

VÝSLEDKY FARMACEUTICKÉ VÝROBY V PĚTILETCE A JEJÍ VÝVOJ V BUDOUCNOSTI*

SVATOPLUK MAREK

Zakončení první pětiletky v československém hospodářském rozvoji je příležitostí, abychom se obrátili a podívali zpět na vykonanou cestu. Srovnáme-li nynější stav farmaceutického průmyslu ve všech odvětvích se stavem na konci druhé světové války — anebo ještě lépe se stavem před válkou — objeví se nám celý mnohotvárný obraz ve své úplné členitosti. Vidíme, že uplynulé období je takovým krokem kupředu, který byl nemyslitelný v první republice a neuskutečnitelný, kdyby nebylo roku 1945 a 1948. Byli bychom dodnes spjati a zavázáni tisícerými pouty na západ a tím i zcela závislí na libovůli západních monopolů a kartelů.

Pamatujeme se, jak za první republiky se někteří nadšení jednotlivci pokoušeli o první kroky na poli farmaceutického průmyslu, a pamatujeme se také, jak tyto pokusy skončily: pod tlakem finančního a průmyslového kapitálu, tuzemského a zvláště zahraničního, závody jen živořily převážně ve formě okrajové výroby lékárnické, t. j. výroby injekcí, tabletek a jiných forem hotových výrobků připravovaných z dovážených základních farmaceutických léčiv. Několik málo čestných výjimek, t. j. pokusů o vlastní výrobu základních léčiv, bylo v celkovém hospodářském dění bez významu. Můžeme tedy právem říci, že zahraniční koncerny záměrně utlačovaly rozvoj našeho průmyslu, s úmyslem vytvořit z ČSR odbytový trh pro své vlastní výrobky, s úmyslem vytvořit z ČSR pouze dodavatele surovin z přírodních zdrojů a nejtěžší lidské práce. Důkazem toho byly desítky zastupitelských kanceláří nejrůznějších zahraničních farmaceutických továren, jejich nákladná reklama a propagace, a na druhé straně velká emigrace pracovníků, kteří nenalezli v tuzemsku obživu.

Zásadní obrat nastal teprve po roce 1945 a 1948. Znárodnění bank, průmyslových podniků a zahraničního obchodu osvobodilo průmysl od tlaku kapitálu, ale současně jej postavilo před veliké úkoly budovatelské. Znárodnění výroby a distribuce umožnilo statisticky zpracovat do té doby nekontrolovatelný dovoz a výrobu, v číslech promítnout celou bilanci spotřeby a její krytí tuzemskou výrobou a dovozem. Skutečnost byla mnohem horší, než se očeká-

* Prednesené na sjazde chemikov v Banskej Štiavnici v júli 1954.

valo podle dřívějších odhadů. Závislost na dovozu tvořila asi 65%, ve vybraných druzích léků naprosto nezbytných pro udržení základní léčebné péče tvořila 80%. Prvním a základním úkolem pětiletky bylo tedy vybudovat výrobu vybraných základních léčiv (antibiotika, analgetika, anestetika, barbituráty, sulfonamidy, vitaminy, hormony, alkaloidy, glykosidy). Pro veřejnost neznamenal toto budování žádnou změnu, ale odborníkům je jasno, kolik je za tím skryto obětavé a záslužné práce výzkumníků, technologů a konstruktérů. Vezmeme-li objem základní chemicko-farmaceutické výroby v roce 1949 za základ 100%, jevil se růst takto:

rok	%
1949	100
1950	164,3
1951	254,4
1952	409,6
1953	692,1

Nutno zvlášť ocenit vysokou politickou uvědomělost a rychlý odborný růst kádrů dělnických i technických, kteří během pěti let v nejdůležitějších oblastech dohonili vyspělý průmysl jiných zemí s tradicí více než padesátiletou.

Snad v některých ojedinělých případech pro malé zkušenosti a veliký rozsah úkolů se staly chyby, ale v celkovém rámci byly základní úkoly vybrány dobře a úkoly pětiletky byly nejen splněny, ale i překročeny.

V rámci této zprávy nutno se také zmínit o veliké práci organizační, která je úzce spjata s výstavbou farmaceutického průmyslu. V první a druhé etapě znárodnění bylo začleněno asi 150 závodů a výroben nejrůznější velikosti a nejrozmanitějšího technického zařízení a vybavení. Všechny tyto výrobní jednotky vyráběly asi 5000 druhů léčivých přípravků (asi v 7000 velikostech balení) nejrůznější hodnoty od lékařsky ověřených a vyzkoušených až do přípravků bezcenných, udržovaných při životě jen neseriosní a nákladnou reklamou. Často pod chráněnými fantastickými názvy jednotlivých výroben byly uváděny na trh přípravky stejného složení.

Rozsáhlou odbornou prověrkou všech přípravků byl počet přípravků ponechaných ve výrobě snížen asi na 500. Počet přípravků starého typu se dále snižuje na základě nových zkušeností a doplňuje se zaváděním nových výrobků se specifickým účinkem, podle vědeckého pokroku, přání lékařů a možností našeho průmyslu.

Po provedené restrikci přípravků byla provedena i koncentrace výroben do nejlépe vybavených továren, aby bylo využito jak strojního a laboratorního zařízení, tak i odborných kádrů.

Stručně bychom mohli charakterisovat stav naší výroby takto:

1. V oblasti derivátů salicylových, pyrazolonových, barbiturových a sulfonamidových máme základní požadavky našeho zdravotnictví kryty domácí výrobou. Ještě v tomto roce bude zahájena výroba některých speciálních druhů podle požadavků lékařů. Požadavek injekčního thiobarbiturátu bude také v blízké době splněn.

2. Obdobná situace je i v antibiotikách. Značná výroba penicilinu a chloramfenikolu kryje nutnou potřebu a získané zkušenosti umožní rychlou výstavbu nových zařízení v daleko větším rozsahu. Streptomycin a chlortetracyclin se vyrábějí zatím v poloprovodním měřítku. Také zde získané zkušenosti budou podkladem pro vybudování většího provozu.

3. Roentgenová diagnostika je další skupinou, kde bylo dosaženo značného rozšíření palety i zlepšení kvality. Doplněním o jodovanou pyridonoctovou kyselinu budou prakticky splněny požadavky zdravotnictví.

4. Analeptika jsou kryta domácí výrobou v dostatečném měřítku.

5. Ve skupině alkaloidů byla podstatně rozšířena výroba morfinu a jeho derivátů, zavedena výroba atropinu, skopolaminu. Zvláště významným přínosem bylo zavedení výroby čistých a hydrovaných námelových alkaloidů z domácí suroviny. Zcela byl odstraněn dosud veliký dovoz námele různého obsahu a typu a očkovaním žita námelovinou na plánovaných potřebných plochách máme zajištěn dostatek suroviny.

6. Synthetické alkaloidy (pilokarpin, papaverin, efedrin) a polosynthetické alkaloidy (dihydroergotoxin, dihydroergotamin, methylergobasin) doplňují řadu přirozených alkaloidů.

7. Digitalisové glykosidy a některé saponiny jsou výzkumnicky dořešeny a některé jsou již v poloprovodním měřítku vyráběny. Po prohloubení a zdokonalení poloprovodu budou tyto přípravky v dostatečném množství k dispozici.

8. Téměř stejná situace je ve vitamínech. Poloprovody kryjí částečně spotřebu a po provedení výstavby také na tomto poli bude tuzemská spotřeba více než dostatečně kryta. Vitamin D₂ se vyrábí již nyní v přebytku.

9. Velmi dobře se vyvinula situace v hormonech. Přes značné obtíže, které přináší řešení problémů tak nesnadných, jako je izolace proteohormonů z přirozeného materiálu anebo synthesisa steroidních hormonů, práce výzkumníků a techniků skončila úspěšně a řada hormonů je v dostatečné míře k dispozici. Zde však zbývá pro výzkumníky ještě mnoho práce jak po stránce zvýšení výtěžnosti, tak i po stránce zdokonalení výrobních metod.

10. Ve skupině anestetik, antihistaminik, spasmolytik, parasimpatikomimetik, uterotonik a kurarových látek přinesl výzkum cenné poznatky jednak reprodukcí látek již známých, jednak objevením nových látek různé účinnosti a toxicity. Přesný biologický a klinický průzkum ukáže, které budou určeny pro výrobu.

Tento stručný výběrový přehled ukazuje cestu již vykonanou a současně

naznačuje i nejbližší vývoj farmaceutického průmyslu u nás. S celým rozvojem úzce souvisí i otázka jakosti léčiv, otázka kontrolních metod a účinné kontroly na závodech. Právě na tomto poli se po znárodnění objevily veliké disproporce jednak zděděné po dřívější kapitalistické výrobě, jednak způsobené velikým zpřesněním a prohloubením vědeckých kontrolních metod během války, kdy náš průmysl stagnoval. Převzaté výrobní závody neměly až na ojedinělé výjimky vybudovanu kontrolu ani chemickou, tím méně pak biologickou. Nebylo sdostatek zkušených pracovníků v tomto oboru činnosti, nebyla ani potřebná zařízení a potřebné místnosti. Nebylo ani sdostatek standardních pokusných zvířat, bez nichž výzkum a kontrola v moderní době jsou nemyslitelné.

Pro farmaceutický výzkum i pro osvojení a výzkum moderních kontrolních metod byla zvláště cenná pomoc vysokých škol, které přes válečné ztráty a pětileté násilné uzavření, přes ohromné návaly posluchačů v poválečných ročnících, umístily dislokovaná výzkumná a kontrolní pracoviště Spojených farmaceutických závodů, počaly samy pracovat výzkumně a ujaly se i výchovy budoucích výzkumníků. Mnozí posluchači, jimž bylo studium přerušeno uzavřením vysokých škol, přešli za války do různých továren farmaceutických a nefarmaceutických, pokračovali v studiu soukromě a získali tak nejen zkušenosti provozní, ale i praktický a po válce na vysokých školách i teoretický základ k svému budoucímu výzkumnickému povolání. Po vybudování Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii byla do té doby rozptýlená výzkumná a kontrolní pracoviště zkoncentrována v jediném nákladně vybudovaném ústavu. Výzkumný ústav je chloubou našeho farmaceutického průmyslu, vědecké práce z něho jsou vysoké vědecké úrovně. Za vynikající práci byli dr. Buděšínský, dr. Protiva a doc. dr. Přibil vyznamenáni státní cenou. Na poli farmaceutického výzkumu významně se zúčastnily i Československá akademie věd, Ústav chemické technologie organických látek Slovenské akademie věd v Bratislavě a Výzkumný ústav organických syntes v Rybitví.

Zcela samostatné postavení zaujímá Kontrolní ústav farmaceutický. Jeho úkolem je nejen propracovávat a prohlubovat kontrolní metody léčiv podle nejnovějších poznatků vědy a zavádět tyto zdokonalené metody na závodech, ale současně bdít nad kvalitou práce technických kontrolních oddělení na závodech, školit jejich pracovníky a superkontrolou trvale sledovat jejich činnost. Fyzikální, chemickou a fyzikálně-chemickou kontrolu vstupní, mezioperační a výstupní provádějí přímo závody ve svých technicko-kontrolních odděleních. Tam se provádí také mikrobiologická kontrola (sterilita) a eventuálně i zkoušky na pyrogeny. Veškerá biologická kontrola je koncentrována v Kontrolním ústavu farmaceutickém, protože není ani dobře možné ani účelné vzhledem k nedostatku kvalifikovaných kádrů a nákladnosti zařízení vybudovávat tento typ kontroly na jednotlivých závodech. Kontrolnímu

ústavu farmaceutickému patří také dvě farmy pro pěstování laboratorních zvířat, jejichž přebytky jsou dodávány jednak do Výzkumného ústavu, jednak Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Nejvyšší dozor a rozhodující slovo v otázkách kvality léčiv má Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Další výzkumné ústavy, které pracují pro rozvoj farmaceutického průmyslu, jsou Výzkumný ústav antibiotik v Roztokách (ředitel laureát státní ceny ing. M. Herold), Výzkumný ústav léčivých rostlin (ředitel doc. dr. Z. Blažek) a letos zřízený Výzkumný ústav imunologický (ředitel MUDr. J. Málek). Význam těchto ústavů stále stoupá zvyšovanou spotřebou antibiotik a požadavkem lékařů na další antibiotika se širokým spektrem účinnosti, dále stoupající spotřebou ser, vakcín a očkovacích látek a konečně snahou po rozšíření surovinové základny v úseku léčivých rostlin.

A nyní několik slov k budoucímu vývoji farmaceutického průmyslu.

Dosavadní přestavba a výstavba farmaceutického průmyslu vyřešila nejpalčivější otázky základních surovin, antibiotik a několika druhů naléhavě požadovaných speciálních léčiv. V nejbližších letech budou dokončeny další výstavby a tím bude dán spolehlivý základ k dalšímu vývoji, opírajícímu se o vlastní výzkum a nejnovější poznatky vyplývající ze světového pokroku ve vývoji léčiv. Bude to společná práce chemiků, biochemiků, biologů a farmakologů, na kterou pak navazuje práce technologů a konstruktérů, kteří zajišťují projekt výrobní aparatury.

Úkolem výzkumníků v nejbližších letech bude stále ještě prověřování nových léčiv, která přicházejí v nepřetržitém sledu na světový trh, jejich přísné zhodnocení po stránce terapeutické a jejich eventuální zavedení do výroby. Vidíme na četných případech, že kritické zhodnocení léčiva před zavedením do velkovýroby je velmi důležité, aby nedošlo ke zklamání nadějí nemocných a zklamání lékařů (léky proti TBC a Ca).

Požadavky zdravotnictví jasně ukazují cíl, kterého by mělo být dosaženo: jsou to choroby oběhu krevního, zhoubné nádory a tuberkulóza, které nejvíce ohrožují zdraví a délku života, a proti kterým známe některé léky, jež však daleko nesplňují svůj úkol — navrátit nemocnému dokonalé zdraví, jaké měl před onemocněním. Velikým úkolem biochemiků a fyziologů bude objasnit vztahy mezi vznikem nemoci a obrannými schopnostmi organismu a velikým úkolem chemiků bude nalézt látky, stimuluje obranné schopnosti anebo inhibující růst mikroorganismů anebo růst nekoordinovaně bujících buněk a jejich schopnost tvořit metastasy. Zdá se, že v tomto případě půjde o vliv enzymů a úkolem bude nalézt látky blokující činnost enzymů.

Obdobně není dosud znám účinný lék proti rheumatismu a hostci kloubnímu, ačkoliv jsou to nemoci, které vyřazují desetitisíce lidí z činnosti. Jistě boj proti streptokokovým nákazám v budoucnosti podstatně sníží počet těchto onemocnění, ale onemocnění tato nezmizí zcela a nezmění stav nyní již nemocných.

Dalším úkolem bude nalézt vhodné látky proti nemocem kožním, zejména plísnovým, kterých stále přibývá.

Prohlížíme-li statistiky pracovní neschopnosti, konstatujeme, že na prvním místě mezi všemi příčinami pracovní neschopnosti je skupina onemocnění dýchacího ústroje, včetně anginy a chřipky. Nemocnost těmito chorobami se pohybuje kolem 33% a chřipková epidemie v roce 1951 vyřadila dočasně z práce více než 18% pracujících. Zde bude nutno hledat pomoc spíše v ochranném očkování, ačkoliv účinný lék i v tomto případě by přinesl značnou pomoc zdravotnictví a národnímu hospodářství.

V několika řádcích shrnuté hlavní úkoly ve zdravotnictví znamenají do budoucnosti mnohaletou výzkumnou činnost nejlepších pracovníků ve zdravotnickém výzkumu. Znalosti fyziologie a pathofyziologie jednotlivých buněk, orgánů a nakonec celého lidského organismu řízeného vyššími nervovými centry se neustále prohlubuje. Čím více bude přibývat těchto znalostí, tím lépe bude moci lékař zaměřit svůj zásah do organismu a bude potřebovat tím větší arsenál stále speciálnějších léčiv.

Můžeme tedy říci, že farmaceutický výzkum a výroba jsou teprve na počátku svého rozvoje a že budoucí úkoly budou mnohem větší a mnohem těžší než doposud.

Také veterinární medicína a rostlinná produkce budou požadovat nové a účinnější látky jednak pro boj proti škůdcům rostlinným i živočišným (parazitům), jednak látky zvyšující produkci zemědělskou (použití antibiotik ve výkrmu, zvýšení nosnosti, laktace atd.). Na tomto poli farmaceutický průmysl zůstal ještě mnoho dlužen, spíše však proto, že celá otázka je teprve v počátečním stadiu výzkumu a požadavky zemědělské nebyly přesněji formulovány.

Nemohl jsem a také jsem neměl v úmyslu v tomto stručném, časově limitovaném, referátu podat obsáhlou a podrobnou zprávu o rozvoji každé složky našeho farmaceutického průmyslu. Mohl bych uvést také řadu omylů a chyb, které se objevily teprve později při provádění úkolů a napravování disproporcí. I dnes jsme si vědomi, že další prudký růst musí být v souladu s rozvojem celého našeho hospodářství, zejména v souladu s rozvojem jiných sektorů chemie. Jsme si vědomi i některých nedostatků ve stabilitě léčiv, t. j. závad, jež se projeví nepřiměřeně dlouhým skladováním léčiv, jejichž stabilita nebyla ještě na tak dlouhou dobu prověřena. To vše jsou další úkoly, které již jsou nebo budou řešeny.

Mým úkolem bylo, abych přednesl úvodní referát k dnešnímu jednání, a pokud bylo možno v daném časovém rozmezí, snažil jsem se tento úkol splnit. Doufám, že širší diskuse v odpoledních kroužcích přinese řadu připomínek a návrhů, které budou směrnicí pro další vývoj farmaceutického průmyslu.

Přehledné tabulky

Tab. 1. Spotřeba léčiv v ČSR (v peněžní hodnotě)

	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953
index	100	119	151	176	208	243	264	269

Podle uvedené statistiky se spotřeba léčiv téměř ztrojnásobila. Tabulka neobjasňuje však dvě závažné okolnosti:

1. V letech 1946—1949 část výroby a téměř celá distribuce byla ještě v soukromých rukou a nepochybně docházelo k částečnému zatajování z důvodů daňových.

2. Zvýšení spotřeby vyjadřuje sice zvýšení léčebné péče (vyšší počet lůžek v nemocnicích, větší nároky na ambulantní léčení), nevyjadřuje však současný přechod na používání kvalitnějších a tím i dražších léčiv (zejména v diagnostice, anestezii, u chorob nervových a chorob oběhu krevního, dále používání antihistaminik, antibiotik a pod.).

Tab. 2. Výroba farmaceutických chemikálií (ve váze)

	1949	1950	1951	1952	1953
index	100	196	321	484	593

Prudké stoupání tuzemské výroby (téměř šestinásobné) svědčí o stoupající nezávislosti na dovozu surovin.

Tab. 3. Výroba nejběžnějších hotových léčiv (v kusech)

	1950	1951	1952	1953	1954 (plán)
injekce	100	77	106	72	76
tabletky	100	112	162	80	96
dražé	100	103	134	80	80
syropy	100	87	89	32	36

Pokles v roce 1953 byl způsoben dvěma příčinami:

1. V roce 1952 byly doplňovány zásoby v lékárnách, které byly v roce 1951 převedeny do socialistického sektoru a přebírány téměř bez zásob. Normy zásob v lékárnách a jiných zařízeních nebyly ještě vypracovány, a proto byly požadavky na výrobu (plán) stanoveny odhadem příliš vysoko — což se projevilo v příštím roce poklesem požadavku na výrobu.

2. U syropů akce proti nadměrnému používání syropů se projevila skutečným snížením ve výrobě (místo toho zčásti byla zahájena velkovýroba syropů v lékárnách).

Tab. 4. Zlevnění léčiv (srovnání cen některých léčiv z roku 1938 a 1954).

		<i>cena léčiv v Kčs</i>	
		rok 1938	1954
<i>Acylpyrin,</i>	tabl. 20 × 0,5 g	8,80	2,40
<i>Betuna,</i>	tabl. 20 × 3 mg	20,80	1,20
<i>Celaskon,</i>	tabl. 20 × 0,1 g	37,65	3,20
<i>Citrocarbon,</i>	tabl. 50 ks	11,30	2,00
<i>Dipron,</i>	tabl. 15 × 0,5 g	19,40	3,00
<i>Epistop forte,</i>	tabl. 50	23,65	4,20
<i>Eucoran guttae,</i>	10 ml	18,80	4,20
<i>Hysteps,</i>	tabl. 30	7,10	0,90
<i>Jopton guttae,</i>	50 ml	20,20	3,60
<i>Passit,</i>	100 ml	20,00	6,00
<i>Pneumosyrup,</i>	200 ml	18,30	8,80
<i>Sibrumin,</i>	200 ml	20,80	9,80
<i>Solutan guttae,</i>	30 ml	17,25	5,40
<i>Vitacalcin,</i>	tabl.	21,00	4,00

Koncentrací výroby, využitím strojů a mechanismů byla zlevněna výroba. Po provedené měnové reformě jsou ceny léčiv mnohem levnější než před válkou. Tabulka jasně ukazuje, o co levnější vyrábí socialistický průmysl proti výrobě soukromokapitalistické.

Průměrně se pohybují ceny léčiv běžných druhů asi ve výši jedné třetiny cen předválečných.

ELCHEMOGRAFICKÝ VÝZKUM PASIVITY A KOROSE KOVŮ

VÁCLAV ČUPR

Ústav teoretické a fyzikální chemie Masarykovy university v Brně

V elektrochemické laboratoři se často mohou vyskytnout měření proudové intenzity současně s potenciálem polarisované elektrody a s potenciálem téže elektrody bezprostředně po přerušení polarisujícího proudu. Do popředí zájmu se dostaly v naší laboratoři i korosní otázky, které úzce souvisejí s pasivitou kovů [1]. Pasivní a korosní zjevy pozorované na kovech a na jejich slitinách lze výstižně vykládat elektrochemickým nazíráním podloženým pokusy a měřeními příslušných elektrochemických veličin. Totéž platí také pro třídění korosních pochodů a zkušebních úkonů z oboru povrchové úpravy a ochrany kovů [2].

K naznačeným účelům jsme v naší laboratoři postupně vybudovali zařízení, nazvané elchemograf, neboť jím zachycujeme nebo sledujeme elektrochemické pochody plynulým fotografickým zápisem [3].

Se zřetelem na možnost plynulých zápisů hodnot elektrochemických veličin, jakož i na volbu polarisačních podmínek lze našeho zařízení použít k objektivnímu studiu v čisté elektrochemii, na př. k hlubšímu pohledu do polarisace elektrod, ke studiu jejich vratnosti a nevratnosti, nebo dále v použité elektrochemii, na př. k hledání vhodných podmínek pro katodické nebo anodické pochody atd. Přitom nemalou výhodou se tu ukáže volitelnost polarisační doby nebo měření potenciálů elektrod v bezproudovém stavu, které vede k stanovení přechodných odporů na elektrodách atd.

Jak jsme již výše uvedli, naše měření spočívá v současném zápisu polarisující intenzity i a potenciálu studované elektrody při její polarisaci e_i , jakož i potenciálu e_0 téže elektrody bezprostředně po vyřazení polarisace pomocí přerušovače speciální konstrukce.

Naše fotografické snímky, které v dalším označujeme jako elchemogramy, představují tedy časovou změnu potenciálů a proudové intenzity, jejichž hodnoty jsou zaznamenávány na osu pořadnic, kdežto na osu úseček je nanášen čas anebo jemu úměrná změna vnějšího napětí, vyvolávajícího změny