. za to otkriće dobio Nobelovu nagradu.

Potkraj 1923. inzulin počinje primijenjivati u Medicinskoj klinici u Zagrebu dr. M. Grossmann, tadašnji pristav te klinike, koji je prve uspjehe liječenja inzulinom vidio na klinici dr. Vidala u Parizu. O rezultatima liječenja šećerne bolesti inzulinom u zagrebačkoj klinici dr. Grossmann izvješćuje već početkom 1924. u Liječničkom vjesniku.¹² Dio članka s podnaslovom »Praktična primjena« prvo je javno objavljeno izvješće o kliničkoj primjeni i ispitivanju djelovanja inzulina u našoj zemlji. Primjenjivan je »Iletin«, prvi industrijski proizveden preparat inzulina u svijetu, koji je proizvodila američka tvrtka Eli Lilly.

Premda se nakon otkrića inzulin relativno brzo koristio u Hrvatskoj, njegova se uporaba nije širila u skladu s potrebama. Razlozi tomu bili su višestruki. Nedostatak dovoljnoga broja liječnika i socijalno-zdravstvene organiziranosti, te slabe materijalne mogućnosti istraživanja tek otvorena Medicinskoga fakulteta uvjeti su koji nisu omogućavali brži razvoj primjene novih lijekova i metoda liječenja.

³ Povijest medicine. *Medicinska enciklopedija*, sv. 5, str. 354–394. JLZ, Zagreb 1970.

⁴ L. GLEZINGER, *Medicina u Hrvatskoj od god. 1874. do danas*; u djelu: M. D. GRMEK, S. DUJMU-ŠIĆ (ur.), *Iz hrvatske medicinske prošlosti*, str. 64–90. Zagreb 1954.

⁵ Škole medicinske. *Medicinska enciklopedija*, sv. 6, str. 183–185. JLZ, Zagreb 1970.

⁶ *Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu*. Stvarnost, Zagreb 1984.

⁷ *Spomenica u povodu stote obljetnice osnutka studija farmacije na Sveučilištu u Zagrebu 1882–1982*. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 1983.

⁸ V. BRAJKOVIĆ, O farmaceutskom studiju. *Farmaceutski vjesnik*, 10/1920, br. 5/6, str. 97–100.

⁹ Reforma studija. *Ibid.*, 13/1923, br. 12, str. 524–530.

¹⁰ Predgovor »Industrijalnom broju«. *Ibid.*, 19/1929, poseban broj, str. 1–3.

¹¹ M. BESAROVIĆ, Insulin i Diabetes mellitus. *Liječnički vjesnik*, 45/1923, str. 311–312.

¹² M. GROSSMANN, Insulin. *Ibid.*, 46/1924, str. 138–146.

Veliku važnost za dalji socijalno-zdravstveni razvitak imalo je osnivanje i djelovanje Higijenskoga zavoda sa Školom narodnoga zdravlja 1927. u Zagrebu.¹³ Utjecaj ove ustanove na razvoj dijabetologije, socijalno-zdravstvene skrbi dijabetesa i proizvodnju antidijabetika u zemlji bit će bitan i trajan.

Idući važni korak bilo je uvođenje državne regulative u dotad nesređeno područje nadzora nad lijekovima u zemlji. Pravilnikom o lijekovima i ljekovitim specijalitetima, koji je objavilo Ministarstvo socijalne politike i narodnog zdravlja 1932. godine,¹⁴ regulirano je odobravanje i promet lijekova u nadležnosti tog Ministarstva. Na listi lijekova prijavljenih u 1931. nalazili su se i uvozni inzulinski preparati tadašnjih proizvođača u svijetu.^{15,16}

Prvi inzulinski preparati u asortimanu domaćih proizvođača

Do kraja 1920-ih godina na tržištu Hrvatske nalazilo se već nekoliko uvezenih inzulinskih preparata inozemnih proizvođača, koji su se uvozili izravno ili preko ispostava inozemnih proizvođača uspostavljenih u zemlji.¹⁷

Na početku 1920-ih pojavile su se prve hrvatske kemijsko-farmaceutske tvornice Kaštel i Kemika,^{18,19} koje su tada bile jedine u cijeloj državi. Oba proizvođača su razvila vlastitu tehnologiju proizvodnje različnih oblika lijekova, kvaliteta kojih je kontrolirana po uzoru na propise u razvijenijim zemljama.

Kvaliteti proizvedenih gotovih oblika lijekova u obliku sterilnih injekcija pridonosila je uvedena kontrola analize kvalitete, sterilnosti i djelotvornosti. Na taj način su potkraj 1920-ih domaći proizvođači vlastitim proizvedenim lijekovima uspješno istiskivali uvezene gotove lijekove inozemnih proizvođača. U asortimanu se domaćih proizvođača tada pojavljuju prvi inzulinski preparati izrađeni u suradnji s inozemnim proizvođačima. Tako se Kaštel pojavio s preparatom Insulin Sanabo-Kaštel, u suradnji s austrijskom tvrtkom Sanabo.²⁰ Svaka serija tog preparata, kako navodi obavijest o preparatu, bila je klinički i farmakološki ispitana uspoređivanjem s međunarodnim standardnim preparatom. Kvaliteta sirovina ispitivala se u vlastitome Analitičkom laboratoriju tvrtke Kaštel, a sterilnost inzulinskih injekcija kontrolirala se u Higijenskome institutu Medicinskoga fakulteta u Zagrebu.²¹

¹³ A. HRABAR, *Razvitak i rad Zavoda za zaštitu zdravlja SR Hrvatske kroz 60 godina. Šest desetljeća djelovanja Zavoda za zaštitu zdravlja SR Hrvatske 1927–1987*, str. 1–18. Zavod za zaštitu zdravlja, Zagreb 1987.

¹⁴ Pravilnik o lekovima i lekovitim specijalitetima. *Farmaceutski godišnjak*, 1933, str. 86–105.

¹⁵ Registrovani specijaliteti. *Farmaceutski vjesnik*, 22/1932, br. 5, str. 254–259.

¹⁶ O potrošnji insulina. *Ibid.*, 18/1928, br. 8, str. 335.

¹⁷ Oglas: Insulin AB. *Ibid.*, 21/1931, br. 2, str. 98.

¹⁸ Kaštel. *Ibid.*, 19/1929, poseban broj, str. 30–31.

¹⁹ Kemika. *Ibid.*, str. 32–35.

²⁰ Oglas: Insulin SANABO Kaštel. *Medicus*, 1933, br. 1.

²¹ »Vidjeti, prosuditi, propisati«. Katalog asortimana lijekova Kaštel i SANABO-Kaštel, 1935. i 1938. godina.

Drugi inzulinski preparat, Insulin Novo-Kemika, bio je rezultat suradnje domaćega kemijsko-farmaceutskog proizvođača Kemika s danskom tvrtkom Novo.²² Kemika je također prije toga bila usvojila proizvodnju sterilnih injekcija, a posebice je njegovala proizvodnju ekstraktivnih organskih preparata.¹⁹

Pojava domaćih proizvođača s inzulinskim preparatima utjecala je na razvoj državne regulative, osobito na području lijekova biološkoga podrijetla. Ministarstvo socijalne politike i narodnoga zdravlja je 1937. na osnovi objavljenoga zakona o kontroli lijekova biološkog podrijetla, službeno reguliralo kontrolu inzulinskih preparata Uputstvom za izvođenje kontrole inzulina. Ova uputa, objavljena u Službenim novinama br. 13421/37, detaljno opisuje postupak utvrđivanja karakterističnih fizikalno-kemijskih svojstava preparata, te zahtijevanu sterilnost i biološku snagu inzulinskoga preparata. Postupak je bio zasnovan na poznatim međunarodnim standardima, a biološki pokus se izvodio na kunićima i miševima.²³

Do sada opisana organiziranost zdravstva, sveučilišne medicinske i druge izobrazbe, postojeća proizvodnja lijekova i njihove obvezne kontrole kvalitete, koja je već tada postojala u Zagrebu, govori o razini koja je uzmahom mladoga kapitalizma u Hrvatskoj s početka 1920-ih godina s priličnim uspjehom nastojala slijediti razvijenije zemlje Europe. Treba se prisjetiti da je na početku 1930-ih uslijedilo razdoblje teške gospodarske krize u svijetu, koja je imala jake odraze na našem tlu, gdje je postojala i izrazita politička i socijalna napetost.²⁴

Pripreme za proizvodnju vlastitog inzulina u Zagrebu

U međuvremenu je od kraja 1920-ih godina u Zagrebu počeo djelovati dr. Vuk Vrhovac, potonji nestor hrvatske dijabetologije i endokrinologije i jedan od prvih diplomiranih liječnika Medicinskoga fakulteta u Zagrebu. Zahvaljujući inicijativi dr. Andrije Štampara, osnivača zagrebačke Škole narodnog zdravlja, koji je tada bio načelnikom zdravstvene službe Ministarstva narodnog zdravlja u Beogradu, Vrhovac je proveo nekoliko godina na usavršavanju u Americi i Europi, sa zadaćom da kao pitomac Rockefellerove fundacije prouči nove spoznaje o endokrinim oboljenjima, napose šećernoj bolesti i proizvodnji inzulina.^{2,25}

Vrativši se u domovinu, Vrhovac počinje predano raditi na organiziranju dijabetološke službe i reformi zdravstvene skrbi u zemlji. Njegovim zauzimanjem bila je 1927. u Zagrebu otvorena specijalizirana Ambulanta za dijabetičare, prva te vrste u zemlji, a među prvima u Europi.

²² Oglas: Insulin NOVO-Kemika. *Farmaceutski vjesnik*, 23/1933.

²³ Uputstva za izvođenje kontrole inzulina. *Apotekarski vjesnik*, 19/1937, str. 757–758.

²⁴ A. FORENBACHER, Povijest Zbora liječnika Hrvatske; u djelu: M. D. GRMEK, S. DUJMUŠIĆ (ur.), *Iz hrvatske medicinske prošlosti*, str. 5–34. Zagreb 1954.

²⁵ Z. ŠKRABALO, U povodu 50. obljetnice Zavoda za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma »Vuk Vrhovac« (1927– 1977). *Diabetologia Croatica*, 6/1977, br. 3, str. 201–209.

Djelujući kao središte za liječenje dijabetičara, ta je ambulanta znatno pridonijela širenju primjene inzulina i spoznajama o njegovu djelovanju. Međutim, zbog visoke cijene, inzulinski preparati nisu bili dostupni siromašnomu pučanstvu, pa ga Ambulanta ordinira besplatno, ali uz veliko nerazumijevanje nadležnih vlasti. Zbog toga se Vrhovac izuzetno zauzimao za ostvarivanje socijalne komponente u organiziranju zdravstvene skrbi dijabetičara. Jedno od rješenja on vidi u suradnji s domaćim proizvođačima i ostvarenju domaće proizvodnje inzulina.²⁶

Zahvaljujući velikim dijelom zauzimanju dr. Vrhovca, osniva se 1935. Odsjek za proizvodnju inzulina u sastavu Odjela za biološke proizvode Škole narodnog zdravlja i Higijenskoga zavoda u Zagrebu.¹ U Odjelu za biološke proizvode radili su stručnjaci školovani u najrazvijenijim svjetskim biološkim znanstvenim i proizvodnim središtima. Tako se iz sačuvanih pisama dr. Berislava Borčića, tadašnjega direktora ove ustanove, upućenih Nacionalnomu institutu za medicinska istraživanja u Londonu, saznaje o nastojanju da se naša stručnjakinja dr. Marijana Herrmann primi na studij njihovih metoda standardizacije inzulina.²⁷ Po povratku s te izobrazbe M. Herrmann je našu stručnu javnost sažeto izvijestila o najnovijim znanjima o inulinu i njegovoj proizvodnji.²⁸

Unatoč tomu što je Odjel za biološku proizvodnju već proizvodio neke biološke proizvode i raspolagao određenim znanjem o proizvodnji inzulina, u Odsjeku za proizvodnju inzulina nisu uspijevali proizvesti inulin. Naizgled je to bilo zbog sasvim banalnih administrativno-formalističkih prepreka, no pravim razlogom bio je nedostatak shvaćanja i financijske potpore Ministarstva zdravlja i socijalne politike u Beogradu nakon naprasnoga umirovljenja dr. Štampara, tada stručnjaka u naponu snage.¹³

Preparat Insulin-Zagreb

U drugoj polovici 1930-ih godina dolaze do izražaja ojačale hrvatske društvene i političke snage. Kraljevina Jugoslavija bila je prisiljena na ustupke i reorganizaciju te 1939. nastaje Banovina Hrvatska koja dobiva određenu autonomiju, a posljedično se organiziraju i nove banovinske ustanove. Između ostaloga se u Zagrebu osniva Zavod za proizvodnju lijekova biološkog i kemijskog sastava (PLIBAH).²⁹ Zavod je osnovan radi centralizacije i koordinacije cjelokupne proizvodnje lijekova u Hrvatskoj. U okviru Zavoda nalazilo se i Odjeljenje za humane serume, cjepiva i lijekove s Odsjekom za hormonske i organoterapeutske proizvode te ekipom za proizvodnju inzulina. Obrtni kapital za poslovanje PLIBAH-a osiguravala je vlada Banovine Hrvatske.^{13,29}

²⁶ V. VRHOVAC, Socijalno-medicinsko značenje šećerne bolesti. *Liječnički vjesnik*, 61/1939, str. 87–134.

²⁷ B. BELICZA, M. RASTIJA, Prilog poznavanju života i rada dra Berislava Borčića (1891–1977), eksperta Lige naroda i Svjetske zdravstvene organizacije. *Saopćenja/PLIVA*, 30/1984, sv. 27, str. 129–144.

²⁸ M. HERRMANN, O inulinu. *Arhiv za kemiju i tehnologiju*, 13/1939, str. 125–141.

²⁹ A. MATAIĆ (ur.), Naredba o organizaciji Banovinskog zavoda za proizvodnju lijekova biološkog i kemijskog sastava. Banovina Hrvatska. *Zakoni, uredbе, naredbe itd. objavljene od 1. lipnja do 17. lipnja 1940.* knj. 5, str. 161–179. Zagreb 1940.

Uz sve opisano što je do tada u Hrvatskoj postignuto, a u tim povoljnijim uvjetima rada Odjela za biološke proizvode PLIBAH-a, proizveli su 1939. Vuk Vrhovac, Miha Piantanida, Marijana Herrmann i Dušan Zlokas prve jedinice inzulina u Zagrebu i zapravo, jugoistočnom dijelu Europe.^{1,25,30,31} Inzulini je proizveden postupkom po Scottu i Romansu, iznađenu na Sveučilištu u Torontu.

Prema službenom izvještaju Banskih vlasti od 12. lipnja 1939. do 16. srpnja 1940. prerađeno je ukupno 5 000 kg svježih telećih žlijezda u inzulini, uz, za tadašnje uvjete, izvrsno iskorištenje.³⁰ U ostvarivanju proizvodnje inzulina i gotovog preparata objedinjena su sva do tada stečena teoretska i praktična znanja zagrebačkih stručnjaka, koja su, sudeći prema rezultatu, bila na zavidnoj razini.

Nakon uspjele kristalizacije, inzulini je standardiziran i ambulantno ispitan, a potom je izrađen konačni preparat, koji je, kao i ostali preparati izrađeni u Zavodu PLIBAH, mogao biti pušten u promet tek nakon kontrole u Banovinskom zavodu za kontrolu lijekova.²⁹ Tako se 16. ožujka 1940. pod imenom Insulin-Zagreb^{31,32} pojavio prvi inzulinski preparat izrađen iz kristalnog inzulina proizvedena u Hrvatskoj. Za 4 mjeseca stavljeno je u promet 16 489 ampula preparata Insulin-Zagreb ukupnoga sadržaja 5 258 200 jedinica.³⁰ Bio je to istinski velik i rijedak uspjeh u svjetskim razmjerima, ostvaren nesebičnim zauzimanjem stručnjaka u Zagrebu. Tada započeta proizvodnja inzulina u nas održala se prolazeći različite faze padova i uspona.

Već u veljači 1941, zahvaljujući radu dr. inž. Piantanide,³³ pojavljuje se prva serija sljedećega novog inzulinskog preparata pod imenom Protamin zinc insulin Zagreb. Taj je preparat sadržavao protamin mugilin, kojega je kao originalno rješenje Piantanida priredio iz testisa jadranske ribe *Mugil cephalus* (cipal glavaš).³²

U prvoj polovici 1941. od zavoda PLIBAH postaje PLIVA – Državni zavod za proizvodnju lijekova, u sastavu kojega je i Odsjek za proizvodnju inzulina.^{31,34} Od tada se već preko pola stoljeća inzulini u Hrvatskoj proizvodi pod imenom tvornice PLIVA.

Kao i ostala industrija, PLIVA je 1946. nacionalizirana i dekretom postala poduzeće.³⁵ U to doba bila je jedini industrijski proizvođač lijekova u bivšoj Jugoslaviji. Proizvodnja inzulina zadržala se na prvobitnoj lokaciji do 1951. U tim zastarjelim uvjetima proizvodnja je davala slabe rezultate, u količinama koje nisu mogle zadovoljiti rastuće potrebe zemlje. Potrebe su dijelom pokrивane isporukama UNRRA iz SAD.

³⁰ Banovinski zavod za proizvodnju lijekova biološkog i kemijskog sastava u Zagrebu. *Godišnjak Banske vlasti Banovine Hrvatske, 1939–26. kolovoza 1940*, sv. I., str. 283–285. Zagreb 1940.

³¹ Z. ŠUŠNIĆ-FLIKER, Utjecaj socijalno-medicinskih ideja na početak proizvodnje cjepiva, seruma i lijekova u nas. *Saopćenja/PLIVA*, 28/1982, sv. 25, br. 1, str. 109–121.

³² V. VRHOVAC, Insulinski preparati produženog djelovanja i njihova klinička aplikacija. *Liječnički vjesnik*, 68/1946, str. 84–95.

³³ Daroviti inženjer praktičar Miha Piantanida javljao se poslije svojim stručnim radovima do 1949, kada je u Hrvatskoj zabilježen njegov posljednji objavljeni rad u *Acta Medica Jugoslavica*, vol. 3, str. 228 pod naslovom »The Antigenic Properties of Conjugated Protamin-Cardiolipids«. Nakon toga njegov se trag gubi u emigraciji, gdje tragično završava život.

³⁴ A. MATAIĆ (ur.), Zakonska odredba o osnivanju zavoda za proizvodnju lijekova 1941. *Zakoni, zakonske odredbe, naredbe itd. proglašene od 27. svibnja do 30. lipnja 1941*, knj. 2, str. 239–240. Zagreb 1941.

³⁵ Registracija državnog privrednog preduzeća opšte državnog značaja »PLIVA« fabrika lekova sa sedištem u Zagrebu. *Službeni list*, 1946, br. 102, str. 11.

Proizvodnja inzulina u novom pogonu PLIVE

Nakon razdoblja poslijeratne obnove nastupa doba petogodišnjih planova, kojima se forsira industrijalizacija zemlje, a potrebe stanovništva nastoje se zadovoljiti vlastitom industrijskom proizvodnjom. U okviru tih zbivanja PLIVA je na lokaciji u današnjem Prilazu baruna Filipovića u Zagrebu 1950. započela izgradnju novoga pogona većega kapaciteta za proizvodnju inzulina. Pogon je dovršen 1952. i od tada u PLIVI počinje novo razdoblje proizvodnje inzulina i inzulinskih preparata. Proizvodnja inzulina iz raspoloživih govedih i svinjskih žlijezda naglo raste nastojeći pokriti potrebe u zemlji. Iz vlastitog inzulina proizvode se novi preparati pod nazivom Insulin PLIVA i Insulinum zinco protaminum PLIVA.³⁶

U Tvorničkom listu PLIVE spominju se poteškoće koje su u to doba pratile proizvodnju inzulina.³⁷ To su problemi organizacije dobave sirovine, svježih govedih i svinjskih žlijezda, zbog stagnantna stočnog fonda u zemlji, neadekvatne organizacije njihova prikupljanja i transporta, potom poteškoća dobave prijeko potrebnih kemikalija i niskih cijena gotovih preparata, koje je određivala država. Ti su problemi stalno postojali u industrijskoj proizvodnji inzulina i odražavali su socijalističke uvjete rada u zemlji. Zato se proizvodnjom inzulina često nije ostvarivala nikakva dobit. Troškovi proizvodnje, koje država nije htjela pokriti, kompenzirani su drugim profitabilnim proizvodima koji su se u međuvremenu također uspješno razvijali. Međutim, kako je PLIVA stalno opskrbljivala cijelu državu inzulinskim preparatima, na dobiti su bili dijabetičari cijele Hrvatske i svi ostali u tadašnjoj Jugoslaviji.

Potkraj 1950-ih te u 1960-im godinama u zemlji se pojavljuju novi uvozni peroralni antidijabetici. Godine 1964. PLIVA sintetizira klorpropamid, peroralni antidijabetik i stavlja ga na tržište pod imenom Meldian.³⁸ Klorpropamid je dugo bio najšire primjenjivani antidijabetik u svijetu i u našoj zemlji. Tako je Hrvatska već tada raspolagala vlastitim lijekovima koji su temelj terapije šećerne bolesti, razvoja organizacije socijalno-zdravstvene skrbi i dijabetologije u zemlji.

Tijekom 1960-ih u svijetu se pojavljuju novi inzulinski proizvodi, kao što su proizvodi danske tvrtke Novo: Insulin lente, Insulin semilente i Insulin ultralente. To su bili kvalitetniji proizvodi s produljenim djelovanjem. Kod nas se ti preparati u početku javljaju kao gotovi proizvodi uvezeni posredstvom beogradskoga proizvođača Galenike, koja je također počela proizvoditi klasične inzulinske preparate.^{39,40,41}

Premda su istraživači u PLIVI pratili razvoj farmaceutike u svijetu, pa tako i područje inzulina,⁴² trebalo je proći dosta vremena da sami ovladaju novom tehnologijom i ostvare vlastitu proizvodnju takvih kvalitetnijih inzulina i preparata.

³⁶ *Gotovi lekovi*, (2. izdanje), str. 73. Medicinska knjiga, Beograd 1950.

³⁷ M. FLEŠ, O rentabilitetu proizvodnje insulina. *Tvornički list »PLIVE«*, 2/1953, str. 5–6.

³⁸ Antidijabetici, klorpropamidski. *Registar. Kartoteka gotovih lijekova*, (6. izd.), str. 48. 1965.

³⁹ Antidijabetici, inzulinski. *Ibid.*

⁴⁰ Antidijabetici, inzulinski. *Ibid.* (10. izd.), str. 48. 1967.

⁴¹ Antidijabetici, inzulinski. *Registar odobrenih gotovih lijekova* (12. izd.), str. 48. 1969.

⁴² K. BOŽIĆ, Inzulini. Preparati za parenteralnu primjenu. *Saopćenja PLIVA*, 1967, sv. 10, br. 3, str. 159–166.

Neriješena sirovinaska osnovica proizvodnje inzulina vezana za tipično socijalističko neperspektivno stočarstvo, ali i ostale okolnosti (uvođenje samoupravljanja, osnivanje osnovnih organizacija udruženog rada, odljev stručnjaka u inozemstvo te smanjena ulaganja u znanost) bile su u nas razlogom inhibicije razvoja proizvodnje inzulina i inzulinskih proizvoda.

Razvoj organizacije socijalno-zdravstvene skrbi dijabetesa i diabetologije u Hrvatskoj

Suradnici koje je okupio dr. Vrhovac prvo su uz njegovu pomoć, a nakon njegove smrti sami nastavili radom na liječenju dijabetesa. Povezivanjem ambulantno-polikliničkog rada sa znanstvenoistraživačkim laboratorijima i nastavnim ustanovama, tijekom dugogodišnjega predanog rada, prolazeći razne organizacijske oblike, stvoren je Zavod za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma u Zagrebu, koji nosi ime »Dr. Vuk Vrhovac«.⁴³ Zavod je 1992. preimenovan u samostalnu kliniku.

Ta je ustanova razvila organizaciju dijagnostike, preventive, zdravstvene skrbi, kliničkoga liječenja, edukacije i znanosti u području diabetologije u Hrvatskoj do primjerene razine, prednjačeći pred mnogim drugim zemljama. Djelovanje Zavoda širi se na susjedne i druge zemlje, pa Zavod stječe svjetsku reputaciju, čemu je pridonijelo zauzimanje prof. dr. Zdenka Škrabala i njegovih neumornih suradnika.^{1,44}

Jedna je od značajki znanstvenoistraživačkog rada na području diabetologije u Hrvatskoj povezanost sa znanstvenoistraživačkim radom farmaceutske industrije. Uzajamnost djelovanja započela je još 1920-ih godina suradnjom tadašnje Ambulante za bolesnike od šećerne bolesti, odnosno poslije Centra, i tvornice Kaštel. Suradnja se stalno održavala i postoji i danas između Zavoda za dijabetes i PLIVE⁴⁵ te drugih ustanova.

Kao što je primjena prvih inzulinskih preparata u nas, a napose proizvodnja vlastitoga inzulina, potaknula i omogućila razvoj diabetologije u Hrvatskoj, tako je razvoj diabetologije utjecao na dalje unapređivanje farmakoterapije i osuvremenjivanje proizvodnje antidijabetika.^{1,45} Zauzimanjem Zavoda za dijabetes, učinjen je u 1972. i napredak u zdravstvenome osiguranju dijabetičara donošenjem novoga zakona o zdravstvenoj zaštiti, po kojemu su svi građani koji boluju od šećerne bolesti dobili zakonsko pravo na besplatno liječenje uključujući antidijabetike.¹

Neprekidni rad PLIVE na promaknuću liječenja šećerne bolesti u Hrvatskoj

Zahvaljujući dugogodišnjemu istraživačkom radu PLIVA je neprekidno, unatoč materijalnim i ostalim poteškoćama, s manje ili više uspjeha u pojedinim razdobljima, uspijevala slijediti svjetski razvoj antidijabetika. Na početku 1980-ih godina dozrijevaju

⁴³ Z. ŠKRABALO, Povijesni razvoj Zavoda za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma »Vuk Vrhovac«. *Diabetologia Croatica*, 16/1987, Supl. 1, str. 17–22.

⁴⁴ M. GRANIĆ, Povijesno-stručni razvoj kliničkog odjela. *Ibid.*, str. 23–26.

⁴⁵ B. ROČIĆ, V. LIPOVAC, Povijesni razvoj znanstvene djelatnosti. *Ibid.*, str. 46–50.

rezultati istraživačkih radova na kvalitetnijim jednovrsnim (*monospecies*) oblicima inzulina i preparatima tipa »lente«, koji su se do tada uvozili kao gotovi proizvodi.

PLIVA prijavljuje tri patenta na tome području, koji su rezultat rada Istraživačkog instituta PLIVE i suradnje s Institutom »Ruđer Bošković«, Zavodom »Dr. Vuk Vrhovac« i kliničkim bolničkim centrima u Zagrebu. Patentiranim postupkom za pripremu kristala jednolične veličine za suspenziju inzulina s produženim djelovanjem autorica Ljerke Servis i Blanke Jamnicky,⁴⁶ PLIVA je postigla standardnu veličinu kristala inzulina i njihovu standardnu koncentraciju u 1 ml, što je bila osnovica za proizvodnju inzulinskog preparata tipa »lente«. To je u sredini 1980-ih godina bio proizvod Insulong,⁴⁷ inzulinski preparat produljena djelovanja.

Ubrzo nakon toga iz istraživačkih laboratorija Instituta »Ruđer Bošković« u suradnji s PLIVOM prijavljuje se 1984. još jedan patent za pripremu inzulina s produljenim djelovanjem, autora Sergeja Kveder, Branka Vranešić, Biserke Mulac-Jeričević i Sonje Iskrić.⁴⁸ PLIVA također izlazi na tržište s idućim preparatom suvremenije verzije kristalnog inzulina Insulrap, brza nastupa djelovanja.⁴⁹ Usavršavanjem proizvodnje PLIVA uspijeva za te preparate proizvesti visoko pročišćen inzulin. U tom razdoblju PLIVA surađuje s najvećim svjetskim proizvođačem inzulina, tvrtkom Eli Lilly.

Međutim, na početku 1980-ih područje proizvodnje lijekova revolucionira primjena tzv. visoke tehnologije (*high technology*) genetičkog inženjerstva.⁵⁰ Na tržištu se pojavljuju prvi lijekovi dobiveni tom tehnologijom. To su preparati humanoga inzulina, koji je identičan čovjekovu.

Prateći razvoj suvremene svjetske terapije i potrebe domaće dijabetološke skrbi, PLIVA stupa u suradnju s danskom tvrtkom Novo Nordisk i ostvaruje cijelu paletu najmodernijih inzulinskih preparata. To su preparati potpuno pročišćenih inzulina životinjskoga (svinjskog i goveđeg) podrijetla (zaštićena imena Insulrap S PP, Insulong S PP, Insulrap G PP, Insulong G PP) te humanoga inzulina dobivena tehnologijom genetičkog inženjerstva (zaštićena imena Homorap 40, Homolong 40 i Homofan). PLIVA uvodi i koncentraciju 100 i. j. inzulina po mililitru.^{51,52,53} Tim je asortimanom osigurala o inzulinu ovisnim bolesnicima najsuvremenije inzulinske preparate brzoga, srednje dugoga i intermedijernoga djelovanja klasične primjene i primjene uz pomoć sustava PLIVAPEN. Osim toga je, sama ili u suradnji s inozemnim proizvođačima, proizvela niz komplementarnih proizvoda, kao što su dijagnostici i dijetetski proizvodi.

⁴⁶ 50 godina znanstvenoistraživačkog rada u PLIVI. Bibliografija RO Znanstvenoistraživački institut, SOUR PLIVA, 1986.

⁴⁷ Inzulin. *Registar osnovnih podataka farmakoinformatike* (26. izd.), str. 29. 1982.

⁴⁸ S. KVEDER, B. VRANEŠIĆ, B. MULAC-JERIČEVIĆ, S. ISKRIĆ, Postupak za pripremu suspenzije kristala goveđeg des-alanin-(B 30)-Zn-Inzulina s produženim hipoglikemičnim djelovanjem. *Bibliografija stručnih i znanstvenih radova, PLIVA 1921–1991*, PLIVA, Zagreb 1991, str. 138.

⁴⁹ Inzulin. *Registar osnovnih podataka farmakoinformatike* (28. izd.), str. 29. 1984.

⁵⁰ D. HRANUELI, K. GAMIRŠEK ŠNIDARŠIĆ, M. ALAČEVIĆ, Značenje genetskog inženjerstva za razvoj biotehnologije. *Kemija u industriji*, 33/1984, br. 1, str. 27–35.

⁵¹ Inzulin. *Registar osnovnih podataka farmakoinformatike* (33. izd.), str. 31. 1989.

⁵² Lj. KOBAS, I. DOŠLIĆ, Humani potpuno pročišćeni insulini i PLIVAPEN sistem. *Praxis Medici*, 22/1991, br. 1, str. 43–48.

⁵³ Inzulin. *Registar osnovnih podataka farmakoinformatike* (34. izd.), str. 31. 1990.

Kada je Hrvatska nakon osamostaljenja bila napadnuta i našla se u teškom ratu, PLIVA je neprekidno opskrbljivala zemlju svim potrebitim lijekovima, pa i visokokvalitetnim antidijabeticima. U svojim razvojnim planovima razradila je projekte daljih istraživanja lijekova protiv šećerne bolesti i na njima nastavila raditi. Među njima je i projekt ostvarivanja proizvodnje vlastitom tehnologijom genetičkoga inženjerstva. Jedan od novih istraživačkih rezultata PLIVE na tom području opisan je u radu o primjeni ultrazvuka u ekstrakciji. Radi se o ekstrakciji inzulina iz pankreasa i ekstrakciji eteričnih ulja iz ružmarina primjenom ultrazvuka.⁵⁴ Autori: Tihomir Štimac, Vera Batinić, Slavica Vedriš i Srećko Gros nagrađeni su zlatnom medaljom na 41. Svjetskoj izložbi istraživačkih pronalazaka i industrijskih inovacija, održanoj u Bruxellesu u studenome 1992.

SEVENTY YEARS OF APPLICATION AND HALF A CENTURY OF PRODUCTION OF INSULINS IN CROATIA

SUMMARY. On the basis of available literature the author links a number of significant events in an attempt to present the history of both treatment with and production of insulins in Croatia. The sequence of these events paralleled very different political, social and economic periods in Croatian history. Each of those periods implicitly affected the application and manufacture of insulins. The author summarizes those impacts from the times of the World War I, i.e. from the institution of insulin treatment, to the present days.

The correlation between the development of an industrial production of medicines and the beginnings of insulin production in Croatia has been described, as well as further development and implications of industrial production of insulins in this country. The significance of insulin production for bettering the health protection system in diabetics has been stressed, but also the importance of work performed by Croatian scientific institutions concerned with the disease.

The paper lists the names of those who directly contributed to the development of insulin production or insulin products and their application in Croatia.

⁵⁴ Application de l'ultrason dans les procedes d'extraction. Auters: Doct. Tihomir ŠTIMAC, prof. titulaire, Vera BATINIĆ, Mr. en bioch. med.; Slavica VEDRIŠ, ing. en pharm.; Srećko GROS, ing. en pharm. EUREKA '92. Bruxelles, 4-11. 11. 1992. 41eme SALON MONDIAL DE L'INVENTION de la recherche et de l'innovation industrielle.