

# Současný stav a perspektivy výroby antibiotik ve světě a v ČSSR

RNDr. VLASTA MATELOVÁ, CSc., Výzkumný ústav antibiotik a biotransformací, Roztoky u Prahy

Současná situace ve světě na poli výzkumu a výroby antibiotik a přípravků na bázi antibiotik signalizuje prudký rozvoj této vědní a výrobní oblasti. Podle dlouhodobých prognóz budou antibiotika i nadále zaujímat druhé místo ve světové produkci léčiv. Předpokládá se, že nejužívanějšími antibiotiky zůstanou nadále  $\beta$ -laktamáty. Podle prognostických údajů předních světových firem se očekává růst spotřeby antibiotik; v roce 1990 by měla být spotřeba proti roku 1980 více než dvojnásobná, největší rozvoj se však předpokládá v období let 1990–2000, na konci tohoto období by měla být spotřeba proti roku 1980 téměř pětinásobná [1].

Na celkové spotřebě farmaceutických přípravků ve světě se antibiotika podílela v roce 1980 11 %, předpokládá se, že tento podíl v roce 1990 dosáhne 12 % a v roce 2000 již 15 % [1]. Vzrůst spotřeby antibiotik v mezidobí let 1980 až 2000 je podložen očekávaným vzrůstem jejich aplikace v rozvojových zemích Asie, Afriky

a Latinské Ameriky v souvislosti se zvyšováním životní úrovně tamního obyvatelstva a jejich léčebné péče. V těchto zemích budou především aplikována základní antibiotika.

Světová zdravotnická organizace základní antibiotika označuje jako esenciální [2, 3] a dělí je do dvou skupin, z nichž *kategorie I* představuje životně důležitá antibiotika a *kategorie II* sekundárně důležitá antibiotika. Jejich výčet je uveden v *tabulce 1*.

Ve vyspělých státech se budou ve větší míře uplatňovat především tzv. drahá antibiotika, čímž jsou myšleny *peniciliny III. a IV. generace a ceftalosporiny III. generace*, každá generace těchto léčiv disponuje rozšířeným spektrem účinnosti a dalšími terapeutickými výhodami [4]. Kromě toho lze očekávat rozvoj *antibiotik s novými specifickými vlastnostmi* typu např. Augmentinu, což je komerční název pro kombinaci kyseliny klavulanové [4, 5] a amoxycillinu, vyznačující se zvýšenou účinností



Tabulka 1.

Esenciální antibiotika	Kategorie
aminoglykosidová antibiotika	
gentamycin	II
kanamycin	II
amikacin (semisyntetický derivát kanamycinu)	II
peniciliny a polosyntetické peniciliny	
benzylpenicilin	I
(různé léčebné formy)	
ampicillin	II
cloxacillin	II
chloramfenikol	I
erytromycin	II
tetracyklinová antibiotika	
tetracyklin	I
doxycyklin	II
tuberkulostatická antibiotika	
streptomycin	I
rifampicin	II
antibiotika s cytostatickým účinkem	
bleomycin	II
doxyrubicin	II

amoxycillinu při současně inaktivaci penicilinázy kyselinou klavulanovou, dále antibiotika s účinností protivirovou a protinádorovou.

Podle objemu odbytu antibiotik v ekonomicky vyspělých státech lze řadit na první místo cefalosporiny, za nimiž následují ampiciliny a amoxyciliny, tetracykliny, peniciliny, erytromyciny, aminoglykosidy a antibiotika ostatních skupin [6].

Hodnota celosvětové roční produkce substancí polosyntetických penicilinů a cefalosporinů je odhadována na více než 1 250 mil. US dolarů. Pro výrobu polosyntetických penicilinů a cefalosporinů je třeba více než 5 000 tun fermentačně získaných meziproductů a více než 4 000 tun látek potřebných k syntéze postranních řetězců [7].

Ve světě se rovněž inovuje sortiment technických antibiotik, zvláště antibiotik využívaných v zemědělství včetně kokcidostatik. Očekává se, že i objemově největší produkty jako je tylosin a monensin budou pravděpodobně nahrazeny novými preparáty.

Vyhledávání nových antibiotik [8, 9] nebo příprava vhodných derivátů známých antibiotik probíhá kontinuálně již několik desetiletí, přesto jsou stále ještě bílá místa, pokud jde o pokrytí účinností na některé typy patogenů, zejména pokud se týče účinků na rezistentní patogeny, viry a nádorové buňky. Doposud bylo objeveno více než 3 000 antibiotik a pouze 30 až 50 z nich má zásadní význam. Přesto úsilí vyhledávání nových antibiotik, resp. antibiotik s výhodnými vlastnostmi, jako je nižší toxicita, širší spektrum účinnosti, lepší absorpce, vyšší a dlouhodobý účinek, pokračuje. Získávání nových antibiotických látek, jak je všeobecně známo, není vázáno pouze na objev nových produkčních kmenů, nýbrž v současnosti se převážně využívá metod chemických, polosyntetických, enzymových, mutasyntetických a metod genového inženýrství [10], které vedou k získání nových antibiotických látek specifických vlastností. Lze říci, že počet derivátů antibiotik připravených některou z uvedených metod jde dnes již do tisíců. Pro budoucnost se odhaduje, že v roce 1990 bude v USA například jen technikou genového inženýrství připraveno antibiotik v hodnotě přes 1 miliardu US dol. [11, 12].

V Československu za 35 let existence farmaceutického

fermentačního průmyslu SPOFY se původní fermentační kapacita 90 m<sup>3</sup> rozrostla na více než 2000 m<sup>3</sup> v n. p. Biotika, ve Výzkumném ústavu antibiotik a biotransformací, ve Výzkumném ústavu pro biofaktory a veterinární léčiva, z toho asi 80 % kapacity je využíváno k výrobě preparátů určených pro zemědělství. Z hlediska celosvětové výroby je podíl československé výroby relativně malý.

Československý výzkum antibiotik započal současně se zavedením výroby prvního antibiotika v Československu — penicilinu v roce 1949. V průběhu let byla ve Výzkumném ústavu antibiotik vyřešena biotechnologie výroby penicilinu G, V, streptomycinu, chlortetracyklinu, tetracyklinu, oxytetracyklinu, doxycyklinu, erytromycinu, fungicidinu, neomycinu, aktidionu, cefalosporinu C, bacitracinu, nisinu, mucidinu, moenomycinu atd. V současné době je vyráběn penicilin G, V, fungicidin, oxytetracyklin, zavádí se výroba cefalosporinu, pro zemědělské účely je vyráběn tylosin, monensin a chlortetracyklin. Výrobní sortiment SPOFY v oblasti antibiotik se v nejbližší době ještě rozšíří o výrobu důležitého protirakovinného antibiotika daunomycinu, jehož výzkum ve Výzkumném ústavu antibiotik a biotransformací byl zahájen díky úzké spolupráci s Mikrobiologickým ústavem ČSAV. V současné době je prvořadým úkolem výzkumu vypracování fermentační technologie penicilinu pro nové velkokapacitní fermentační tanky, které budou instalovány v n. p. Biotika, jejichž uvedením do provozu se výroba penicilinu zhruba ztrojnásobí.

Významnou součástí výzkumu antibiotik u nás je šlechtění průmyslových kmenů, kterým kontinuálně již po 3 desetiletí jsou připravovány vysokoprodukční kmeny pro výrobu klíčových antibiotik.

Na závěr lze konstatovat, že antibiotika mají od 50. let pravděpodobně největší podíl na ekonomických a etických přínosech moderní farmakoterapie. Díky jim se podařilo význačně snížit úmrtnost na nejrozšířenější infekční choroby a antibiotika podstatně přispívají k urychlení průběhu léčby většiny infekčních onemocnění. Úkolem dalekosáhlého významu zůstává boj s virovými nemocemi a zhoubnými novotvarami. Trendy rozvoje výzkumu a výroby antibiotik za poslední desetiletí ukazují užitečnost hledání nových účinných látek z přírodních materiálů, které probíhá souběžně s přípravou semisyntetických derivátů v různých skupinách již dříve objevených sloučenin. Úspěchy v oblasti studia a výroby nových antibiotik zaručují, že i v budoucnosti antibiotika zůstanou jednou z nejdůležitějších skupin léčiv.

#### Literatura

- [1] Skript, č. 509, 10—11, 1980
- [2] Skript, č. 529, 21—23, 1977
- [3] AUTERHOFF, M.: Dtsch. Apoth. Ztg. **120**, 1980, s. 855—858.
- [4] SPRECHER, E.: Dtsch. Apoth. Ztg. **122**, 1982, s. 1016—1028
- [5] Skript, č. 538, 10—11, 1980
- [6] Skript, č. 324, 19, 1978
- [7] Skript, č. 522, 11, 1980
- [8] KIRBY, J. P.: Proc. Biochem. **15**, 1980, s. 14—23
- [9] BERDY, J.: Proc. Biochem. **15**, 1980, s. 28—35
- [10] AHARONOWITZ, Y. a COHEN, G.: Sci. Amer. **245**, 1981, s. 106 až 119
- [11] Skript, č. 580, 10, 1981
- [12] Skript, č. 572, 6—7, 1981

**Matelová, V.: Současný stav a perspektivy výroby antibiotik.** Kvas. prům. **30**, 1984, č. 9, s. 203—205.

V článku jsou stručnou formou uvedeny současné směry výzkumu, vývoje a výroby antibiotik ve světě a tendence rozvoje v budoucích desetiletích. Je podán přehled současné výroby a výzkumu antibiotik v ČSSR.

**Мателова, В.: Современное состояние и перспективы**



производства антибиотиков в мире и в ЧССР. Квас. прум. 30, 1984, № 9, стр. 203—205.

В статье вкратце приведены современные направления исследования, разработки и производства антибиотиков в мире и тенденции развития в будущих десятилетиях. Дан обзор современного производства и исследования антибиотиков в ЧССР.

**Matelová, V.: The Contemporary State and Perspectives of Antibiotic Production in the World and in Czechoslovakia.** Kvas. prŮm. 30, 1984, No. 9, pp. 203—205.

The contemporary trends in a research and production of antibiotics in the world and trends in the de-

velopment in the future are briefly described in the article. A review of the contemporary production and research of antibiotics in Czechoslovakia is described.

**Matelová, V.: Der gegenwärtige Stand und die Perspektiven der Produktion der Antibiotika in der Welt und in der ČSSR.** Kvas. prŮm. 30, 1984, Nr. 9, S. 203—205.

In dem Artikel werden zusammenfassend die gegenwärtigen Richtungen in der Forschung, Entwicklung und Produktion der Antibiotika im Weltausmaß sowie auch die Entwicklungstendenzen in der Perspektive der nächsten Jahrzehnten angeführt. Der Artikel enthält weiter eine Übersicht der gegenwärtigen Produktion und Forschung der Antibiotika in der ČSSR.