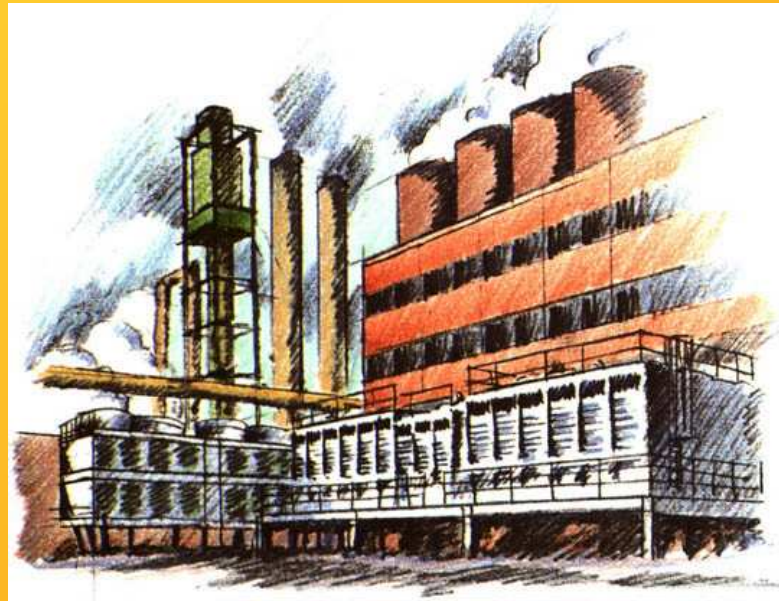


Studijní materiál k předmětu Chemická exkurze C6950

Brno 2011

Teva Czech Industries s.r.o.



Vypracovaly: Bc. Martina Klašková, Bc. Milada Schulzová

Úpravy: Mgr. Zuzana Garguláková, doc. Ing. Vladimír Šindelář, Ph.D.

Obecné informace

Teva Czech Industries s.r.o.

- **významný farmaceutický výrobce**
- dceřiná společnost izraelské společnosti **Teva Pharmaceutical Industries Ltd.**, světově největšího výrobce generických léčiv a aktivních farmaceut. substancí
- společnost působí **na českém trhu od r. 1997** a po spojení se společností IVAX Pharmaceutical s.r.o. (dříve Galena a.s.) v r. 2006 se stává **jednou z deseti nejvýznamnějších farmaceutických společností v ČR**
- v podniku je zaměstnáno více než 1500 pracovníků
- adresa:
Ostravská 29
Opava–Komárov



Historie společnosti

- **1883** – lékárník Gustav Hell zakládá společnost GUSTAV HELL & Company
- **1939** – nové obchodní jméno – HELLCO
- **1948** – počátek experimentů se žitem uměle infikovaným námelem
- **1952** – nové obchodní jméno – **GALENA, n.p.** – výroba je zaměřena na **galenika** (výroba např. Sibruminu – léku proti bolesti a kašli)
- **1959** – převzata výroba **glykosidů a námelových alkaloidů**
- **1961** – doplňujícím programem Galeny se stává výroba nápojových koncentrátů (výroba **sirupu KOFO** pro výrobu Kofoly)
- **1964** – do provozu uveden objekt éterové extrakce, zahájena výroba **polysyntetických penicilinů**



Historie společnosti

- **1994** – vznik akciové společnosti – majoritním akcionářem se stává americká společnost IVAX Corporation
- **2001** – nové obchodní jméno – **IVAX-CR**
- **2002** – IVAX Corporation získává 100% podíl ve společnosti, mj. je odprodána ochranná známka a know-how výroby sirupu KOFO společnosti Santa
- **2003** – nové obchodní jméno a právní forma – **IVAX Pharmaceuticals s.r.o.**
- **2006** – převzetí izraelskou nadnárodní korporací **TEVA**
- **2008** – započata výstavba nové výrobní linky za více jak 1 mld. Kč pro výrobu až 8 miliard tablet ročně
- **2009** – nově název **Teva Czech Industries s.r.o.**
- **2010** – spuštění nového závodu do ostrého provozu



Produkty

– ve společnosti Teva Czech Industries jsou vyráběny jednak

- hotové **generické léčivé přípravky** (v divizi Pharma), tak i
- samotné **účinné farmaceutické látky a rostlinné extrakty** (v divizi TAPI)

– v největším zastoupení jsou produkována:

- **antiastmatika** – léčiva k léčbě astmatu
- **cytostatika** – léčiva k léčbě nádorových onemocnění a leukémie
- **imunopresiva** – léčiva omezující/zabraňující činnosti imunit. systému
- **hypolipidemika** – léčiva ke snížení zvýšené koncentrace lipidů v plazmě
- **antihypertenziva** – léčiva ke snížení patologicky zvýšeného tlaku krve

– léčivé přípravky jsou vyráběny v podobě **tablet, tobolek**
či **kapalných lékových forem**

– jako účinné farmaceut. látky jsou produkovány předně
námelové a morfinanové alkaloidy (z přírodních materiálů)



Produkty

Generické léčivé přípravky

- výrobu, balení a prodej léčivých přípravků zajišťuje divize **Pharma**
- podíl výroby těchto přípravků z celkové roční produkce závodu činí **60–65 %**
- přípravky jsou vyráběny jako:
 - **sterilní roztoky** – oční kapky, oční voda
 - **nesterilní roztoky, suspenze a emulze** – ústní, nosní a ušní kapky, ústní roztoky, nosní a ústní spreje, sirupy, roztoky a spreje pro kožní aplikaci
 - **tablety** – zhotovovány zejména technologií tzv. „přímé komprese“
 - **měkké želatinové tobolky** (v případě přípravků s cyklosporinem)
- současná roční produkce činí:
 - **2,5 mil. litrů** kapalných lék. forem (> 65 mil. balení)
 - **400 mil. tablet** (> 15 mil. balení)
 - **21 mil. tobolek** (~ 700 000 balení)

výroba Sanorinu



cyklosporin – látka ovlivňující autoimunitní reakce organismu (nezbytné užívání při transplantacích)

Produkty

Generické léčivé přípravky

– v roce 2006 se stal opavský závod v rámci Tevy celosvětovým centrem výroby **nosních sprejů** (s roční kapacitou přes 30 milionů kusů těchto léčiv)

Příklady výrobků

- antiastmatika ECOBEC, ECOSAL
- anxiolytikum DIAZEPAM
- antiepileptikum EPIMIL
- antiparkinsonikum PERGOLIT
- antitusika STOPTUSSIN, TUSSIN, JITROCELOVÝ SIRUP
- cytostatika METHOTREXATE, MEDROPLEX
- imunosupresivum EQUORAL
- oftalmologikum OPHTHALMO-SEPTONEX
- sedativum NOVO-PASSIT, ...



anxiolytikum – přípravek k léčbě příznaků při stavech úzkosti, antitusikum – přípravek proti kašli

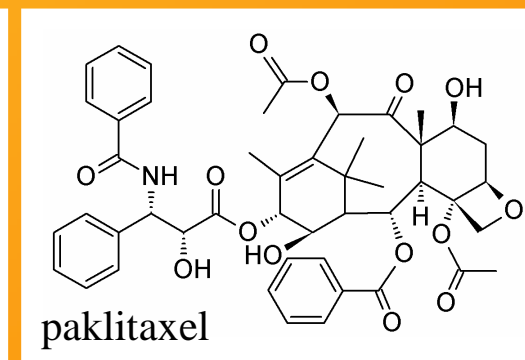
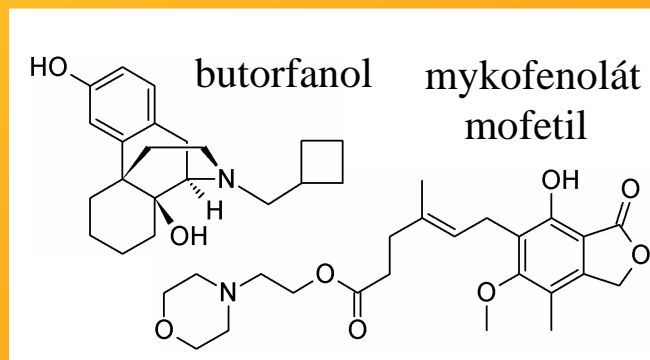
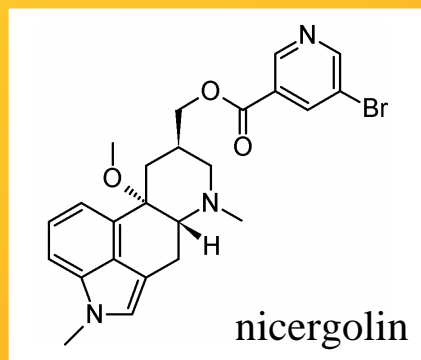
Produkty

Účinné farmaceutické látky (API) a rostlinné extrakty

– mezi nejvýznamnější produkty v této kategorii (vyráběné v divizi **TAPI**) patří:

- námelové alkaloidy nicergolin, kabergolin, lisurid
- morfinanové alkaloidy butorfanol, buprenorfin
- imunosupresiva cyklosporin, mykofenolát mofetil, takrolimus
- cytostatikum paklitaxel

– mimo to má divize TAPI ve svém výrobním portfoliu **všechny komerčně využívané námelové alkaloidy**, což ji činí zcela výjimečným provozem



Produkty

Účinné farmaceutické látky a rostlinné extrakty

- jako základní suroviny pro výrobu API slouží převážně **přírodní materiály**; za tímto účelem je v rámci divize v mnoha případech zajišťována jak jejich **polní produkce**, tak **šlechtění**
- finální produkty jsou pak získávány **izolací a následným čištěním**; stále více produktů je připravováno také **chemickou modifikací** či **synteticky**
- v rámci výzkumu a vývoje jsou dále hledány nové polymorfy a nově byl zahájen i vývoj **vysoce účinných aktivních farmaceutických látek (HAPI)**



a)



b)



c)

a) námel

b) tis červený

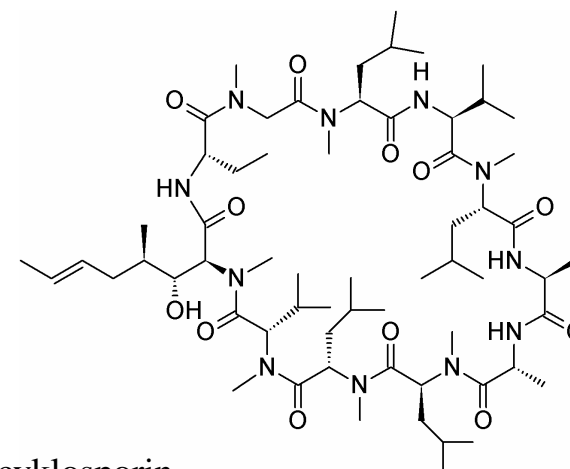
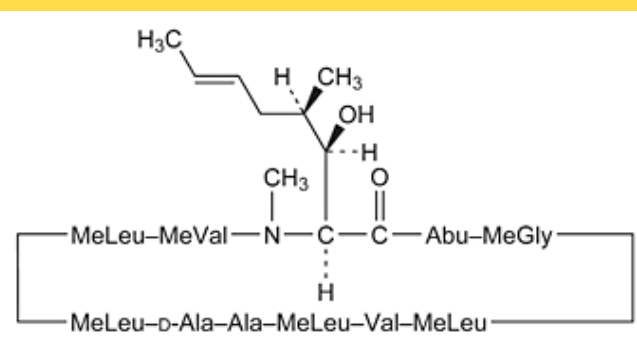
c) ostropestřec mariánský

Výroba cyklosporinu

Cyklosporin A

- významné **imunosupresivum**; užíván k prevenci odmítnutí transplant. orgánů
- jeho molekula obsahuje peptidický řetězec 11 aminokyselin
- původně získáván **povrchovou fermentací** houby *Trypocladium terricola*; dnes je k jeho produkci využívána houba *Tolypocladium inflatum*
- je podstatou léčivého přípravku **Equoral** (vyráběn v kapalně a tabletové formě)

Trypocladium terricola



cyklosporin

Výroba cyklosporinu

Způsob výroby

- **používaný materiál:** glukóza, maltóza, sacharóza, fruktóza, galaktóza, sorbitol, mannitol, kasein, NaNO_3 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, agar, močovina, MgSO_4 , NaCl , ZnCl_2 , MgCl_2 , CoCl_2 , FeCl_3 , ZnSO_4 , acetonitril, *n*-butylacetát, NaOH , HCl a H_2SO_4
- **preparace mikroorganismu:** inkubace houby při teplotě 25°C po dobu 12 dní, úprava pH na hodnotu 5,4 a opětovná inkubace po dobu 72 hodin při 25°C
- **fermentace** po dobu 14 dní při teplotě 25°C a $\text{pH} = 5,7$, naočkování již vzniklou kulturou
- **hydrolýza** účinkem kys. HCl (60 minut při teplotě 121°C), poté ochlazení na pokojovou teplotu a následná inkubace při teplotě 24°C po dobu 14 dní
- **extrakce** po dobu 12 hodin pomocí vhodného rozpouštědla (butylacetátu)
- **stanovení čistoty** pomocí HPLC

Výroba cyklosporinu

Výroba léčivého přípravku Equoral

- jako příklad obecného způsobu výroby léčivých přípravků je možné zhlédnout zde uvedený [videozáznam o výrobě Equoralu](#) (léčivu s cyklosporinem)



Výroba léčivých přípravků

Používané reaktory



Výroba léčivých přípravků

Výroba lékových forem, balení



Použité zdroje

- **domovské stránky společnosti Teva Czech Industries**, dostupné online: <http://www.ivax-cz.com/web/structure/4.html>
- PDF dokument Teva 125 let ve službách zdraví
- **Farmakochemie**, František Hampl, Stanislav Rádl, Jaroslav Paleček, 2007, dostupné online: http://vydavatelstvi.vscht.cz/katalog/uid_isbn-978-80-7080-639-5/anotace/
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Ciclosporin>
- <http://www.equoral.net>
- [http://www.ostravaci.cz/?s=fotoalbum-ostrava&b=97#!lightbox\[fotky\]](http://www.ostravaci.cz/?s=fotoalbum-ostrava&b=97#!lightbox[fotky])

Hypertextový odkaz: <http://www.equoral.net/?page=production>