

50 LET VÚFB – 50 LET ČESKÉHO VÝZKUMU A VÝVOJE VE FARMACII

MIROSLAV KUCHAR a ZDENĚK NOVOTNÝ

*Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, U Kabelovny 130,
102 01 Praha 10
e-mail: kuchar@vufb.cz*

Došlo 5.11.03, přijato 18.11.03.

Klíčová slova: Zentiva, výzkum

Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii (VÚFB) vznikl v r. 1951 z Výzkumného a kontrolního ústavu Spofa, který byl vytvořen z výzkumných pracovišť několika výrobních závodů převážně v pražském regionu. V témže období byla dokončena výstavba nové budovy v Kouřimské ul. v Praze – Vinohradech, kde byl provoz ústavu zahájen 28. listopadu 1951. Postupně byly vybudovány další pobočky v Rosicích a Konárovicích, kam se soustředily především aktivity související s hodnocením toxicit léčiv včetně chovu pokusných zvířat. V r. 1967 se VÚFB spojil s Výzkumným ústavem léčivých rostlin v Praze – Hloubětíně. V 50. a 60. letech se ústav profiloval jako významné a prakticky jediné středisko výzkumu a vývoje humánních léčiv pro farmaceutický průmysl v tehdejší Československu. Po roce 1989 se v České republice postupně měnila organizace farmaceutického průmyslu a majetkoprávní vztahy ve farmaceutických firmách a tyto změny se zákonitě projeví i ve statutu VÚFB a v charakteru jeho činnosti. Proces privatizace zahájený v r. 1993 vytvořením akciové společnosti a ukončený v r. 1998 začleněním VÚFB jako dceřinné společnosti do a.s. Léčiva, změnil výrazně strukturu ústavu z hlediska profesního i personálního, ale současně ji přiblížil potřebám moderní farmaceutické společnosti, zabývající se vývojem a výrobou generik s vysokým inovačním potenciálem.

Období rozvoje ústavu je spjato s řadou významných vědeckých a výzkumných pracovníků, kteří se svojí činností zasloužili o vynikající pověst ústavu nejen v tuzemsku, ale i v zahraničí. Uvědomuji si nedokonalost každého jmenného seznamu, nicméně bych chtěl v této souvislosti zmínit M. Protivu, M. Semonského, V. Trčku, Z. Buděšínského, J. Trojánka, J. Körbla a dlouholetého ředitele ústavu O. Němečka. Téměř po celou existenci ústavu se dařilo udržovat krok se světovými trendy výzkumu a vývoje, nejen z hlediska odborné úrovně, ale i po stránce organizace řízení výzkumných a vývojových aktivit. Tzv. maticový model řízení s horizontálním vedením projektů a vertikálním řízením činností byl postupně zdokonalován již od počátku 70. let. Metodické přístupy k výzkumu a vývoji prošly ve světovém měřítku v druhé polovině 20. století neobyčejně rozsáhlou a zásadní modernizací všech činností počínaje syntetickými přístupy a konče biologickým hodnocením. Přes nepřízeň tehdy existujících ekonomických bariér se VÚFB dokázal vyrovnat s rozvojem instrumentálních analytických metod, s různými typy laboratorních praxí i s racionálními přístupy ke zpraco-

vání experimentálních dat s použitím statistických metod. Teprve druhá polovina 80. let spojená s masivním využitím výpočetní techniky na všech úrovních výzkumu a vývoje a s rozvojem genového inženýrství v přípravě i biologickém hodnocení nových léčiv vedla ke ztrátě kontinuity se světovou úrovní výzkumu a vývoje. Byl to především rozvoj matematických metod molekulového modelování, který otevřel cesty k pochopení mezimolekulových interakcí a který se nepodařilo v českém farmaceutickém výzkumu zachytit.

Vynikající úroveň výzkumné činnosti VÚFB dokumentuje skutečnost, že v průběhu uplynulých 50 let bylo ve VÚFB objeveno 33 originálních léčiv, jejichž seznam je uveden v tabulce I. Z nich bylo 31 do r. 1990 zaregistrováno a 2 jsou v současné době v různém stadiu vývoje. Přehledně jsou tyto výsledky shrnuty v tabulce II. Za toto období bylo připraveno a biologicky hodnoceno více než 20 000 nových látek. Relativně vysoká úspěšnost výzkumu a vývoje ve VÚFB je vyjádřena příznivým poměrem mezi počtem biologicky hodnocených látek a léčiv, která prošla úspěšně klinickým zkoušením. Lze ji do jisté míry vysvětlit tím, že výzkum byl zaměřen převážně na léčiva s odvozenou strukturou – tedy na tzv. „me-too“ léčiva – a rovněž jejich klinické výsledky nebyly podrobeny tvrdým podmínkám volného trhu. Pokud se však podařilo odhadnout nejnovější trendy v mechanismu účinku, po případě významně zlepšit terapeutický index, byla získána léčiva, která našla uplatnění i na zahraničních trzích (viz tabulka II). Příkladem je kardiovaskulární léčivo metipranolol, jehož lékovou formu pod názvem Torrat vyráběla firma Boehringer Mannheim. Za hlavní období jeho existence (1971–1993) bylo metipranololu prodáno celkem za 11,2 mld Kč, z toho za 541,4 mil. DEM (9,7 mld Kč) v zemích EU. Neméně významným a ekonomicky ještě úspěšnějším preparátem je antidepresivum Prothiaden s aktivní substancí dosulepin, jejímž výlučným zahraničním výrobcem lékové formy byla anglická firma Boots. V období 1968 až 1994 bylo zpracováno do lékové formy celkem 196 tun substance a celkový obrát činil 19,52 mld Kč. Během nejproduktivnějšího desetiletí 1980–1989 představovaly celkové tržby v přepočtu 12,37 mld Kč, z toho 12,09 mld v zahraničí. Rozložení prodeje na tuzemský a zahraniční trh ukazuje, jak je důležité s léčivem proniknout na rozsáhlejší teritorium. Celkem 7 originálních léčiv VÚFB – především formou licencí – se uplatnilo na zahraničních trzích. Zatím poslední originální látka, která byla poskytnuta formou licence do zahraničí, je flobufen, který zavádí na trh francouzská firma Virbac jako antireumatikum pro veterinární účely.

Po celou dobu dosavadní existence byla ve VÚFB věnována rozsáhlá pozornost vývoji generik. Před rokem 1989 byl tento vývoj stimulován spíše politickými požadavky, které směřovaly k maximální, avšak nikdy nedosažené nezávislosti na západních trzích. Zvláště výrazně se tyto snahy projeví v 70. a 80. letech, kdy bylo vyvinuto celkem 108 lékových forem generik a vypracovány syntetické postupy pro 49 substancí. Výsledky vývoje generik za toto období podle hlavních terapeutických skupin jsou shrnuty v tabulce III. Relativně vysoký počet těchto projektů a především procenta jejich rea-

Tabulka I

Seznam originálních léčiv vyvinutých ve VÚFB v letech 1951–2001

Číslo	Aktivní látka	Obchodní název	Biologická účinnost	Výrobce ^a
1	Mephenhydramin	Alfadryl	antihistaminikum	Léčiva
2	Mebrophenhydramin	Bromadryl	antihistaminikum	
3	Ethyl biskumactát	Pelentan	antikoagulans	
4	Hexasonium jodid	Thiospasmin	spasmolytikum	
5	Trimekain.HCl	Mesokain	lokální anestetikum	Léčiva, Slovakofarma
6	Kebuzon	Ketazon	protizánětlivý	Léčiva
7	Benzododecinium bromid	Ajatin	desinficiens	Slovakofarma
8	Terlipressin	Remestyp	vasokonstrikt.	Ferring
9	Sulfamethoxydin	Sulfamethoxydin	antibakteriální	Slovakofarma, Léčiva
10	Karbopendecinium bromid	Septonex	desinficiens	
11	Tribuzon	Benetazon	protizánětlivý	
12	Medosulepin	Methiaden	antihistaminikum	
13	Bisulepin	Dithiaden	antihistaminikum	Léčiva
14	Dosulepin	Prothiaden	antidepresivum	Boots, Léčiva
15	Lisurid	Lysenyl	inh.prolaktinu	Léčiva
16	Tergurid	Mysalfon	inh.prolaktinu	Léčiva
17	Metipranolol	Trimepranol	antiarytmikum	Slovakofarma
18	2-aminotridekan hydrogen adipát	Septisan	desinficiens	Slovakofarma
19	Oxyprothepin mesylát	Meclopin tbl	neuroleptikum	Léčiva
	dekanoát	Meclopin inj.	neuroleptikum	Spofa
20	Heparinoid S	Heparoid	venofarmakum	Léčiva
21	Aprotinin	Antilysin	antifibrinolytikum	Spofa
22	Clorothepin	Clothepin	neuroleptikum	Galena
23	Tropesin	Repanidal	antireumatikum	
24	Jopargin	Jaritin	antifungální	
25	Pankensan	Altab-Test	diagnostikum	
26	2-aminotridekan undecylenát	Myco-decidin	antimykotikum	Léčiva
27	Isofloxythepin	Fluothepin	neuroleptikum	
28	Pipethiaden	Migrenal	antimigrenikum	
29	Lysin salicylát	Dolorosan	analgetikum	
30	Metipamid	Hypotylin	diuretikum	Virbac
31	Metazosin	Kenosin	antihypertensivum	
32	Flobufen ^b		antireumatikum	Bioveta
33	Alaptid ^c		hojení ran	

^a Stav na trhu v r. 1998; ^b v r. 1998 úspěšně dokončeno klinické zkoušení v indikaci reumatoidní artritida, nyní jako veterinární přípravek francouzské firmy Virbac; ^c jako veterinární přípravek firmy Bioveta

lizace (téměř 77 % u lékových forem a více než 65 % u substancí) nelze považovat za zcela objektivní kritérium úrovně těchto generických obměn, neboť o realizaci často rozhodovalo pouze snížení tzv. devizové zátěže na nákup zahraničního léčiva. Nicméně řada z nich obstála i v konkurenčním prostředí tržní ekonomiky a nachází uplatnění i na současném tuzemském trhu léčiv. Mezi nejúspěšnější patří protizánětlivé léčivo a analgetikum Ibuprofen, jehož tržní potenciál se pohybuje nad 200 mil. Kč ročně a rovněž hepatoprotektivum Flavobion a vasodilatans Enelbin s ročními tržbami nad 100 mil. Kč. Zmíněné tři preparáty jsou v portfoliu a.s. Léčiva a dokumentují širokou a dlouholetou spolupráci Léčiv s VÚFB. Dokazuje to i skutečnost, že v současném portfoliu a.s. Léčiva je více než 40 lékových forem, které byly vyvinuty ve spolupráci s VÚFB. Mezi aktivními substancemi zpracovanými v těchto lékových formách je i 7 originálních látek VÚFB včetně již

Tabulka II

Originální léčiva vyvinutá ve VÚFB v období 1951–1998 dle terapeutických skupin

Terapeutická skupina	Registr.	%	Zahr. ^a
CNS	6	17,6	1
KVS a venofarm.	7	20,6	2
Antialergika	4	11,8	1
Protizánětlivé	5	16,2	2
Chemoterapeutika	6	17,6	–
Ostatní	5	16,2	–
<i>Celkem</i>	<i>33</i>	<i>100</i>	<i>6</i>

^a Preparáty uplatněné v zahraničí, obvykle formou licence

Tabulka III

Vývoj generik ve VÚFB v letech 1971–1991

Terapeutická skupina	Lékové formy		Substance	
	vývoj	realizace	vývoj	realizace
Protizánětlivé a analgetika	20	14	9	5
KVS	26	21	12	9
CNS	8	6	6	2
Chemoterapeutika	16	12	10	8
Antialergika	6	5	3	2
GIT	7	6	2	1
Cytostatika	3	1	2	0
Hormony	9	7	1	1
Ostatní	13	11	4	4
<i>Celkem</i>	<i>108</i>	<i>83^a</i>	<i>49</i>	<i>32^b</i>

^arealizováno celkem 76,9 %; ^brealizováno celkem 65,3 %

zmíněného dosulepinu. Kromě předchozích tří ještě další čtyři preparáty přesáhly ročním obratem 100 mil. Kč. Rovněž v portfoliu dalších českých a slovenských farmaceutických firem je dosud řada preparátů originálních i generických, které byly vyvinuty ve VÚFB. U originálních léčiv jsou současní výrobci uvedeni v tabulce I. Preparáty vyvinuté ve VÚFB tedy nemalou měrou přispívaly po celou dobu jeho dosavadní existence k celkovému obratu českého a slovenského farmaceutického průmyslu.

V neposlední řadě je třeba vyzdvihnout i významnou roli VÚFB ve výchově řady odborníků, kteří se uplatnili a uplatňují v různých oblastech farmacie v České republice. Od podzimu 2000 VÚFB otevřelo novou kapitolu své historie, neboť svoji činnost přeneslo do areálu a.s. Léčiva. Věříme, že VÚFB v nových podmínkách naváže na své předchozí úspěchy a výrazně přispěje k dalšímu rozvoji své mateřské firmy.

Další konsolidace farmaceutického průmyslu se nezastavuje ani v současné době. V létě roku 2003 došlo k integraci společností Léčiva a Slovakofarma, při níž vznikla nová skupina Zentiva. Její součástí je i VÚFB, před kterým jsou tak nové úkoly vzhledem k silnému postavení chemické výroby ve Slovakofarmě a důrazu kladenému na rozvoj výroby aktivních farmaceutických substancí ve skupině.

M. Kuchař and Z. Novotný (VÚFB a.s., Prague): Fifty years of the Research Institute for Pharmacy and Biochemistry

The Research Institute for Pharmacy and Biochemistry (VÚFB) officially started its activities in 1951 as the successor of the Spofa Research and Control Institute. In the fifties and sixties of the last century, the Institute acquired the profile of a prestigious and actually the only centre of research and development of human pharmaceuticals for the then Czechoslovak pharmaceutical industry. The research of the Institute was focused on substances acting on the central nervous system, blood circulation and coagulation, inflammatory processes, microbial infections and cancerostatics. The remarkable position of VÚFB in research and development of pharmaceuticals is evidenced by the fact that 31 original human drugs have been approved for commercialization. Seven of them enjoyed a good reputation on foreign markets and were licensed. The antidepressant dosulepin referred to as Prothiaden and cardiovascular substance metipranolol referred to as Torrat found general appreciation on the European market. Privatization of the Institute starting in 1993 was completed in 1998 by incorporating of the VÚFB into Léčiva Inc.