

Z HISTORIE FARMACIE

Historie vývoje a výroby léčiv brněnské firmy Lachema

History of the development and production of drugs in the firm Lachema in Brno

Aleš Franc

Došlo 12. února 2014 / Přijato 24. března 2014

Souhrn

Brněnská Lachema se již od osmdesátých let 20. století zařadila mezi významné farmaceutické firmy v tehdejší Československu a dnes již neexistuje. Ačkoliv byla založena již v roce 1951, moderní závod byl vystaven okolo Výzkumného ústavu čistých chemikálií (VÚCCH) teprve v sedmdesátých letech 20. století. Nejprve Lachema existovala samostatně, po privatizaci se stala majetkem společnosti Chemapol a po jeho zániku byla zakoupena v té době největší východoevropskou generickou společností Pliva. V roce 2006 se pak Pliva stala součástí americké farmaceutické generické společnosti Barr Pharmaceuticals. Nakonec v roce 2008 získala Barr, a tím i Lachemu společnost TEVA, která ji následně uzavřela. Přestože Lachema byla v České republice takřka monopolním výrobcem generických cytostatik i s vlastním výzkumem originálních léčiv, například v publikaci Historie farmacie v Českých zemích o ní neexistuje samostatná zmínka. Tato práce proto shrnuje krátce období její existence, popisuje výzkum a výrobu léčiv a zmiňuje alespoň některé, i když ne zdaleka všechny, klíčové osobnosti, které se na vývoji a výrobě podílely.

Klíčová slova: Lachema • historie • výzkum • průmysl • cytostatika

Summary

Since the 1980 year Lachema Brno was ranked among the leading pharmaceutical companies in Czechoslovakia. Lachema was founded already in 1951 but the modern

factory was built around the Research Institute in the 1970s. Although Lachema existed separately, it became the property of Chemapol after privatization. After bankruptcy of Chemapol, Lachema was purchased by the largest Eastern European generic company Pliva. In 2006 Pliva became part of the U.S. generic pharmaceutical company Barr Pharmaceuticals. Finally, in 2008, Barr was acquired by Teva and Lachema was subsequently shut down. Although in the Czech Republic Lachema was almost the monopoly producer of cytostatics and a developer of original drugs, there is no separate mention about it in The History of Pharmacy in the Czech Countries. This paper therefore briefly summarizes the period of its existence, describes the research and production of pharmaceuticals and mentions a few, but not all, key personalities in the development and production of drugs.

Keyword: Lachema • history • research • industry • cytostatics

Úvod

Článek shrnuje historii jednoho brněnského, původně chemického podniku, který vznikl v období padesátých let 20. století a který se záhy stal jedním ze socialistických monopolů na výrobu chemikálií. V osmdesátých letech se v jeho rámci začal vývoj a později i výroba zejména platinových cytostatik. To vše navzdory mnoha nepříznivým situacím. Po roce 1989 se brněnský podnik osamostatnil a přeorientoval na výzkum a výrobu léčiv a diagnostických přípravků. Podnik několikrát změnil svého majitele až nakonec, v roce 2009, vlivem zahraniční akvizice zanikl. Přesto, že se ve své době jednalo o předního českého výrobce léčiv a v podstatě jediného výrobce cytostatik na území České republiky, v odborné literatuře prakticky neexistuje publikace, která by se zabývala historií této farmaceutické firmy¹⁾. A to přesto, že má Lachema na svém kontě desítky patentů, odborných publikací a dokonce i vývoj nejméně jednoho originálního českého cytostatika. Tuto mezeru se proto sna-

PharmDr. Aleš Franc, Ph.D. (✉)
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
Ústav technologie léků
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: franca@vfu.cz

ží článek vyplnit tím, že popisuje historii podniku od doby jeho vzniku až do jeho uzavření.

Dějinný vývoj Lachemy

Dnes již neexistující podnik, zabývající se výzkumem a výrobou léčiv, byl založen podle zakladatelského plánu národního podniku Lachema. Tento podnik, jehož název „Lachema“ byl vytvořen zkratkou vyjadřující zaměření podniku na **laboratorní a chemické materiály**, vznikl v roce 1951 včleněním do provozních budov podniku Alpa, který byl součástí národního podniku Spofa²⁾.

Původně byl podnik zaměřen na adjustaci čistých a speciálních chemikálií a nacházel se v Brně v Poděbradově ulici. Již v padesátých letech se ovšem Lachema stala předním výrobcem analytických činidel, indikátorů a barviv pro mikroskopii, stejně jako cukrů, aminokyselin a celé řady dalších chemikálií. Roku 1958 byl závod Lachema včleněn do národního podniku Spolana Neratovice, ale již v roce 1963 byla její činnost obnovena pod hlavičkou Výzkumného ústavu čistých chemikálií (VÚČCH), zřízením detašovaného pracoviště v budově Chemické fakulty Vojenské akademie na Žižkově ulici. Vznikly tak podmínky pro výzkum a vývoj v různých oblastech chemických specialit a za tímto účelem byl vybudován samostatný podnik v Brně Rečkovických²⁾.



Obr. 1. Výstavba výzkumného ústavu a administrativní budovy

Podnik se v dalším roce, pod již zavedenou značkou Lachema, spojil se závody v Bohumíně³⁾, Kaznějově a v Neratovicích⁴⁾ a nakonec značku Lachema sdílely i Lučební závody Kolín nebo Východočeské chemické závody Synthesia⁵⁾. Od konce šedesátých let se výrobní profil stále více zaměřoval na zdravotnictví a roku 1967 byla v Brně zahájena výroba prvních přípravků pro diagnostiku. V roce 1971 Lachema vyráběla již 13 000 speciálních chemikálií⁶⁾. Z výše uvedeného stručného přehledu je zřejmé, že již v sedmdesátých letech Lachema měla potřebný vědecký potenciál vytvořený svými odborníky k tomu, aby zvládla budoucí náročné výzvy. K tomu došlo, když počátkem osmdesátých let byl výrobní program obohacen o první generický protinádorový přípravek – lyofilizované injekce cisplatiny – pod názvem PLATIDIAM, což můžeme považovat i za mezník v novodobé historii Lachemy jakožto farmaceutické společnosti. Do té doby se nepodařilo prolomit monopol Spofy ani vývojem a uvedením na trh například známých

lihových mentolových roztoků a silic pod značkou Alpa²⁾.

Roku 1984 vzniká samostatný oborový podnik jako výrobně-hospodářská jednotka s přidruženými podniky Fotochema, Lučební závody a Monokrystaly a s novým závodem v Blansku, který se v roce 1988 rovněž transformoval na výrobně-hospodářskou jednotku. Již o 2 roky později se ale Kaznějov, Bohumín, Fotochema, Lučební závody a Monokrystaly osamostatňují, čímž v roce 1991 dochází k založení akciové společnosti Lachema⁷⁾.

Po privatizaci se majitelem Lachemy stal Chemapol Group, který se v roce 1998 dostal do hluboké vnitřní krize a rozhodl se Lachemu prodat. O její koupi se začala zajímat chorvatská farmaceutická firma Pliva, která koncem devadesátých let Lachemu koupila a firma změnila název společnosti na Pliva-Lachema⁸⁾. Ve firmě byl v roce 1999 otevřen nový, moderní pavilon na výrobu cytostatických injekcí a následně pavilon jakosti, které obdržely certifikaci GMP. V roce 2006 byla dokončena rekonstrukce výroby cytostatických tablet. Jak výroba injekcí, tak výroba tablet obdržely následně certifikaci GMP i pro trhy USA. Lachema se tak stala centrem výzkumu a vývoje protinádorových léčiv v rámci celé Plivy.

V říjnu stejného roku Lachema opět změnila majitele, když Plivu zakoupil přední americký výrobce generik, firma Barr Pharmaceuticals. Barr se rozhodl do Lachemy investovat a obnovil již poněkud zastaralé výzkumné zázemí a modernizoval anebo rozšířil i některé výrobní prostory.

Posledním vlastníkem Lachemy se stala izraelská farmaceutická firma Teva, která v prosinci roku 2008 společnost Barr-Pliva převzala. Akvizicí Barru ze strany Tevy více než půlstoletí existence Lachemy definitivně skončilo. Nejprve byl v březnu roku 2009 uzavřen výzkumný ústav a následně vstoupila celá firma do řízené likvidace. Teva nařídila demontovat výrobní zařízení a již certifikovanou výrobu cytostatických tablet převedla do dřívějšího opavského podniku Galena⁹⁾. Paradoxem zůstává, že Teva o Lachemu projevila zájem díky blízkému sortimentu přípravků, již v devadesátých letech¹⁰⁾.

V tradici firmy nadále nesoucí značku Lachema zatím pokračuje Erba Lachema se sídlem v Brně, která vznikla po osamostatnění divize diagnostiky. Jejím majoritním vlastníkem je od roku 2009 německá firma Erba Diagnostics se sídlem v Mannheimu¹¹⁾.

Dějiny výroby léků

Od založení Lachemy do revoluce (1980–1989)

Zahájení programu protinádorových léčiv, včetně jejich lékových forem, se datuje do přelomu sedmdesátých a osmdesátých let, kdy se seběhlo několik náhodných a velmi příznivých okolností. Jeden ze závodů Lachemy (Kaznějov) využil výsledky odboru anorganické chemie VÚČCH a ve výrobním měřítku zvládl izolaci platiny z použitých automobilových katalyzátorů. Rovněž ztroskotalo jednání o využití zlepšovacího návrhu na přípravu cisplatiny s vedením několika závodů Spofy na řešení a výrobu tohoto nového cytostatika¹²⁾. Souhrou okolností se v té době vrátil

z onkologického kongresu ve Vídni primář doktor Zdeněk Mechl z Výzkumného ústavu klinické a experimentální onkologie (VÚKEO) v Brně, dnes Masarykův onkologický ústav (MOÚ). Ředitel tohoto ústavu, profesor Jaroslav Švejda, se jeho referencemi o úspěších cisplatiny při léčbě testikulárních a ovariálních nádorů nadchl a byl otevřen okamžité spolupráci s Lachemou. Nejdůležitějším momentem pro další rozvoj Lachemy byla ovšem skutečnost, že se z doléčení svého nádorového onemocnění vrátil inženýr František Kiss, kterého vedení Lachemy pověřilo, aby se pokusil připravit čistou cisplatinu a propracoval literárně popsaný postup její syntézy dle zlepšovacího návrhu docenta Jaroslava Drobníka a doktorky Skarlett Reslové z Ústavu makromolekulární chemie ČSAV²⁾.

Ing. Kiss se i díky vlastní zkušenosti s nádorovým onemocněním tohoto úkolu ujal s obrovským zaujetím, neboť to považoval za svoji životní výzvu i poslání. Na výsledky 14denní práce při syntéze a purifikaci cisplatiny navazoval téměř překotný vývoj událostí, nad nimiž vedle iniciátora celé akce, docenta Jaroslava Drobníka, „dohlížela“ i dvojice pracovníků federálního ministerstva pro technický a investiční rozvoj. Ing. Kiss, kvůli okamžité nedostupnosti platinové houby, začal v lučavce královské rozpouštět rozstříhanou platinovou misku a nebýt zodpovědného nadřízeného, který ze směsi vylovil část s vylisovaným inventárním číslem, mohly nastat problémy při nejbližší inventuře drahých kovů²⁾.

Po zjištění, že purifikace platinového komplexu (cisplatiny) byla zvládnuta v lékopisné kvalitě, rozhodlo se vedení Lachemy bezodkladně nabídnout substanci Spofě k výrobě generické lékové formy lyofilizovaných injekcí, které by odpovídaly nedávno registrovanému přípravku Platinol firmy Bristol Myers. Poté měly na Výzkumném ústavu farmacie a biochemie (VÚFB) proběhnout srovnávací testy akutní toxicity na myších. Vzhledem k tomu, že ing. Kiss neshledal na straně Spofy přílišné nadšení z preklinických zkoušek, spolu s docentem Drobníkem dospěli k rozhodnutí pokusit se finalizovat lékovou formu v rámci Lachemy.

První sterilní injekce byly vyrobeny v Ústavu sér a očkovacích látek (ÚSOL) v roce 1980 pod názvem Platidiam. Aby se předešlo čekání na výsledky z VÚFB, bylo preklinické hodnocení na myších a potkanec zrealizováno v Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL) v Brně. Když dorazily první výsledky z VÚFB, na Vysoké škole veterinární v Brně již probíhalo testování chronické toxicity na psech a později prasatech, na nichž se významně podílel i pozdější ředitel MOU v Brně, profesor Jiří Vorlíček²⁾.

Ve spolupráci s dalšími pracovišti české i slovenské akademie věd pak byly finalizovány údaje o chemické identitě, čistotě, toxicitě, protinádorové účinnosti a biodistribuci, na jejichž základě byla povolena a zahájena první fáze klinického hodnocení na VÚKEO v Brně a Onkologickom ústavu v Bratislavě. Cenné spolupráce, které byly navázány při vývoji injekcí Platidi- am, pak byly využívány i při vývoji a hodnocení dalších přípravků.

Již v roce 1981 média v Československu referují o tom, že léková forma cisplatiny prošla úspěšně klinic-

kým hodnocením¹³⁾. Výsledky byly poté, zejména primářem dr. Zdeňkem Mechlem a dalšími onkology, předneseny na Světovém chemoterapeutickém kongresu ve Vídni (1983), Stockholmu (1985) a Padově (1987). Lachema tak nezůstala bez povšimnutí ze strany světových onkologů včetně „otce“ cisplatiny, profesora Bar- netta Rosenberga z USA²⁾.

Vznik odboru léčiv

Ve spolupráci s odbornými pracovišti se pak pod vedením ing. Františka Kisse začal v Lachemě formovat tým specialistů, který se vytvořil z odboru anorganické chemie, jehož pracovníci byli profesně vybaveni k zvládnutí výzkumu v oblasti syntézy a hodnocení platinových komplexů. K jádru patřili zejména ing. Jiří Novotný, dr. Ivana Závodná a dr. Libuše Zatloukalová. V březnu 1981 byl Platidiam oceněn jako nejlepší výrobek roku v rezortu ministerstva průmyslu¹³⁾.

Na oddělení léčiv se pak začínají objevovat první farmaceuti. Nejprve je to v roce 1981 dr. Josef Holub a v roce 1982 nastupuje klinický farmaceut dr. Eduard Hájek. O sobotách a nedělích pak v Praze na ÚSOL pokračuje výroba injekcí Platidi- am za účasti dvou zástupců Lachemy, z nichž je 40 % určeno pro export. Avšak Lachemě již nestačí jen injekce, a proto ing. František Kiss získává z Výzkumného ústavu léčiv (VÚL) v Modre v roce 1984 dalšího mladého farmaceutu, dr. Daga Růžičku, který se v Lachemě stává průkopníkem v oblasti tablet. Dr. Růžička později vybavuje laboratoř pro výzkum a vývoj pevných léko- vých forem a implementuje moderní technologie. Se svým kolegou farmaceutem dr. Alešem Martínkem staví i výrobu tablet dle požadavků Správné výrobní pra- xe (GMP), což je v té době unikátem. Nakonec, v roce 1989, přichází i klinický farmaceut dr. Ivan Buzek.

Lidé z odboru léčiv chodí nejen na noční směny, ale vidí i o sobotách výbornou a nerušenou pracovní příle- žitost pro urychlení výzkumných prací. Toto výjimečné nasazení začíná oceňovat i stát, a tak ing. František Kiss, dr. Zdeněk Mechl a vedení obou ústavů dostává již v roce 1984 státní vyznamenání ve formě Ceny předsedy komise pro vědeckotechnický a investiční rozvoj¹⁴⁾.



Obr. 2. Odbor léčiv v období nejvyšší slávy na jaře roku 1989 (třetí zprava v zadní řadě inženýr František Kiss)

Odbor organické chemie

Vedle bezesporu zásadní role odboru léčiv je nutné zmínit se i o kolektivu organické chemie pod vedením syntetika ing. Jindřicha Běluši, kde byla v letech 1980–1981 úspěšně dokončena syntéza methotrexátu, u kterého bylo rovněž potřebné zajistit preklinické hodnocení. Obdobně tomu bylo i v případě antidota leukovorinu, které umožnilo zavedení vysokodávkové chemoterapie methotrexátem. Bělušův tým v krátké době zvládl i syntézu dacarbazinu a tamoxifenu, jejichž léčivé formy úspěšně zavedl do výroby a zaregistroval odbor léčiv. Lachema tak vyráběla všechny léčivé formy z vlastní substance a nebyla závislá na externích dodavatelích. K tomu všemu je nutné připočíst spolupráci zejména s Akademií věd a brněnskou Vysokou školou veterinární, kde vzniklo pod vedením dr. Renaty Blechové detašované pracoviště k preklinickému hodnocení léčiv. V sortimentu léčiv se vedle cisplatinu a metotrexátu tak začínají objevovat další protinádorové léky jako dakarbazin, leukovorin, tamoxifen, karboplatina a později oxaliplatin¹⁵⁾.

Samotná karboplatina, která později sehraje v historii Lachemy ještě úlohu, byla do vývoje nominována na základě signálů z literatury o její protinádorové aktivitě a snížené renální toxicitě ve srovnání s cisplatinou. Na trh byla zavedena americkou farmaceutickou společností Bristol Myers pod názvem Paraplatin v letech 1987–1988. V Lachemě však již v období 1983–1984 probíhaly ve spolupráci se specialisty z mnoha již výše zmíněných pracovišť preklinická hodnocení nejen karboplatiny, ale i dalších nadějných platinových komplexů oxoplatiny, iproplatiny a později i oxaliplatiny. Není možné jmenovat všechny další odborníky, kteří se podíleli na testování platinových komplexů na zvířatech. Za všechny jmenujme alespoň profesora Jaroslava Květinu, dlouholetého děkana Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a jeho tým spolupracovníků. Lachema tak měla včas k dispozici nejen substanci a léčivou formu, ale i výsledky rozsáhlého preklinického hodnocení, takže nebyl problém přesvědčit Komisi pro nová léčiva, aby zaregistrovala přípravek Cycloplatin s obsahem karboplatiny ve formě lyofilizovaných injekcí, vyráběných na základě vlastního, evropského patentu. Do klinické praxe byl Cycloplatin zaveden pouhý rok po uvedení injekcí Paraplatin na trh²⁾.

Během prvních 10 let se v Lachemě nakonec podařilo vyvinout šest účinných substancí s protinádorovým účinkem a na jejich základě zavést do výroby i na trh pětadvacet léčivých přípravků ve formě kapalných a lyofilizovaných injekcí a tablet¹³⁾.

Další farmaceutická profilace Lachemy

Po mimořádně úspěšném prvním pětiletém období přichází vedení Lachemy s návrhem zařadit do programu léčiv další atraktivní léky. Za tímto směřováním stáli odborní poradci generálního ředitele z řad původních farmaceutů, ačkoliv na začátku nedávali programu léčiv v Lachemě šanci. Ing. František Kiss byl ovšem přesvědčen, že je třeba se cíleně věnovat rozšiřování programu protinádorových léčiv, a využít tak nejen odborných zkušeností výzkumných pracovníků, ale i rozsáhlé síť spolupracujících organizací a zařízení v této oblasti.

Rozšíření nového programu si vyžádalo i příchod nových specialistů. Byli jimi klinický farmakolog docent Tomáš Sládek a podílel se zde již zmíněný dr. Dag Růžička²⁾. Následně byl proveden komplexní výběr léčiv a na pořadu dne jsou náhle i antivirotika a kardiovaskulární léčiva a začíná vývoj acikloviru, azidotimidinu, diltiazemu a enalaprilu.

Ohledně vývoje tablet diltiazemu, díky absenci komunikace mezi Spofou a Lachemou, pak jde o první regulérní „socialistický konkurenční boj“, kdy Léčiva Praha a Lachema Brno pracují na vývoji léčivé formy s řízeným uvolňováním. Tak přichází na svět Blocalcin z Lachemy Brno a Diacordin z Léčiv Praha. Oba přípravky pak byly Komisí pro nová léčiva zaregistrovány ve stejný den²⁾.

V roce 1986 se odborní pracovníci Lachemy již účastní akcí Československé farmaceutické společnosti a aktivně se podílejí na technologických dnech v Krpáčově a v Piešťanech. V roce 1987, tedy během 7 let, Lachema vyrábí již šestnáct léčivých přípravků ve formě lyofilizovaných a kapalných injekcí a tablet na bázi šesti účinných látek z oblasti cytostatik¹³⁾.

Od revoluce přes Chemapol k Plivě (1990–1999)

Politické změny po roce 1989 se staly další výzvou pro Lachemu. Například bývalá východoněmecká firma Ribosepharm GmbH, která obchodovala s brněnskou karboplatinou pod svým označením Ribocarbo, rozšířila platnost registrace na celé území sjednoceného Německa. Skok v exportu vzrostl na několik set milionů ročně. Ing. František Kiss, který si byl potenciálu Lachemy v oblasti cytostatik dobře vědom a chtěl jej nadále rozvíjet, se proto v roce 1990 přihlásil do výběrového řízení na ředitele VÚČCH, v němž neuspěl. Sám to přičítá svému kritickému postoji k tehdejšímu managementu. Proto se v následujícím roce rozhodl odejít na obchodní oddělení do Maďarska jako představitel českých a slovenských výrobců humánních a veterinárních léčiv za účelem urychlení registrací a uvádění na trh²⁾.

Porevoluční období ovšem zbrzdilo potenciál týmu pracovníků odboru léčiv. Ještě se rozjíždí ambiciózní projekt vývoje tablet s obsahem enalaprilu a uskutečňuje se licenční výroba tablet Tenormin s obsahem atenololu od tehdejší britské farmaceutické firmy ICI. Syntetik a později specialista na lyofilizace ing. Jiří Novotný opouští Lachemu a zakládá distribuční společnost Purus, kam později odchází i dr. Ivan Buzek. Dr. Dag Růžička postupně založil několik menších výrobních firem, jako je dnešní RosenPharma. Klinický farmaceut dr. Eduard Hájek odchází do firmy Medicom International, s.r.o. a dr. Martínek nachází uplatnění ve firmě Smith Kline Beecham. Vývoj léčivých forem v Lachemě se zdál být ohrožen. Vedení odboru léčiv se ujala dr. Ivana Závodná, bývalá mistryně ČR v ženském šachu, která se dříve podílela na syntéze platinových komplexů.

Přesto dr. Závodná pojala svoji novou funkci velkoryse a pod vedením dr. Anny Jonášové vznikla na odboru léčiv i oddělení kosmetiky, které zhruba do poloviny devadesátých let vyvíjelo, vyrábělo a dokonce distribuovalo pleťové vody a vody po holení s obsahem rostlinných extraktů a kyseliny hyaluronové pod označením LA. Ovšem to vše nebylo možné v rámci Lachemy v nastávajících podmínkách udržet, natož rozvíjet.

První krize výroby

Nicméně výroba díky moderním zařízením fungovala a Lachema uspokojivě zaváděla do výroby a vyráběla přípravky vyvinuté v předchozích letech. Zatímco se relativně bez problémů vyráběly injekce, některé tablety se jen s obtížemi zaváděly v nové cytostatické výrobě, jelikož se dříve vyráběly na excentrickém lisu. Nejsou zde navíc již zkušenosti pracovníci, a proto předávání i samotnou výrobu tablet zajišťuje laborant Ivan Buriánek i ve víkendových směnách.

Od roku 1992 nastupují na odbor noví lidé, kteří se ujmají vývoje injekcí i tablet, ovšem tito se nemají prakticky od koho učit a někdy jde téměř o absolventy s minimální praxí. Přesto se jejich společným úsilím odboru léčiv podařilo podstatně zvýšit stabilitu tablet s obsahem enalaprilu a vyvinout v krátké době vedle injekcí i krém a tablety s obsahem acikloviru. Smluvní výrobu krému zajišťuje plzeňská firma Dipo.

Zdá se však, že ale Lachemě chybí jasná koncepce, a mnozí vzpomínají na staré časy, díky nimž si Lachema mezi výrobci léčiv získala svou pověst. I navzdory tomu se ve výzkumu realizuje náročný projekt vyhledávání originálních platinových cytostatik, který budí úsměvy na tvářích zejména některých kolegů z odboru diagnostiky. Řadu let pak mnozí tvrdí, že výzkumný ústav se stal odchodem ing. Františka Kisse sterilním. Výroba necytostatických pevných lékových forem, po skončení licence Tenorminu, není zaplněna ani ze třetiny.

V polovině devadesátých let opouští vývojové laboratoře nové injekce na bázi externě vyrobených účinných látek s obsahem mitoxantronu, cytarabinu, 5-fluorouracilu a dobutaminu. V oblasti pevných lékových forem se připravují nová složení a renovace tamoxifenu, methotrexátu, diltiazemu a ve spolupráci s VÚFB se vyvíjí warfarin ve formě tablet.

Počátkem devadesátých let firma Bristol Myers přichází na trh s kapalnými injekcemi karboplatiny, jejichž aplikace nabízí větší komfort pro zdravotnický personál. Zisky z prodeje lyofilizovaných injekcí Ribocarbo se v Německu zdají být ohroženy. V té době se v Lachemě objevuje ing. František Kiss, který se právě vracel ze služební cesty ve SlovakoFarmě a po vyslechnutí celého problému přislíbil, že se pokusí něco vymyslet. Během víkendu hodnotil stabilizaci karboplatiny ve vodném roztoku s přísadou malého množství soli 1,1-cyklobutandikarboxilové kyseliny, která v organismu jako acidoligand komplexu poměrně rychle odstupuje, takže její velmi malou přísadu lze považovat z pohledu toxikologie a farmakologie za přípustnou. Rozkladná reakce tak byla potlačena malým přebytkem odstupujícího acidoligandu, přičemž nehrozilo vyredukování kovové platiny. Během následujících 2 dnů, na základě stresových zkoušek, byla tato teorie s velkou mírou pravděpodobnosti potvrzena. Kapalně injekce vyrobené touto patentově chráněnou technologií pod názvem Ribocarbo L byly uvedeny na německý trh ještě dříve než přípravek firmy Bristol Myers.

Za rok bylo Lachemou a Chemapolem ing. Kissovi nabídnuto vrátit se z Maďarska do funkce náměstka pro strategii a marketing, což počátkem roku 1993 přijal. V roce 1994 pak ing. František Kiss odchází a začíná podnikat v oblasti farmacie²⁾.

Konsolidace programu léčiv v Lachemě

V roce 1996 se Chemapol stává výlučným vlastníkem Lachemy. Vedoucím oddělení léčiv se stává dr. Bořek Žaludek, který doposud pracoval na syntéze nových komplexů platiny. Do firmy v porevolučním období také nastoupili dr. Petr Sova, který se v Lachemě zabývá především vývojem suspenzí a nových lékových forem, ačkoliv firma nemá na tyto technologie zavedenou výrobu. Kapalně injekce se stávají doménou dr. Libuše Zatloukalové, která se v roce 1992 vrátila po mateřské dovolené. Na místě vývoje lyofilizátů se později vedle dr. Bořka Žaludka začíná profilovat dr. Jan Boleslav. Dr. Petr Sova, i díky své započaté dizertaci, stále více inklinuje k základnímu výzkumu a stává se později vedoucím pro výzkum a vývoj nových léčiv.

Ve druhé polovině devadesátých let Lachema získává dva velké granty ministerstva průmyslu a obchodu, které dodávají oddělení vzpruhu. Jedná se o grant z roku 1997 na nová léčiva k terapii nádorových onemocnění a grant z roku 1998 na léčiva k prevenci a léčbě virových onemocnění.

Situace ve vývoji léčiv se zdá být, zejména díky doplnění kolektivu, stabilizovaná. Avšak vzhledem k historickému vývoji, kdy výzkumné oddělení léky nejen vyvíjelo, ale zajišťovalo i preklinické a klinické hodnocení, registrace a nakonec výrobu, zahrnuje nyní odbor léčiv část chemické syntézy, část galenickou včetně předávání a validací výroby a rovněž oddělení registrací. Kontrola jakosti vyrobených léčiv do značné míry rovněž probíhá na výzkumném ústavu, což se z dlouhodobé perspektivy ukázalo jako neudržitelné. Odbor léčiv tak hraje ve firmě až příliš velkou roli a logicky jsou pak i problémy ve výrobě připisovány na jeho vrub.

Počátkem roku 2000 je v Lachemě připraveno k předání několik pevných lékových forem s obsahem leukovorinu, rimantadinu a memantinu, pracuje se na pilotních šaržích amlodipinu, paroxetinu a bisoprololu. Další, jako například omeprazol, jsou ve stadiu formulace. Je dokončen vývoj suspenze acikloviru a sirupů rimantadinu a memantinu¹⁶⁾. Rimantadin byl navržen do strategických zásob ČR pro případ virové epidemie, ale nakonec zvítězil přípravek s obsahem oseltamiviru (Tamiflu). Tablety s obsahem acikloviru (Herpesin 200 a 400) dokonce obdržely v roce 1995 zlatou medaili na mezinárodním veletrhu léčiv MEFA a vývoj a publikace shrnující klinické hodnocení přípravku s obsahem rimantadinu obdrželo později první cenu společnosti klinické farmakologie¹⁷⁾. V oblasti formulace injekcí byl prakticky dokončen vývoj nových složení kapalných platino-vých komplexů a paklitaxelu.

Po rozpadu Chemapolu dochází ke krátkému vlastnictví bankou Credit Lyon, která získává 48 % z majority Chemapolu a zbytek 18 % získává investiční společnost II. Epic Holding. Cena Lachemy je nyní odhadnuta na 1,2–1,5 miliardy korun a získává ji chorvatská Pliva, která nabídlá 1,18 miliardy korun¹⁸⁾.

Změny ve výrobě a jejich důsledky

Pliva po akvizici Lachemy zastavuje vývoj všech necytostatických pevných lékových forem a výzkum se ocitá v nejistotě. Výrobní necytostatických tablet takřka

zeje prázdnotou. Z účinných látek Lachema zatím ještě vyrábí karboplatinu, cisplatinu, warfarin, memantin a rimantadin a lékové formy z cisplatiny (injekce Plati-diam), karboplatiny (injekce Cycloplatin), 5-florouracilu (injekce La-FU), mitoxantronu (injekce Refador), dakar-bazinu (injekce Dacarbazin Lachema), dobutaminu (injekce Dobutamin Lachema), leukovorinu (Leucovorin Ca Lachema, injekce a tablety) acikloviru (injekce, krém a tablety Herpesin), diltiazemu (tablety Blocalcin), enalaprilu (tablety Enalapril Lachema), azidotimidinu (tablety Azitidin), tamoxifenu (tablety Tamoxifen Lachema) a methotrexátu (tablety a injekce Methotrexát Lachema) a leukovorinu (Leucovorin Ca Lachema)¹⁹⁾.

Celkově po vlastnictví Chemapolu došlo ke stagnaci prodeje na úrovni přibližně 1 miliardy korun ročně, což vytvořilo velké ztráty a došlo k propadu Lachemy do červených čísel. Lachema je nucena přijmout pomoc od Plivy, ovšem, podle některých komentářů, s velkou mírou úrokových splátek¹²⁾.



Obr. 3. Nový pavilon jakosti²⁰⁾



Obr. 4. Výroba cytostatických injekcí²⁰⁾

Od Plivy k Barru (2000–2006)

S nástupem Plivy dochází i k reorganizaci výzkumného oddělení. Odbor registrací, v jehož čele stála ing. Monika Bohumínská, se pod vedením dr. Anny Jonášové osamostatňuje. V rámci výzkumu vzniká i zvláštní skupina, která se podílí na vývoji nových léčiv

pod vedením dr. Petra Sovy, který je odpovědným i za vývoj protinádorových generických přípravků. Ve skupině pracuje dále ing. Adolf Mistr, ing. František Žák, Mgr. Anna Poullová a absolvent hradecké farmacie Mgr. Aleš Kroutil. Tato skupina se nově stává součástí odboru chemie.

V rámci odboru léčiv pak dochází spíše k administrativnímu posílení diferenciace vývoje kapalných a pevných lékových forem. Z hlediska strategie celé firmy v rámci zaměření na generická cytostatika došlo v průběhu let 2003 a 2004 k vyčlenění portfolia nesouvisejícího s hlavním předmětem podnikání a v roce 2005 došlo k definitivnímu vyčlenění skupiny Pliva-Lachema Diagnostika s.r.o. z farmaceutické společnosti Pliva-Lachema a.s. Ještě v roce 2001 tvořila diagnostika asi 30 % z prodeje Lachemy¹⁸⁾.

Vývoj nových léčiv

Vývoj nových léčiv započal kolektiv pod vedením ing. Adolfa Mistra a v oblasti platinových komplexů navázal na původní syntetickou skupinu. Tato skupina si za svůj cíl zvolila vývoj takového komplexu (koordinační sloučeniny) platiny, kterou by bylo možné podávat perorálně. Inspirovala se přitom strukturou adamantanů, na jejíž syntéze i derivátech se Lachema již dlouhodobě podílela zejména pod vedením dr. Vladimíra Kysilky, a které byly i součástí jejího výrobního portfolia. V rámci grantu ministerstva průmyslu proto byla syntetizována řada zajímavých komplexů čtyřmocné platiny s deriváty adamantanu. Jako nejperspektivnější byl vybrán komplex pod kódovým označením LA-12, na který ing. František Žák se spolupracovníky podává v roce 1998 patentovou přihlášku²¹⁾. Tak se ve spolupráci s vybranými akademickými a externími pracovišti rodí první originální lachemské protinádorové léčivo. V době příchodu Plivy je vedoucím tohoto úkolu ing. Adolf Mistr, který byl dříve ředitelem celého výzkumného ústavu. Tohoto úkolu se následně ujímá dr. Petr Sova, díky jehož manažerským schopnostem a vytrvalosti se podařilo výzkum obhájit před novým vlastníkem. V této době také došlo kompletně k přestavbě výzkumných laboratoří tak, aby vše odpovídalo režimu GMP pro přípravu vzorků pro klinická hodnocení, na čemž má dr. Petr Sova opět velkou zásluhu.

Z pracovníků odboru léčiv, odboru chemie a odboru analytiky se nakonec podařilo vybudovat i nový tým, který se podílel nejen na syntéze substance, ale i na vývoji a analýze lékových forem, které byly přihlášeny k patentové ochraně. Celkem bylo do roku 2007 na LA-12 uděleno 14 patentů v přibližně 50 zemích a publikována řada odborných článků v zahraničních časopisech. V roce 2003, který se kryje se zahájením první fáze klinického hodnocení, se zpráva o novém léčivu dokonce objevuje v hlavních denících a Lachema se stejně jako v osmdesátých letech dostává do hlavních zpráv²²⁾. Informace sdílí i chorvatská média, pro které je Pliva národním stříbrem a výzkumný tým obdržel i cenu společnosti Pliva. Není divu, že se Pliva snažila celý projekt převést do Chorvatska. O tento projekt projevila později zájem i firma Barr.

Za výzkum a vývoj léčiva LA-12 dr. Petr Sova a ing. Adolf Mistr se svým kolektivem obdrželi dvakrát

nominaci na cenu Česká hlava. LA-12 zůstala i jediným novým lékem vyvinutým v Lachemě, který úspěšně prošel I. fází klinického hodnocení²³⁾. Dnes je ve vlastnictví firmy Platinium Pharmaceuticals, a.s.

Výzkum dalších originálních léčiv ovšem v Brně s příchodem Plivy skončil a nebyl již nikdy obnoven. V Lachemě se např. pracovalo na finalizaci lékových forem dalších českých nových molekul, jako byl např. Olomoucín (inhibitor CDK), zkoumaly se velmi nadějně léky k fotodynamické terapii, jakou jsou deriváty kyseliny aminolevulové a TPPS4, které v dnešní době prožívají renesanci²⁴⁾.

Generická léčiva

Protože Pliva otevřela novou halu pro výrobu tablet, která byla svého času zřejmě největší v Evropě, chtěla naplnit své kapacity. Dává proto Brnu šanci vyvinout deset sil tablet s obsahem warfarinu pro trh USA, kde nedávno pominula patentová ochrana. Rovněž má zájem o tablety s obsahem finasteridu a tvrdé želatinové tobolky s obsahem ribavirinu. To vše do 1 roku. Jelikož se jednalo o látky s relativně vysokou toxicitou, využívá Pliva zkušeností Lachemy s vývojem cytostatik. Všichni si ale uvědomují, že v případě neúspěchu by tato šance mohla být i šancí poslední. Na vývoji začíná spolupracovat i čerstvý absolvent nedávno v Brně obnovené farmaceutické fakulty Mgr. Roman Goněc. Protože účinné látky byly buď špatně rozpustné, případně s nízkým obsahem léčiva, vypomáhají si zde výzkumníci tzv. metodou impregnace, která zaručuje dobrou biodostupnost i obsahovou stejnoměrnost a která se stává i předmětem patentové ochrany a odborných publikací²⁵⁾. Přesto je vývoj ukončen těsně před limitem a někteří pracovníci výzkumu se v roce 2003 v podstatě stěhují na několik měsíců do Zagrebu. Zde mohli uplatnit to, co dříve považovali za přítěž, a to je zkušenost s předáváním výroby i s výrobou samotnou. Po 3 měsících jsou vyrobeny klinické a registrační šarže a do konce roku vyhodnoceny i úspěšné bioekvivalence²⁶⁾. Někteří pracovníci Lachemy pak vyhýbavě a taktně odmítají nabídku zůstat v Zagrebu i nabízené funkce. S vývojem pevných lékových forem se od této chvíle počítá i v Brně a začíná zde vývoj už nejen pro Zagreb, ale i pro Brno a například pro Indii.

Druhá krize výroby

Produkce necytostatických tablet ovšem v Brně po deseti letech končí, jelikož nemůže konkurovat Zagrebské moderní hale. Výroba vysoce stabilních tablet Enalapril je převedena, přes odborné protesty z řad výzkumu, do Indie a výroba tablet Blocalcin, Lawarin (warfarin) a Herpesin (aciklovir) je převedena do Plivy Krakov (dřívější Polfa). Zastaven je i entuziastický projekt vybudování nové haly na výrobu cytostatických tablet. Přesto Brno dostává svolení k levnější rekonstrukci necytostatické tabletovny, kterou tradičně zajišťuje firma Block. Stará tabletovna cytostatik je již z rozhodnutí SÚKL nevyhovující, a proto se hledá na přechodnou dobu nový výrobce. Stala se jím francouzská firma Elaiapharm kam byl úspěšně, opět pracovníky výzkumu, převeden Tamoxifen.

Příslib pokračování výroby cytostatických tablet pro Lachemu vede k zadání vývoje léků s obsahem moder-

ních cytostatik na bázi bikalutamidu, anastrozolu, letrozolu a exemestanu pro Evropský trh i pro USA. Pro výrobu v Indii se formulují tvrdé tobolky s obsahem takrolimu. Po úspěšném vývoji, který byl finalizován již v nové, zrekonstruované tabletovně, která mezi tím obdržela certifikaci GMP, byly uskutečněny i zkoušky bioekvivalence tablet s obsahem bikalutamidu, anastrozolu a letrozolu.

Na strategii vývoje injekcí se prakticky nic nemění, jelikož Pliva s cytostatickými injekcemi vždy počítala. Vzhledem k odlišnému charakteru výzkumu se pracovníci vývoje především účastnili zavádění do výroby, a proto trávili většinu svého pracovního času ve výrobě cytostatických injekcí, kde zaváděli nové síly a inovovali lékové formy již stávajících přípravků. Problém je pouze s výrobou necytostatických injekcí, na které nemá Lachema výrobní možnosti ani kapacity a kam patří leukovorin. Výroba nových sil kapalných lékových forem se proto uskutečňuje na Slovensku, ve firmě Mediprodukt v Lipanech.

Produkce léčivých látek došla v tomto období redukce. Skončila výroba adamantanů a výroba warfarinu byla převedena do Zagrebu. Nadále jsou vyráběny platinové deriváty. Sortiment léků v této době rozšiřují nová léková forma injekce oxaliplatinu, která získala registraci SÚKL. Lachema se v tuto chvíli však zachovala poněkud nestandardně a sama požádala o zrušení registrace, a trvalo nějaký čas, než registraci opět získala.

Celková bilance hospodaření za toto období je ovšem neradostná a období vlastnictví Plivou čítá ztrátu půl miliardy korun, což činí takřka polovinu ceny, za kterou ji Pliva zakoupila²⁷⁾. Někteří to přičítají tomu, že si Lachema byla u Plivy nucena zřídit příliš velký úvěr na půjčku do svého provozu, jiní poukazují na to, že Lachema akvizicí Plivy ztratila své obchodní zastoupení, a distribuce zboží se tak zkomplikovala. Je ovšem nutné započítat i velké investice do stavby nových pavilonů a rekonstrukci cytostatické tabletovny v roce 2005¹⁰⁾.

Od Barru k Tevě (2006–2008)

Akvizice celé Plivy Barrem v roce 2006 byla nečekaná. Přestože se na stránkách Plivy mluvilo s entusiasmem o silném strategickém partnerovi, generální ředitel Plivy Željko Čivić odstoupil, stejně jako respektovaná a snad všemi výzkumníky oblíbená ředitelka pro výzkum Zdravka Knežević.

Také v Lachemě se s obavami čekalo na příchod nového vlastníka. Avšak po příjezdu vedení Barru do Brna zachvátila pracovníky vlna naděje. Zatímco Barr měl bohaté zkušenosti s necytostatickými léčivými přípravky, neměl zkušenost s vývojem a výrobou cytostatik. Barr proto schválil vznik nové výroby, která měla podpořit vývoz léku Irinotecan na americký trh²⁸⁾ a tržby záhy přesáhly miliardu korun, kdy na export šla téměř polovina produkce¹⁰⁾. Barr rovněž zahájil investici více než půl miliardy korun na výstavbu další výrobní jednotky pro cytostatické injekce, přičemž se očekával nárůst 130 volných pracovních míst v oblasti farmaceutické výroby a kontroly jakosti²⁸⁾. V oblasti vývoje nových léků došlo k tomu, že Barr schválil též investice do nových zařízení na vývoj léčiv. Vývojové laboratoře, které byly vedeny v režimu GMP, což byl v oblasti farma-

ceutických firem unikát, byly vybaveny novými přístroji k tomu, aby zde mohla být zahájena i další výroba klinických šarží.

Dokumentace přípravků vyvinutých na odboru léčiv, kde se přikročilo k validaci přípravků již v pilotním měřítku, tvořily součást podkladů inspektorům FDA. S výsledkem „excellent“ pak nová výroba v roce 2008 obdržela certifikaci GMP s možností exportů do USA.

Není jisté třeba zdůrazňovat, jakou vzpruhou byla pro zaměstnance rozhodnutí amerického vlastníka, což se zřejmě promítlo i v tom, že Lachema v roce 2008 zvítězila v soutěži o nejlepšího zaměstnavatele Jihomoravském regionu, zatímco předtím se umístila na druhém místě²⁹). Skončilo období služebních cest do Zagrebu a vybraní pracovníci dostali za úkol pořídit si platná americká víza a na místo 6 hodin jízdy autem do Zagrebu se začalo létat do New Yorku. Dne 19. prosince 2008 se ale, v podstatě přes noc, stala celá firma Barr Pharmaceuticals, Inc. (včetně Lachemy) součástí akvizice izraelské firmy Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Řízená likvidace podniku (2008–2009)

Už jen pohled na sortiment výrobků Tevy vyvolával takřka u všech pracovníků Lachemy tísnivé pocity. Teva se tak stala majitelem největšího evropského generického konkurenta a dvojí registrace stejných léků nepřicházela v úvahu. Přesto zde svítila naděje, že Teva alespoň využije nově certifikované haly na výrobu cytostatik nebo certifikované vývojové laboratoře pro výrobu klinických vzorků. Nic z toho se však nestalo. Rozhodnutí Tevy bylo konečné. V únoru Teva uzavírá výzkum a výrobu pevných lékových forem, a tak již začátkem března firmu opustilo přes sedmdesát pracovníků výzkumu a výroby cytostatických tablet. V září Teva oznámila, že ruší většinu pracovních míst v brněnské společnosti a o práci přichází dalších čtyři sta zaměstnanců farmaceutické výroby³⁰). Koncem dubna se začíná jednat o prodeji firmy¹⁰).

Ačkoliv o Lachemu projevila zájem holandská firma Synthron, která spolupracovala s odborem léčiv již od devadesátých let a v roce 2000 koupila bývalou pobočku v Blansku, kam investovala čtvrt miliardy korun, Teva vede k uzavření Lachemy³¹). K bývalým zaměstnancům Lachemy je ovšem Teva štědrá, a tak jim vyplácí nadstandardní odstupné ve výši devíti až šestnácti a půl

násobku průměrné měsíční mzdy dle délky zaměstnání ve firmě³²). Drobní akcionáři, převážně z řad bývalých zaměstnanců, pak prodali své akcie většinovému vlastníkovi. Hospodaření Lachemy v roce 2008 skončilo historicky nejvyšší a poslední ztrátou ve výši 405 milionů³³) (graf 1).



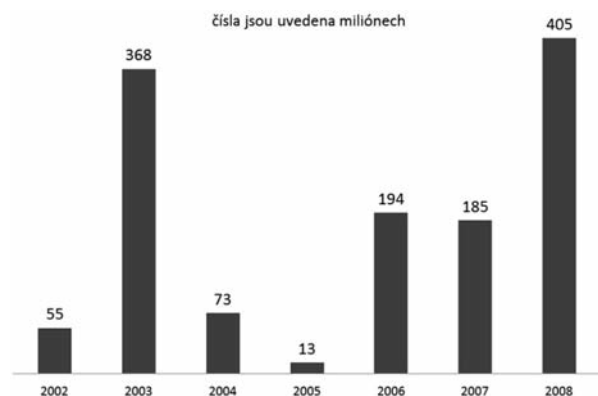
Obr. 5. Administrativní budova a Výzkumný ústav před likvidací firmy⁹)

Lachema dnes

Někdejší legendární výrobce, který občas budil pozornost médií, dnes již neexistuje. Zbylo po něm celkem 107 patentů z oblasti chemie a farmacie, které lze najít ve veřejné databázi od roku 1971, z nichž 46 pochází z období od akvizice Plivou, a řada odborných publikací³⁴). Většina výrobků byla delistována a některé nabídnuty k licenci. Lachema má však několik nepřímých nástupců. V bývalé hale na výrobu cytostatických injekcí sídlí firma Oncomed Manufacturing, která zde nadále vyrábí cytostatické přípravky³⁵). Budovu výzkumného ústavu a administrativní budovy zakoupila firma Biovendor Brno, která se zabývá vývojem a výrobou diagnostiky³⁶). Jediným držitelem známky Lachema je spo-

Tab. 1. Zaregistrované léky vyvinuté nebo vyráběné v Lachemě (sily nejsou uvedeny)

Léčivá látka	Léková forma
5-fluorouracil	La-FU (inj.)
aciklovir	Herpesin (tbl., crm.)
azidotimidin	Azitidin (tbl.)
cisplatina	Platidiam (inj.)
dakarbazin	Dacarbazin Lachema (inj.)
diltiazem hydrochlorid	Bloclacin (tbl.)
dobutamin	Dobutamin Lachema (inj.)
enalapril maleinát	Enalapril (tbl.)
finasterid	Finasteride Pliva (tbl.)
karboplatina	Cycloplatin (inj.)
leukovorin, vápenatá sůl	Leucovorin Ca Lachema (inj., tbl.)
methotrexát	Methotrexat Lachema (inj., tbl.)
mitoxantron	Refador (inj.)
rimantadin hydrochlorid	Maridin (tbl.)
tamoxifen	Tamoxifen Lachema (tbl.)
warfarin, sodná sůl	Lawarin (tbl.)



Graf 1. Hospodářské propady v jednotlivých letech firmy Pliva-Lachema

lečnost Erba Lachema, Mannheim, zabývající se výrobou a prodejem přípravků pro močovou analýzu, klinikou biochemii a mikrobiologií³⁷). Duch firmy však pokračuje ve vývoji i výrobě léčiv v bývalé odbočce Lachemy v Blansku, kde sídlí firma Synthron a kde v podstatě pokračuje i v nezměněném složení skupina formulátorů injekcí pod vedením dr. Žaludka³⁸). Další pracovníci bývalého výzkumu a výroby Lachemy pak našli zázemí v těchto společnostech, jiní například v Masarykově onkologickém ústavu nebo na Farmaceutické fakultě VFU v Brně.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Broncová D.** Historie farmacie v Českých zemích. 1. vyd. Praha: Milpo Media 2003.
2. **Kiss F.** Souhrn informací o vývoji léčiv v Lachemě v období 1980–1995. Nepublikovaný materiál, Brno 2014.
3. 65 let Lachema, n.p. Brno, závod N. Bohumin: 1904–1969. Lachema 1969.
4. 20 let závodu Lachema Neratovice. Lachema, 1985.
5. Trademark Lachema. Kurzy.cz. <http://tm.kurzy.cz/lachema-statni-podnik/uragan-d-p18352z150406u.htm> (5. 2. 2014)
6. Podnikové organizace. In: Svazek 25, Technicko-organizační výzkumný ústav strojírenský. Praha: Státní nakladatelství technické literatury 1971.
7. **Kreslák I., Oakland A., Chleboradová P., Navrátil P.** Pliva Lachema. Studio Image Centrum, Brno, 2001. <http://www.youtube.com/watch?v=IIwB2l6o0b4> (5. 2. 2014)
8. **Skoumal I.** Nad projektem brnianskej Lachemy visí otáznik. Trend.sk. 28. 10. 1998. <http://www.etrend.sk/trend-archiv/rok-/cislo-Okt%C3%B3ber/nad-projektom-brnianskej-lachemy-visi-otaznik.html>
9. **Bartošková T.** Výroba léčiv v brněnské Lachemě končí. Deník.cz. 21. 9. 2009. www.denik.cz/ekonomika/vyroba-leciv-v-brnenske-lacheme-konci20090921.html
10. Co všechno stálo za pádem Lachemy. iDnes.cz/Brno a jižní Morava. 21. 9. 2009. http://brno.idnes.cz/prehledne-co-vsechno-stalo-za-padem-lachemy-fkk-/brno-zpravy.aspx?c=A090921_190324_brno_jag.
11. PLIVA-Lachema Diagnostika koupěna německou ERBA Diagnostika Mannheim. PLIVA-Lachema Diagnostika, Newsletter, 2009; 2, 1–2.
12. Dávali jsme světu léky proti rakovině. iDnes.cz/Brno a jižní Morava, 21. 9. 2009.
13. Kronika kolektivu skupiny anorganických a speciálních chemikálií a odboru léčiv. Výzkumné oddělení II. VÚČCH, n.p. Lachema, 1977–2008.
14. DVT: dějiny věd a techniky In: Svazky 17–18, Československá společnost pro dějiny věd a techniky. Praha: Academia, 1984.
15. Nové výrobky národního podniku Lachema, Brno: R. 1980. Brno: Lachema 1983; 102 s.
16. **Chládek J., Žaludek B., Sova P., Franc A., Šišpera L., Martinková J., Mičuda S., Cermanová J.** Steady-state bioequivalence studies of two memantine tablet and oral solution formulations in healthy volunteers. J. Appl. Biomed. 2008; 6, 39–45.
17. **Chládek J., Šišpera L., Martinková J., Žaludek B., Sova P., Mičuda S., Grim J., Cermanová J., Franc A.** Bioequivalence of two rimantadine tablet formulation in healthy male volunteers after single dose administrativ. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 39, 179–184.
18. **Růžicková B.** Na cestě do Chorvatska, Euro.e, 3. 8. 2001. http://euro.e15.cz/na-cestě-do-chorvatska-817131?utm_campaign=copylink
19. Produkty. www.lachema.cz (10. 3. 2001)
20. PLIVA-Lachema a.s. Blok – Generální projektant a generální dodavatel rekonstrukce laboratoří dle SVP. <http://www.block.cz/cs-72-lachema-a.s..html> (5. 2. 2014).
21. **Žák F., Mistr A., Poulková A., Mělka M., Turanek J., Záluská D.** Platinum complex, its preparation and therapeutic application. Patent US6503943.Pliva-Lachema. Priorita 27. 5. 1998.
22. PLIVA-Lachema: Nové cytostatikum nemáme, je ve vývoji. Zdravotnictví a medicína. 11. 11. 2003. <http://zdravi.e15.cz/denni-zpravy/profesi-aktuality/pliva-lachema-nove-cytostatikum-nemame-je-ve-vyvoji-157631> (5. 2. 2013).
23. Máme lék na rakovinu, ale chybí nám sponzor, hlásají vědci z Brna. iDnes.cz. 21. 11. 2010 - http://zpravy.idnes.cz/mame-lek-na-rakovinu-ale-chybi-nam-sponzor-hlasaji-vedci-z-brna-p63-/domaci.aspx?c=A101119_1485080_brno-zpravy_aja.
24. **Ettler K.** Fotodynamická terapie v dermatologickém použití – další rozvoj metody. Čas. Lék. čes. 2006; 145, 184–188.
25. **Franc A., Rabišková M., Goněc R.** Impregnation: a progressive method in the production of solid dosage forms with low content of poorly soluble drugs. Eur. J. Parent. Pharm. Sci. 2011; 16, 85–93.
26. **Franc A., Rabišková M., Goněc R.** Impregnation method in the production of solid dosage forms containing low-dose poorly absorbable drugs. Ind. Pharm. 2011; 26, 7–9.
27. Jižní Morava může přijít o světového výrobce léků proti rakovině. iDnes.cz. 29. 3. 2009. http://brno.idnes.cz/jizni-morava-muze-prijit-o-svetoveho-vyrobcu-leku-proti-rakovine-p9s-/brno-zpravy.aspx?c=A090326_1163262_brno_dmk
28. Pliva-Lachema, a.s. – přední výrobce generických léčiv. <http://web.archive.org/web/20100203041928/http://www.lachema.cz/cz/blob/letakpliva6.pdf> (5. 2. 2014).
29. Jobpilot: Ocenění Zaměstnavatel regionu 2008 zná již některé vítěze. FinExpert.cz. 7. 4. 2008 http://finexpert.e15.cz/jobpilot-oceneni-zamestnavatel-regionu-2008-zna-jiz-nektere-viteze_1.
30. Pliva-Lachema možná zmizí z trhu. Zaměstnanci se bojí o budoucnost. iDnes.cz/Brno a jižní Morava. 24.3.2009. http://brno.idnes.cz/pliva-lachema-mozna-zmizi-z-trhu-zamestnanci-se-boji-o-budoucnost-p9m-/brno-zpravy.aspx?c=A090324_125216_brno_krc.
31. Teva porazila drobné akcionáře Lachemy, o podnik má zájem prosperující Synthron. iDnes.cz/Brno a jižní Morava. 27.7.2009. http://brno.idnes.cz/teva-porazila-drobne-akcionare-lachemy-o-podnik-ma-zajem-prosperujici-synthron-1hy-/brno-zpravy.aspx?c=A090727_183458_brno_dmk.
32. Do brněnské Lachemy nastoupil likvidátor, iDnes.cz/Brno a jižní Morava. 4. 1. 2010. http://brno.idnes.cz/do-brnenske-lachemy-nastoupil-likvidator-f19-/brno-zpravy.aspx?c=A100104_1312355_brno_dmk.
33. Brněnský výrobce léků Pliva – Lachema prodělal 405 milionů, má na kahanu. Motejlek.com. 3. 5. 2009. <http://www.motejlek.com/brnensky-vyrobcu-leku-pliva-lachema-prodelal-405-milionu-ma-na-kahanu>.
34. European Patent Office Espacenet, Patent Research. <http://worldwide.espacenet.com/> (5. 2. 2014).
35. OncoMed. Česká republika. <http://www.oncomed.cz/o-nas/> (5. 2. 2014).
36. BioVendor. Česká republika. <http://www.biovendor.cz/cz> (5. 2. 2014).
37. ErbaGroup. Česká republika. <http://www.erbalachema.com/> (5. 2. 2014).
38. Synthron. Česká republika. http://www.synthron.com/CzechRepublic?sc_lang=cs-CZ (5. 2. 2014).