

Scientists from the University of Pardubice optimized the production of human and veterinary drugs

2020-02-26

They are already familiar with postgraduate studies. At that time, doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D. nor PharmDr. Jan Pavlík, Ph.D. they did not think that they would be able to successfully carry out scientific and research cooperation between the university and the pharmaceutical company, exporting active medicines to more than 55 countries around the world.

photo article Pardubice 1_130385.jpg

A team of scientists from the Department of Organic Compounds Technology of the University of Pardubice headed by doc. Ing. Aleš Imramovský, Ph.D., in cooperation with PharmDr. Jan Pavlík, Ph.D. from **Cayman Pharma sro** has managed to optimize the production of Corey Alcohol-A (-) on an industrial scale. Corey alcohol-A (-) is a basic raw material for the production of all human and veterinary drugs based on prostaglandins. Prostaglandins are substances with various physiological functions that affect the production of hormones or gastric juices, blood coagulation, help to reduce intraocular pressure and may participate in immune and inflammatory processes in the body.

The academic and application sectors were successfully connected thanks to the project "Support of Proof-of-Concept Activities at the University of Pardubice" (TG02010058) funded by the Technology Agency of the Czech Republic (TA CR) from the GAMA program. Partial project solved by doc. Imramovsky was focused on verification of optimization of Corey alcohol-A (-) synthesis in terms of its practical application and on preparation of subsequent commercial use of technology. From the addressed companies producing Corey alcohol-A (-), the company **Cayman Pharma sro** showed interest in technology. and know-how of **Cayman Pharma sro**

Thanks to the purchase of rights to use technology developed by doc. Imramovsky managed to optimize the production of Corey alcohol-A (-) without the outage. The university received an excellent reference and last but not least also funds from the successful commercialization of the project results.

Cayman Pharma sro is an important global manufacturer of APIs (active pharmaceutical substances) based on prostaglandins. It combines over 60 years of experience thanks to the acquisition of the Czech company NeraPharm with the multinational American company **Cayman Chemical**, which is one of the world players on the pharmaceutical market. At present, the company employs 140 employees headed by the Executive Director Ing. Petra Míketová, Ph.D., MBA. The annual turnover reaches almost CZK 400 million and the company's activities are certified in the ISO system and approved under the GMP (Good Manufacturing Practice) regime by the Czech SUKL (State Institute for Drug Control) and the American FDA (Food and Drug Administration).

What led you to research in this area?

Doc. Imramovský: K výzkumu v této oblasti nás přivedla kombinace více faktorů. Chtěl jsem nahradit část základního výzkumu technologickou částí, která mě vždy zajímala. V první řadě jsme chtěli dělat organickou syntézu pokud možno přírodních sloučenin, které jsou technologicky aplikovatelné. Prostaglandiny toto splňují a k nim existuje celá řada syntetických analogů. V návaznosti na to jsem od začátku do těchto aktivit zahrnul dnes už kolegu Ing. Pauka, Ph.D. Navíc, jak jsme později zjistili, se dá v této oblasti kombinovat základní a aplikovaný výzkum.

Jak dlouho pracujete u společnosti Cayman Pharma? Co vás přivedlo na oddělení VaV?

Dr. Pavlík: Do společnosti jsem zamířil hned po ukončení postgraduálního studia bioorganické chemie na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Práce výzkumníka mne bavila již při studiu, avšak chtěl jsem se dostat dále, k hmatatelným výsledkům, a ne jen k teoretickému uplatnění výsledků činnosti publikací, ale i k faktické přípravě léčiv, případně léčivých látek. To byla hlavní motivace při vstupu do společnosti, která již API vyráběla.

Jaké výzvy v oblasti syntézy prostaglandinů a jejich analogů Cayman Pharma řešili před zahájením spolupráce s UPA?

Dr. Pavlík: Nedlouho po mém nástupu jsme řešili a úspěšně vyřešili syntézu a zavedení výroby entecaviru – látky používané při léčbě žloutenky typu B. Dalším významným úkolem byl transfer výroby bimatoprostu z mateřské firmy **Cayman Chemical** v USA k nám do Čech. Ač mluvíme jinými jazyky, legislativa stran SVP výroby platí na obou stranách oceánu a největší výzvou tedy bylo sjednocení jejího výkladu. I to se podařilo a tato látka používaná pro léčbu zeleného zákalu je již několik let vyráběna v Neratovicích.

Kdo inicioval vzájemnou spolupráci, co jí předcházelo a jak dlouho trvalo vybudování vzájemné důvěry pro rozhodnutí vstoupit do projektů TA ČR (TA ČR ALFA – 2013 a TA ČR GAMA – 2016)?

Dr. Pavlík: Doc. Imramovského jsem poznal již při postgraduálním studiu. Pracoval sice na jiné problematice než já, přesto už tam jsme čile konzultovali různé chemické transformace. Alešův velmi zodpovědný přístup k věci mě motivoval k tomu, abych při nedostatku pracovníků ve vnitřním výzkumu a vývoji poptal spolupráci jinde a on sám mi pomoc nabízel. Vzájemná domluva na spolupráci byla celkem jednoduchá a rychlá, spíše nás pak trochu zdržovaly formální záležitosti. Po jejich překonání už vše běželo jako na drátkách.

Předpokládáme, že pro Cayman Pharma byly klíčové především standardy farmaceutické výroby a ekonomický aspekt. V čem byl odlišný přístup akademického pracoviště a firmy během spolupráce? Překvapilo vás něco?

Dr. Pavlík: Je to přesně tak, dodržení principů SVP v souladu s důrazem na ekonomiku výroby je pro nás nejdůležitější. V rámci vnitrofiremního výzkumu vycházíme z dlouholetého know-how firmy v daném oboru, což může být na jednu stranu výhodou, na druhou nás to jistým způsobem determinuje. Akademické pracoviště má více zdrojů informací a tím pádem i více možností řešení. S více možnostmi přichází i delší časový rámec případného řešení, který může ve finále přinést tu nejefektivnější možnost. Ve firmě si většinou luxus ověření mnoha různých přístupů nemůžeme dovolit a jdeme přímočařeji k možná ne té absolutně nejsprávnější možnosti, ale v daném čase realizovatelné. Navíc syntézou finální látky pro nás práce v podstatě začíná, abychom látku mohli podat k registračnímu řízení. Musíme vyvinout analytické metody pro odhalení nečistot, nasyntetizovat všechny nečistoty, kvůli potvrzení jejich struktury.

Dr. Miketová: Náš čistotní profil nečistot je nastaven na hranici setin procenta, není tam moc prostoru na manévrování. Jakmile dojde k vyvinutí syntetického procesu, my musíme tento proces pokrýt natolik, abychom byli schopni demonstrovat, že ho máme pod 100% kontrolou.

Doc. Imramovský: Překvapila mě míra byrokracie, kterou musí společnost podstoupit v rámci validace procesů, - i když to nemá přímou spojitost s projekty. Co se týče ekonomických aspektů, jsem rád, že existují takovéto společnosti, které investují do výzkumu s cílem skutečně něco zavést a zároveň jsou schopny investovat nemalé finanční prostředky do implementace procesu. Pokud to nakonec bude společností vydělávat, tak to bude dobře.

Dalším důležitým parametrem bylo zajistit dostatečnou výtěžnost procesu a čistotu produktu. S jakými překážkami jste se během optimalizace potýkali?

Doc. Imramovský: Problémů byla celá řada. U optimalizace výroby Corey alkoholu byly mantinely pro hru jasně dány: technologie byla jednoznačně určena, bylo dáno i výrobní zařízení, typ reakce, požadovaná čistota a množství jednotlivých nečistot a dokonce i časový harmonogram pro jednotlivé stupně. Ekonomický faktor zde hrál také roli, nešlo nahradit relativně levné a dnes již legislativně nepřijatelné rozpouštědlo, takovým, které má 10x vyšší cenu. Všechny výše uvedené aspekty se musely skloubit dohromady.

Dr. Pauk: Z tohoto pohledu jsme pro projekt udělali hodně pokusů, v jednom kroku i přes 100. To bylo děsivé. Když už si myslíte, že to konečně máte, tak syntézu zvětšíte podle možností laboratoře a proces se úplně změní, syntéza se začne chovat jinak.

Doc. Imramovský: To pro nás byla ta největší výzva. Vlastně pak už to ani není výzva, ale jde o zarputilost dosáhnout požadovaného cíle. A další výzvou bylo nasazování zvětšených experimentů do ověřovacích šarží s násadou surovin za 150 000,- Kč.

Jak probíhal postup schválení SVP, byl snadný nebo se vyskytly nějaké komplikace?

Dr. Pavlík: Vzhledem k tomu, že u výroby Corey Alkoholu se jedná o výrobu v rámci ISO režimu, nebylo nutné schválení dalšího certifikačního úřadu jako SÚKL, USKVBL (Ústav Pro Státní Kontrolu Veterinárních Biopreparátů A Léčiv) nebo americká FDA. Ale i naše interní řízení jakosti velmi pečlivě sleduje vlastní zavádění, které prošlo přes fázi ověření ve výzkumu a vývoji, k procesnímu ověření a poté finálnímu zavedení v rámci veškeré potřebné firemní dokumentace. Ta se nakonec dotýká i registrací našich výrobků po celém světě.

Může vám být v tomto kroku nějak nápomocné akademické pracoviště?

Dr. Pavlík: Tento krok je už čistě aplikace, to je škoda trátit čas akademika, aby vlastně dělal rutinu, i když to pro nás rutina není.

Lze vyčíslit, jaký přínos měly vytvořené výstupy pro firmu (ať už finanční nebo z hlediska prestiže apod.)? A jakým způsobem se firma snaží udržet krok s konkurencí?

Dr. Miketová: Není to o popsání prestiže, ale tím, že dochází ke spolupráci, se vytváří dlouhodobé vztahy, to je něco, co je těžko měřitelné a dokladovatelné. Já bych to hodnotila jako jeden z hlavních přínosů této spolupráce. Vztahy se vytváří nejen pro účely grantu, ale i pro další spolupráci, budování povědomí studentů (našich potenciálních budoucích zaměstnanců) o našem pracovišti či pro vzájemnou výměnu názorů, poznatků a sdílení expertízy.

Držet krok s konkurencí není jednoduché. Musíme se pravidelně seznamovat s tím, co se děje v oblasti farmacie prostaglandinů. Prostřednictvím celosvětových konferencí, přes naše zákazníky, agenty a také pomocí placené profesionální databáze, která nám poskytuje informace o vývozu, dovozu, množství, spotřebě určité látky. Podle toho poté vypracováváme strategii pro daný lokální trh, oblast.

Dr. Pavlík: Velmi jednoduše, pokud by nedošlo k odstranění 1,2-dichlorethanu z procesu výroby, už bychom ji nemohli dále provozovat. Ve spolupráci s doc. Imramovským došlo k náhradě v adekvátním čase a žádný výpadek stran produkce této klíčové suroviny jsme nezaznamenali. Co se týče nákladů výroby, jsou prakticky shodné s tou předchozí. V rámci dalšího vývoje této výroby jsme obdrželi grant TA ČR, který by měl přispět k jejímu celkovému zefektivnění zavedením zcela jiných - dostupnějších a levnějších vstupních látek.

Proč se věnujete mezisektorové spolupráci? Co vás motivuje?

Dr. Miketová: Máme velmi přesně definované oblasti, kde můžeme být inovativní a kde naopak nesmíme. V rámci vědy a výzkumu samozřejmě ano, proto i spolupracujeme s univerzitami. Na univerzitě jsou mladí lidé, nezakalené náhledy na svět, nezatížené určitým stereotypem, mají energii a dokážou se na to podívat tzv. out of the box, zatímco my jsme tady spjatí s určitou rutinou, někdy máme tzv. procesní slepotu, děláte něco pořád stejně, i když správně, a nejste schopni se na to podívat čerstvým pohledem.

Dr. Pavlík: Firma je více zaměřená na aplikaci, kdežto akademie na vývoj metodiky a ze spojení těchto dvou vlastností lze jen benefitovat. Sám jsem si v rámci postgraduálu akademickým pracovištěm prošel a mám pocit, že úsilí, které mi tam bylo věnováno v rámci mého studia, bych měl zase já předat dál, respektive vrátit těm, kteří mi pomohli.

Doc. Imramovský: Spolupráce s firmou a řešení konkrétních problémů nám pomáhá „zůstat v obraze“. To, co platilo před 10-15 lety, může být dnešní praxí na hony vzdálené a my bychom nechtěli o ten kontakt s praxí, i když je poměrně dost zúžený, přijít. Spolupráce s praxí má i své komplikace. Výstupy realizované v praxi, jako např. ověřené technologie nejsou pro univerzity atraktivní z pohledu hodnocení výkonu pracoviště, nejedná se totiž o bibliografické výstupy resp. publikace, které přispívají k hodnocení pracoviště. Firmy naopak logicky nechtějí zveřejňovat výsledky duševního vlastnictví a ztratit konkurenční výhody. Tato skutečnost může

komplikovat hodnocení akademických pracovníků zapojených do spolupráce s firmami nebo například studium postgraduálním studentům, kteří potřebují k úspěšnému ukončení studia publikované výsledky. Proto je nutné kombinovat aplikovaný výzkum s výzkumem základním, např. výzkumem tzv. technologicky nezajímavých stupňů, aby tyto výsledky bylo možné publikovat.

Existují důvody, proč firmy nechtějí více spolupracovat s akademickou sférou? Pokud ano, co by měla akademická pracoviště dělat pro to, aby byla schopná lépe a aktivněji spolupracovat s průmyslem?

Dr. Pavlík: Myslím, že jednou z bariér je požadavek na striktní formalizaci spolupráce, ale to asi není ta nejdůležitější bariéra. Tu hlavní si myslím, bohužel staví akademická pracoviště sama mezi sebou. Pokud se mi nechce spolupracovat s kolegou z vedlejší laboratoře, těžko budu hledat spolupráci mimo budovu.

Mohou se studenti zapojit do tohoto typu výzkumu (zúčastnit se spolupráce s firmou), a jaké benefity jim to může přinést jak po stránce osobního, tak karierního růstu?

Doc. Imramovský: Naše skupina je pro studenty, kteří by se chtěli zapojit do projektů s účastí firem, ale i do základního výzkumu, plně otevřená. Studentům nabízíme spolupráci už v rámci bakalářského studia a samozřejmě i na magisterské a postgraduální úrovni. Znalosti chemie a laboratorní zručnost se načerpávají postupně a i tak postupuje samostatnost studentů na úkolech, do kterých je zapojujeme. Jsme mezinárodní tým, jak se studenti mohou přesvědčit na našich webových stránkách (<http://imramovsky.upce.cz/>), pro studenty pořádáme pravidelné group meetings, které mají vždy i sociální část (směje se), fotografie z nich umístíme na facebooku skupiny (www.facebook.com/Imramovsk%C3%BD-Research-Group-524694714543002). V rámci naší skupiny, a v rámci celého Oddělení technologie organických látek řešíme vedle základního výzkumu i konkrétní problémy, které mají poměrně široký záběr od návrhu syntetických cest a jejich ověření, jejich optimalizace atd.

Dr. Pauk: Tím se vlastně liší klasická organická chemie od organické technologie. My můžeme využívat její principy, abychom to dovedli k reálnému využití, například jako léčivo, které si koupíte v lékárně.

Doc. Imramovský: Ve své podstatě to znamená, že na začátku je vždy organická chemie (a nejen ta), její principy, mechanismy, ale i limity v podobě například vedlejších produktů a podobně. Následuje vlastní technologické pojetí, syntéza a hlavně izolace sloučenin – to je jen začátek a ten vždy začíná v laboratoři. Je to tedy multioborová záležitost a stále je co se učit. Praxe je pak ještě komplikovanější. Nicméně studenti, kteří už v rámci studia mají zkušenost s reálnými problémy oboru, který zajímá, který studují, který je bude žít, budou mít vždy výhodu, třeba i při adaptaci v novém zaměstnání, lépe se vypořádají se skutečnými požadavky praxe. Studentské práce z naší skupiny jsou pravidelně oceňovány v rámci fakulty a univerzity (např. cena Pfiizer atd.). Naši studenti absolvuji stáže (mimo jiné i ve společnosti Cayman Pharma) a absolventi získali místa jak ve výzkumu, tak i na vedoucích pozicích v chemických společnostech.

Ing. Petra Hawlová, Ph.D.

Centrum transferu technologií a znalostí

FOTO: Adrián Zeiner

ZDROJ: e-ZPRAVODAJ Univerzity Pardubice

CAYMAN PHARMA

Cayman Pharma, s.r.o.

ul. Práce 657 · 277 11 Neratovice



 (+420) 315 664 387

 INFO@CAYMANPHARMA.CZ

[Employment Opportunities](#)

[Maps & Driving Directions](#)

[Our History](#)

[Company Policy](#)

[Certifications](#)

[Services](#)

[News](#)

[Contact](#)

[View Our Privacy Statement](#)

Copyright 2020 Cayman Pharma