



„Amire az iparban nincs idő”

2006-ban dr. Zelkó Romána, a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézetének igazgatója nyerte el pályamunkájával a sanofi-aventis által alapított Magyar Kutatási Díjat. A siker hátteréről kérdeztük.

H *Igazgató asszony, gratulálunk a sanofi-aventis Magyar Kutatási Díjához. Mit jelent az Ön számára ez az elismerés?*

– Elsősorban nagyon nagy megtiszteltetés. Szerencsés vagyok. Az élettől jóval többet kaptam, mint amit valaha elképzelttem. Ez a díj is abszolút meglepetésként ért. Természetesen nagyon nagy öröm a Magyar Kutatási Díj elnyerése, de az igazi örömet az elmúlt tíz év munkája, lényegében a pályázatban bemutatott kutatási tevékenység jelentette. Fontos kezdeményezésnek tartom, hogy ez a díj olyan kutatási eredményeket hoz a felszínre, amelyek a gyakorlatban is alkalmazhatóak, amelyekből közvetlen gyakorlati hasznosulás várható.

H *Meglehetősen hosszú névvel ellátott intézetet igazgat. Pontosan mivel foglalkoznak?*

– A Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karának hat intézete közül mi vagyunk az egyik. Hozzánk tartozik az Egyetem klinikáinak gyógyszer-, kötszer-, vegyszer- és diagnosztikum-ellátása. Oktatási tevékenységünk kiterjed az elsőéves gyógyszerészhallgatók tudománytörténeti, propedeutikai és matematikai képzésére, valamint a negyed- és ötödéves hallgatók gyógyszerügyi szervezési, klinikai gyógyszerészeti és farmakoökonómia oktatására. Emellett aktív kutatói tevékenységet is végzünk, melynek egy része alkalmazott gyógyszer-technológiai kutatás, de végzünk életminőség-vizsgálatokat, és részt veszünk egészség-gazdaságtani elemzésekben is.

H *Honnan szerzett tudomást a Magyar Kutatási Díjról?*

– Érkezett egy pályázati felhívás a Gyógyszerésztudományi Karra, amelyet

megjelentettek a kari honlapon, és ott olvastam róla. A kiírás úgy szólt, hogy elsősorban gyógyszer-technológiai, analitikai pályamunkákat várnak, különös tekintettel a polimorfok gyógyszer-technológiájára. Ha ez a fél mondatnyi kiegészítés nincs ott, csak gyógyszer-technológiáról, analitikáról van szó, talán nem is adom be a pályázati anyagot, de mivel az utóbbi években elsősorban az amorf polimerek öregedési folyamatait vizsgáltam, éltem a lehetőséggel, és benyújtottam egy pályázatot.

H *Mekkora feladatot jelentett a pályamunka elkészítése?*

– A pályázat összeállítása nem volt nehéz, lényegében a publikációimat, kutatási tevékenységemet összegeztem. Talán akkor sem lehetett volna kutatási témámhoz közelebb álló, ha én magam fogalmazom meg a pályázat címét. Jóllehet, a nemzetközi kutatások elsősorban a hatóanyag polimorfokra fókuszálnak, témám, a segédanyagok polimorfiaja a gyógyszerforma stabilitása szempontjából nagy jelentőségű.

H *Miben nyújthatnak támogatást a Magyarországon gyártó- és kutatóbázist működtető gyógyszergyárak a kutatóintézeteknek?*

– A gyógyszergyári kutatások meghatározott célt szolgálnak, az eredménynek adott időre kell hasznosulnia, és szigorúan ütemezett utasítások szerint kell

dolgozni. Az egyetemi kutatások üteme nem annyira szigorú. Amire az iparban nincs idő, mert szorítanak a határidők, azokat a feladatokat szabadabban lehet megoldani egyetemi kutatások keretében. Az egyetemek így segíthetik a gyógyszeripari eredmények elérését. Nálunk nincs akkora időpénz, a kutatóknak nagyobb önállósága és szabadsága van, ez viszont nem engedhető meg a gyógyszeriparban. Nekünk azért van óriási szerencsénk, mert ipari témákon is dolgozunk, és sok esetben a gyakorlati probléma megoldásában is tudunk segíteni, de vissza tudunk vonulni az egyetemi kutatásba is, így egy gyakorlati feladatra tudunk viszonylag szabad keretek között megoldást találni.

H *Hogyan foglalná össze az Ön által végzett kutatások lényegét?*

– A gyógyszerkészítmények általában sokkomponensű rendszerek, egy vagy több hatóanyagból és segédanyagból állnak. A segédanyagok segítik elő a gyógyszerforma megjeleníthetőségét, hiszen sok esetben a hatóanyag milligrammos mennyiségű, és nem alkalmazható közvetlenül. Kutatásaim a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerforma, a tableta, valamint a bevont tableta stabilitásvizsgálatával, összefüggésben az amorf polimer segédanyagok fizikai öregedésével, foglalkoznak. Ahhoz, hogy a gyógyszer hatékony legyen, fizikailag, kémiaiilag, és terápiás szempontból stabilnak kell lennie. A beteg elveszíti bizalmát a készítménnyel szemben, ha azt látja, hogy a tárolás során elszíneződik, elfolyósodik, szétmállik. A gyógyszerkészítménynek kémiaiilag is stabilnak kell lennie, a ható- és segédanyagok nem bomolhatnak, nem jöhet létre inaktív vagy esetleg toxikus bomlástermék, és terápiásan is stabilnak kell maradnia, mert biológiai hasznosíthatóságának azonosnak kell maradnia a tárolás során a készítmény lejárati idejének végéig.

H *Hogyan jellemezné az amorf polimer segédanyagokat?*

– Az amorf polimerek rendezetlen szerkezetű makromolekulák, amelyek lehetnek szintetikusak és természetes eredetűek.



PÁLYAKÉP

Zelkó Romána 1991-ben végaz a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen gyógyszerészként.

1993-ban nyeri el az egyetemi doktori, 1996-ban a Ph.D. fokozatot. 2003-ban gyógyszer-technológiából habilitál. 1991-2000 között a SOTE Gyógyszerészeti Intézetében gyakornok, tanársegéd, majd adjunktus, 2000-tól a Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézetének egyetemi adjunktusa, 2001-től az intézet docense, 2005. július 1-től igazgatója. Számtalan szakmai szervezet tagja, vezetőségi tagja, színvonalas tudományos ösztöndíjak nyertese. 2005-től az Acta Pharmaceutica Hungarica felelős szerkesztője. Angolul és oroszul beszél.

tűek. Változatos kémiai szerkezetük ellenére rendezetlenek, nincsenek egyensúlyi állapotban, és a tárolás során egyensúly elérésére törekednek. A fizikai öregedés együtt jár az anyagszerkezet változásával, amit mikro- és makroszerkezeti módszerekkel tudunk követni.

H *Hogyan öregednek az amorf polimer segédanyagok?*

– Például a tárolás során a környezetből nedvességet vesznek fel. Ez fizikai-kémiai változásokat eredményez, adott esetben az asztalon tárolva spontán gumirugalmas állapotba alakul egy porszerű, üvegszerű állapotban lévő anyag. Megváltozik az anyag mechanikai tulajdonsága, és ha az anyag gyógyszerformában van, megváltozik az adott gyógyszerforma fizikai-kémiai tulajdonsága, például a tabletták mechanikai szilárdsága. Ez a változás együtt jár a tablettában lévő hatóanyag-felszabadulás módosulásával. Ha a hatóanyag-felszabadulás sebessége módosul, megváltozik a felszabadulási folyamat is, tehát a biológiai hasznosulás is változik, így a tabletták nem biztos, hogy eléri eredeti célját.

H *Milyen kutatásokat végeznek ebben a témában?*

– Elsősorban a konvencionális gyógyszerformák, tabletták, bevont tabletták körében, de terápiás rendszerek fizikai öregedésével is foglalkozunk. A segédanyagok tárolás során tapasztalt szerkezetváltozását vizsgáljuk, összefüggésben a gyógyszerforma stabilitásával. Például a közelmúltban vizsgáltunk egy intrauterin fogamzásgátló rendszert, amelyet öt évig alkalmaznak. Ezalatt különösen fontos hogy ne menjen végbe fizikai öregedési folyamat, mert az bizonytalanná teszi a felhasználást. A hordozórendszer a hatóanyagot öt éven keresztül, adott sebességgel engedi ki, naponta 20 mikrogramm szabadul fel a hormonból. Ha a hordozó rendszer öregszik, repedések



Dr. Zalkó Romána

keletkeznek benne, egyetlen lesz a membránfelszín, amely kristálylerakódást indukál, amelynek következtében gyulladás jöhet létre, és módosítja a hatóanyag hormon felszabadulását. A kutatás célja az alkalmazás során meggátolni a hordozórendszerben a repedések keletkezését.

H *Hogyan vizsgálják az öregedést?*

– Több makro- és mikroszerkezeti vizsgálómódszert használunk. A pozitron élettartam spektroszkópia, melyet a polimer kémiában gyakran alkalmaznak, de gyógyszer-technológiában mi használtuk először segédanyag öregedés vizsgálatára, rendkívül érzékeny a segédanyag mikroszerkezeti változásaira. Ennek segítségével lehet következtetni arra, hogy a tárolás során történik-e változás a polimer-szerkezetben. Még nem biztos, hogy ez a kedvezőtlen változás megjelenik a gyógyszerforma stabilitásában is, például megváltozik a mechanikai tulajdonsága, vagy a hatóanyag-kioldódás. Ezt külön tesztelni kell az adott gyógyszerformára a tárolás során, de ha ezzel találkozunk, van lehetőségünk ar-

ra, hogy a preformulálás során megváltoztassuk a segédanyagot, illetve alkalmazunk egyéb segédanyagokat, ami az összetélt stabilizálhatja. Ezenkívül módosíthatjuk az összetélt, más segédanyag kiválasztásával stabilizálhatjuk a rendszert.

H *Milyen célra lehet felhasználni ezeket a kutatásokat?*

– A munka jelentősége abban rejlik, és ezt több rangos folyóiratban is közzé tettük, hogy a polimer szerkezetváltozás, a segédanyag öregedés követhető a módszerrel, és így a gyógyszerformák stabilabbá tehetőek, ami fontos kérdés a gazdaságos gyártás és biztonságos alkalmazás szempontjából. Sem a gyógyszergyártónak, sem a betegnek nem mindegy, hogy a polcon, vagy esetleg trópusi körülmények között lévő gyógyszerben elindul-e olyan változás, ami a gyógyszer

hatékonyágát megkérdőjelezi, mert a hatóanyag nem úgy szabadul fel a gyógyszerformából, ahogyan az elvárható.

H *Mit gondol a magyar kutatás jövőjéről?*

– A magyar kutatás jövője együttműködési hálókbán, kutatói mátrixokban valósítható meg. Ennek fontos része az egyetemek, a kutatóintézetek és az ipar együttműködésében országon belüli és multinacionális konzorciumok létrejötte. Ma már nincs az a nagyon jól felszerelt intézet, ahol minden high-tech műszer megtalálható. Ez nem is lehet cél. Sokkal fontosabb, hogy mátrixok alakuljanak ki, és az abban részt vevő intézetek egy-egy szemet tegyenek hozzá az értéklánchoz. Nem érzem az intézetünkben annak hátrányát, hogy nincs meg egy adott nagy műszer, ha tudom, hogy egy partnerintézményben elvégezhető a vizsgálat. Biztos vagyok benne, hogy a kutatómátrixok halmaza viszi előre a magyar kutatást is, de csak akkor, ha képesek vagyunk uniós vagy még nagyobb léptékben gondolkodni.