

Prof. dr. Rácz István tudományos kutatói pályájának méltatása*

MARTON SYLVIA, PLACHY JÁNOS

Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézet, Budapest, Hőgyes E. u. 7. - 1092

Summary

Marton, S., Plachy, J.: Appreciation of scientific researcher life of Prof. Dr. I. Rácz

Authors summarized the scientific career of Prof. Dr. István Rácz, who died last year. His many-sided work was shown first of all emphasizing his research activity. The innovative solutions of him concerning to the preparation of new, controlled release dosage forms, allows nowadays the production of such drugs, which are still on national and international market. At one time professor of the Pharmaceutical Institute he gained long term merit on the field of pharmaceutical technology

Összefoglalás

Szerzők összefoglalták a tavaly elhunyt kiváló kutató, dr. Rácz István professzor tudományos pályájának főbb állomásait, élet útjának jellemző tevékenységeit összegyűjtötték sokoldalú munkájának néhány jellemző mozzanatát, elsősorban a kutatási eredmények tükrében. Bemutatták azokat a nemzetközileg is elismert innovációs megoldásokat, melyek révén megvalósított, jelenleg is forgalomban lévő készítmények találhatóak a hazai és a külföldi gyógyszerpiacokon is. A Gyógyszerészeti Intézet egykori vezetője ezzel a tevékenységével is elévülhetetlen érdemeket szerzett a gyógyszer-technológia területén.

Bevezetés

Egy tudományos életpálya mindenre kiterjedő áttekintése nem könnyű feladat, főleg, ha egy sok oldalú kutatóról van szó. Prof. dr. Rácz István ilyen karakterű tudós volt, aki a gyógyszer-technológia, biofarmácia területén számos témában dolgozott és végzett innovatív tevékenységet. Ezért a következőekben csak tudományos életútjának fontosabb mozzanatait idézzük fel a teljesség igénye nélkül.

Tudományos munkásság

Tanulmányait a Budapesti Orvostudományi Egyetemen 1956-ban fejezte be és ezt követően kötelezte el magát a gyógyszer-technológia tudományterülete felé. Az egyetem Gyógyszerészeti Intézetében tanársegédként a napi rutinfeladatok mellett a gyógyszergyártásban alkalmazott segédanyagok vizsgálatával, minősítésével kezdett foglalkozni és rövidesen publikálta eredményeit rangos külföldi szakfolyóiratban a Tween típusú felületaktív anyagok, általa kifejlesztett mérőmódszer segítségével történő fizikai jellemzőinek meghatározásáról. Ez a metodika akkor újdonságnak

számított és számos elismerést kapott az újszerű eljárás megvalósításáért.

További kutatásai során a gyógyszervegyületek bomlási mechanizmusait, egyéb stabilitási kérdéseket és a stabilizálás lehetőségeit kezdte vizsgálni. A bomlások útjának és hőmérsékletfüggésének tanulmányozása kapcsán elsődleges feladatként jelölte meg az ún. bomlásspecifikus mérőmódszer kifejlesztését, mely analitikai meghatározások véleménye szerint kellően érzékenyek (szenzitívek) és kellően egyediek (szelektívek) kell, hogy legyenek az anyavegyület mellett sokszor igen csekély mennyiségben keletkező és kémiai szerkezetben igen hasonló molekulák pontos meghatározásához. Az analitikai módszerek rohamos fejlődése lehetővé tette ennek a célkitűzésnek a megvalósítását, és a kezdetekben alkalmazott spektrofotometriás, spektroszkópiás vizsgálatok köre fokozatosan bővült a mai legkorszerűbb nagyműszeres mérésekig. Munkássága során többek között tisztázta olyan, a hazai gyógyszerkutatás eredményeként létrehozott gyógyszervegyületek bomlási mechanizmusát, stabilizálási lehetőségeit, mint a prenoxidiazin és a deprenalin (selegilin), amelyek metabolizmusának útjait is kutatta. Gyógyszerstabilitási vizsgálatokban foglalkozott egyebek mellett a drotaverin, papaverin, szulfonamid származékok, homopirimidazol származékok, dextrán, simethicon, fenobarbitál, klorálhidrát, nifedipin, doxiciklin és prosz-

* A szerzők megkülönböztetett szeretettel és tisztelettel adóznak ezzel az összeállítással prof. dr. Rácz István emlékének.

taciklin kémiai bomlási mechanizmusainak meghatározásával is

Biofarmáciai kutatásai során tisztázta többek között a drotaverin, különféle homopirimidazol származékok, prenilamin származékok, nitrofuran toin biotranszformációját és foglalkozott ezek farmakokinetikai elemzésével is

A bécsi nemzetközi Atomenergia Ügynökséggel kötött többéves szerződés keretében eredményesen vizsgálta gyógyszerek sugársterilizálás hatására bekövetkező változásait, valamint egyes gyógyszer- és segédanyagok DNS-repair mechanizmusokra kifejtett hatását.

Korán felismerte, hogy a gyógyszerkészítmények szervezetben történő hasznosíthatóságának előfeltétele a hatóanyag oldott állapotba jutása, mely a vegyületek oldódási sebességével jellemezhető. Különbséget tett ún. *intrinsic* és *extrinsic* oldódási jellemzők között, melyeket sok tényező befolyásolhat. Ezeknek a faktoroknak a szerepét kísérleti meg tisztázni modell vegyületek alkalmazásával. Vizsgálta több hatóanyag oldódási sebességét a részecskeméret függvényében, illetve doktorjelöltjei körében mindig megkövetelte a hatóanyagleadás kinetikai értelmezését is.

Gyakorlati gyógyszerformulálási tevékenysége főként a nyújtott, szabályozott, ill. pulzáló hatóanyag leadású készítmények fejlesztése során valósult meg. Kandidátusi értekezésében („*Oxytetraciklin tartalmú készítmények formulálása és stabilitása*”, 1975) egy antibiotikum hatóanyagú készítmény fejlesztésével foglalkozott és feltárta a kristályszerkezet befolyásoló hatásának jelentőségét a gyógyszerforma tulajdonságaira. Számos esetben kapott felkérést hazai és külföldi gyógyszergyártóktól gyógyszerforma fejlesztésre és készítmények reformulálására. A Chinoin gyógyszergyár megbízása alapján az egyetemi Gyógyszerészeti Intézet vezetőjeként munkacsoportja végezte a gyár akkori szilárd gyógyszerkészítmény palettájának teljes áttekintését a gyártási technológiák korszerűsítése szempontjából. Javaslatot kértek a már elavult technológiák (pl. Bilagit drg esetén), összetételek megváltoztatására, a készítmények tulajdonságainak javítására, a gyártás gazdaságosabbá tételére, új gyártástechnológiák kidolgozására. Megoldotta többek között egy folyékony hatóanyag, a klofibrát szilárd gyógyszerformában, tablettaként való előállítását.

A gyógyszerészeti tudományok doktora tudományos fokozatot „*Savközömbösítő gyógyszerek for-*

mulálása” című doktori értekezésében (1988) kifejlesztett, antacid hatású készítmények formulálására vonatkozó új, innovatív megoldásért nyerte el. A készítmények hatásosságát az oldódási és neutralizációs sebesség reakciókinetikai mérésére alapozva növelte meg a hatásidőtartam optimális szabályozásával. Az elmúlt évtizedekben ez a terület volt elsődleges kutatási tevékenységében. Számos hazai és nemzetközi szabadalmaik alapján széleskörű vizsgálatok során munkatársaival nemzetközileg elismert új eljárásokat dolgozott ki szabályozott hatóanyagleadású készítmények előállítására. Így több, ma is forgalomban lévő antacid gyógyszerkészítmény került kifejlesztésre, pl. a Nilacid tabletták, az Antagel és Antagel A szuszpenziók ill. tabletták. A hasonló megfontolások alapján kifejlesztett Polantac tabletták Venezuelában kerültek forgalomba. Szabályozott hatóanyagleadású készítmények kifejlesztését megvalósító szabadalmi eljárása alapján gyártják a retardizált teofillin hatóanyagú, különböző hatáserősségű Theoptard tablettakészítményeket. Pulzáló hatóanyagleadó rendszerű, tünetorientált, intelligens, on-off működésű diffúziózárás részecskéket tartalmazó összetételével lehetővé vált a hiperaciditás kezelése a nemkívánt másodlagos savtermelés kiküszöbölésével, mellyel az antacidok új generációját alapozta meg.

Mintegy 200 tudományos közleményéből több mint 80 külföldi szakmai folyóiratokban jelent meg. Előadásainak száma meghaladta a 160-at. Számos esetben kérték fel hazai és nemzetközi tudományos kongresszusok plenáris előadójaként, mivel mindig naprakész témákkal és saját kutatási eredményeinek bemutatásával vett részt a rendezvényeken. Igen jó előadói készségekkel rendelkezett, így mindenki számára érthető módon tartotta magas tudományos igényű előadásait. Ezenkívül 26 hazai, illetve nemzetközi szabadalom szerzője, társszerzője, igen sok egyetemi és továbbképző jegyzet írója, illetve szakmai számítógépes program kidolgozásának irányítója volt. A Gyógyszerészeti Intézetben készült közel 200 doktori értekezés jelentős részének témavezetője volt. A Ph.D. képzés keretén belül „*A gyógyszerészeti tudományok korszerű kutatási irányai*” című program vezetője volt. Ebben a programban 50 Ph.D. értekezés készült el, ebből hatnak volt témavezetője. 50 éves tudományos pályafutása alatt sok munkatárssal dolgozott itthon és külföldön, több kollegáját, tanítványát indította el és segítette a tudományos kutatói pályán, közülük többen jelentős eredményeket értek el.

Számos szakkönyvet, egyetemi tankönyvet írt, amelyek közül kiemelkedő és nemzetközi elismerést is kiváltott a John Wiley & Sons kiadó (London, New York) gondozásában 1989-ben megjelent „Drug Formulation” című műve, amely az 1984-ben írt „Gyógyszerformulálás” című könyvének (Medicina, Budapest) angol nyelvű átdolgozása.

Hazai viszonylatban a gyógyszer technológia tantárgy egyik alapkövének tekinthető a „Gyógyszer technológia” című háromkötetes munkája, amelyet dr. Selmeczi Béla professzorral, a szegedi Gyógyszer technológiai Intézet tanszék vezetőjével közösen írtak. Ez a mű négy kiadást ért meg a Medicina (Budapest) kiadónál, többszörösen bővítették és az utolsó alkalommal mintegy 40%-át teljesen átírták, aktualizálták.

Mindig szívügyének tekintette a gyógyszerészeti tudomány akadémiai képviselőjének megvalósítását, mivel véleménye szerint – melyet számos hazai szakember is osztott – a gyógyszerészet önálló tudományként funkcionál. Dr. Magyar Kálmán akadémikussal és dr. Vincze Zoltán gyógyszerészeti dékánnal közös tanulmányt készítettek, amelyben tényekkel támasztották alá, hogy a gyógyszerészeti tudomány az élő tudományok közé sorolható, nem tekinthető a határterületi tudományok összességének, hanem egy speciális szemlélettel kialakított, az élő szervezetben alkalmazott, terápiás hatást kifejtő anyagrendszer kifejlesztésével, vizsgálatával és előállításával foglalkozó tudománynak. Erőfeszítéseik eredményeként jött létre az Orvosi és a Kémiai Osztály felügyelete alatt működő Gyógyszerészeti Komplex Bizottság, mellyel megvalósult az akadémiai jelenlét és az önálló tudományágként történő elismerés is.

Kutatómunkája során szerzett sokrétű, alapos tudását mindvégig igyekezett átadni a jövő nemzedékének, a graduális és a posztgraduális oktatási tevékenysége révén. Számos jól felkészült szakembert nevelt ki utánpótlásként, akik ma is megállják helyüket a tudományos életben és bizonyára nem felejtik el tanítómesterük emberi hozzáállását és szakmai tanácsait.

Külföldön megjelent legfontosabb közlemények

1. I. Rácz, E. Orbán: Calorimetric Determination of the Hydrophile-Lipophile Balance of Surface-Active Substances, *Journal of Colloid Science*, 20, 99 (1965)
2. I. Rácz, P. Spiegl: Reaktionskinetische Untersuchungen über die Curcumin- und Desmethoxycurcumin zersetzung in Lösung, *Scientia Pharmaceutica*, 40, 4 (1972).
3. I. Rácz, J. Mezei, M. Farkas, L. Gyarmati: Stabilität sprüfung des wirksamen Virostatikums 5-Jód-2, -Desoxy-Uridin in Lösung I, *Acta Pharm. Techn.*, 25, 29 (1980).
4. Á. Dávid, P. Nagy, J. Pogány, I. Rácz, G. Takács: Contribution to the methodology of optimization and in-process control of some physical properties of pharmaceutical bulk substances and granulates, *J. Biomed. Anal.*, 1, 439-467 (1983)
5. A. Dévay, J. Uderszky, I. Rácz: Optimization of operational parameters in fluidized bed granulation of effervescent pharmaceutical preparations, *Acta Pharm. Techn.*, 30, 239 (1984)
6. J. Mezei, S. Küttel, I. Rácz: A procedure developed for manufacturing ferrous sulphate tetrahydrate, *Acta Pharm. Techn.*, 30, 253 (1984)
7. I. Rácz, S. Marton: Stability indicating test methods for drug control, *Int. J. Pharm. Techn. Prod. Mfr.*, 2, 16 (1984)
8. J. Mezei, S. Küttel, P. Szentmiklósi, S. Marton, I. Rácz: A new method for high-performance liquid chromatographic determination of drotaverine in plasma, *J. Pharm. Sci.*, 73, 1489 (1984)
9. P. Szentmiklósi, S. Marton, M. Hajdú, I. Rácz: The influence of formulation upon resorption of active ingredients from ointments, *Int. J. Pharm. Techn. Prod. Mfr.*, 5, 15 (1984).
10. A. Dévay, P. Kovács, I. Rácz: Optimization of chemical stability of diazepam in the liquid phase means of factorial experimental design, *Int. J. Pharm. Techn. Prod. Mfr.*, 6, 5-9 (1985).
11. J. Mezei, S. Küttel, I. Rácz, M. Farkas: Computer Assisted Instruction: How to Solve Drug Formulation Problems, *Am. J. Pharmaceut. Educ.*, 54, Spring (1990).
12. J. Plachy, I. Antal, I. Rácz, K. Adorján, P. Szentmiklósi: In Vitro Biopharmaceutical Study of Bismuth Dissolution of Inorganic Bi Compounds, *The Bulletin of the Bismuth Institute*, 59, 9 (1990)
13. R. Zelnkó, E. Bihari, E. Balogh, I. Rácz: Influencing the neutralization effect of antacids using pharmaceutical methods, *Proceedings of 1st World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APGI/APV*, p. 181-182, Budapest (1995)
14. I. Rácz, R. Zelnkó, E. Bihari, M. Bucsek: Effect of Eudragit type polymers in the drug release from magnesium oxide granules produced by laboratory fluidization, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21, 2085-2096 (1995)
15. J. Dredán, I. Antal, I. Rácz: Evaluation of Mathematical Models Describing Drug Release from Lipophilic Matrices, *Int. J. Pharm.*, 145, 61-64, (1996)
16. A. Dávid, E. Balogh, G. Csóka, I. Rácz: Methodological aspects of examination of the polymorphism of vitamin C sulfate, *Scientia Pharmaceutica*, 64, 311-318 (1996)
17. I. Rácz, R. Zelnkó, E. Bihari: Mathematical Modelling of Magnesium Oxide Release from Granules Produced by Laboratory Fluidization, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22, 225-230 (1996)
18. I. Rácz, E. Bihari, R. Zelnkó: Influence of auxiliary materials in the dissolution characteristics of magnesium oxide granules produced by laboratory fluidization, *St. p. Pharma Sciences*, 6, 179-181 (1996)

19. R. Zekó, E. Bihari, I. Rácz: Effect of starting material on the dissolution characteristics of magnesium oxide granules, *Pharmaceutical Sciences*, 2, 169-171 (1996).
20. I. Rácz, J. Dredán, I. Antal, E. Gondár: Comparative evaluation of microcapsules prepared by fluidization atomisation and melt coating methods, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23, 6, 583-587 (1997).
21. I. Antal, R. Zekó, N. Róczy, J. Plachy, I. Rácz: Dissolution and diffuse reflectance characteristics of coated theophylline particles, *Int. J. Pharm.*, 15, 83-89 (1997).
22. E. Balogh, G. Csóka, I. Rácz: Interaction phenomena in solutions containing methyl p-hydroxybenzoate and auxiliary substances, *Die Pharmazie*, 53, 260-264 (1998).
23. R. Fekete, R. Zekó, S. Marton, I. Rácz: Effect of the formulation parameters on the characteristics of pellets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2, 1073 (1998).
24. E. Bihari, R. Zekó, I. Rácz: Effect of the formulation factors on the dissolution characteristics of magnesium oxide granules, *Die Pharmazie*, 53, 497-498 (1998).
25. A. David, E. Balogh, G. Csóka, I. Rácz: The preparation and examination of polymorphous vincristine sulphate, *Int. J. Pharm.*, 161, 245-251 (1998).
26. J. Dredán, R. Zekó, I. Antal, E. Bihari, I. Rácz: Effect of chemical properties on drug release from hydrophobic matrices, *Int. J. Pharm.*, 160, 257-260 (1998).
27. J. Dredán, R. Zekó, I. Antal, E. Bihari, I. Rácz: Effect of the Particle Size and the Coating Level on the Diffuse Reflectance of Wax Matrices, *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 139-142 (1998).
28. J. Dredán, R. Zekó, E. Bihari, I. Rácz: Effect of Polysorbates on the Drug Release from Wax Matrices, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24, 573-576 (1998).
29. R. Fekete, S. Marton, E. Farkas, I. Rácz: Physical properties pellets manufactured in the high shear mixer after optimizing the process parameters, *Pharmazie*, 54, 200-202 (1999).
30. G. Csóka, J. Dredán, S. Marton, I. Antal, I. Rácz: Evaluation of different mathematical methods describing drug liberation from new, „soft-patch” type matrix systems, *Pharm. Dev. Technol.*, 4, 285-288, (1999).
31. G. Csóka, E. Balogh, I. Rácz: Formulation of Novel Soft-Patch Type Gel Systems Containing Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, *Pharm. Ind.*, 6, 88, (1999).
32. R. Zekó, Z. Budavári, S. Marton, I. Rácz: The effect of solid-liquid interfacial interactions on the content uniformity of tray-dried granule fractions, *st p Pharma Sciences*, 9, 215-217, (1999).
33. E. J. Biró, I. Antal, I. Rácz: Effect of combination of suspending agents on the dissolution and stability of albendazole suspension, *st p Pharma Sciences*, 10, 195-198 (2000).
34. G. Csóka, S. Marton, R. Zekó, I. Rácz: Stability of diclofenac sodium and piroxicam in new „soft-patch” type gel systems, *st p Pharma Sciences*, 1, 415-418 (2000).
35. J. Dredán, R. Fekete, R. Zekó, I. Rácz, S. Marton: Effect of wettability characteristics of polyethylene glycol derivatives on the drug release of wax matrices, *Die Pharmazie*, 5, 925-927 (2000).
36. E. Farkas, R. Zekó, Zs. Németh, J. Pálkás, S. Marton, I. Rácz: The effect of liquid crystalline structure on the chlorhexidine diacetate release, *Int. J. Pharm.*, 193, 239-245 (2000).
37. Z. Riedl, Gy. Szklenárik, R. Zekó, S. Marton, I. Rácz: The effect of temperature and polymer concentration on dynamic surface tension and wetting ability of Hydroxypropylmethylcellulose solutions, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26, 1321-1323 (2000).
38. R. Zekó, I. Antal, J. Dredán, Á. Dávid, I. Rácz: Diffuse reflectance spectroscopy in the analysis of drug distribution in tray-dried granules, *st p Pharma Sciences*, 10, 210-212, (2000).
39. R. Zekó, K. Süvegh, S. Marton, I. Rácz: Effect of storage conditions on the free volume of polyvinylpyrrolidone: Comparison of positron lifetime data with the tensile strength of tablets, *Pharm. Res.*, 17, 1028-1030 (2000).
40. Z. Budavári, R. Zekó, S. Marton, I. Rácz: Study of the theophylline content of single coated particles by Gas Chromatography/Mass Spectrometry, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27, 393-397, (2001).
41. E. Farkas, R. Zekó, Zs. Németh, Gy. Török, S. Marton, I. Rácz: Influence of chlorhexidine species on the liquid crystalline structure of vehicle, *Int. J. Pharm.*, 213, 1-5, (2001).
42. R. Zekó, A. Orban, J. Nagy, G. Csóka, I. Rácz: Coating polymer-plasticizer interaction in relation to the enthalpy relaxation of polymer, *J. Thermal Analysis and Calorimetry*, 68, 531-537, (2002).
43. S. Marton, G. Csóka, I. Rácz: Development and Application of Intelligent Drug Delivery Systems in Dermatology and Cosmetics, *IFSCC Magazine*, 6, 29-36, (2003).

Jelentősebb könyvek

1. Rácz I.: Gyógyszerformulálás, Egyetemi Tankönyv, Medicina, Budapest (1984)
2. I. Rácz: Drug Formulation, Akadémiai Kiadó Budapest (1989)
3. I. Rácz: Drug Formulation, Wiley, New York (1989)
4. De Châtel R., Rácz I. (szerk.): Gyógyszeres terápia, Unió Könyvkiadó, Budapest (1993)
5. de Châtel R., Rácz I. (szerk.): Pharmindex, Medimedia, Budapest (1996).
6. Rácz I., Selmeczki B.: Gyógyszer-technológia I-III. kötet, Egyetemi Tankönyv, negyedik, bővített, átdolgozott kiadás, Medicina Könyvkiadó, Budapest (2001)

Főbb szabadalmak

1. Gyarmati L., Rácz I., Szentmiklósi P., Plachy J.: Solid oral pharmaceutical product with increased efficacy and predetermined steady state of solubility, *US Patent* No 4,199550 (1980)
2. Gyarmati L., Rácz I., Szentmiklósi P., Plachy J.: Feste Depotarzneimittelpräparate und Verfahren zu deren Herstellung, *German Patent* No. 2,907215 (1980)
3. Gyarmati L., Rácz I., Szentmiklósi P., Plachy J.: Eljárás szabályozott hatástartamú hatóanyagkioldódású, szilárd, orális gyógyszerkészítmények előállítására, *Magyar szabadalom* No. 179474 (1987)
4. Rácz I., Szentmiklósi P., Plachy J.: Proceeding for the production of pharmaceutical preparations of high gastric

- acid binding capacity, of retarded effect and of increased bioavailability, *Australian Patent* No 604721 (1987).
5. *Rácz I., Szentmiklósi P., Plachy J.*: Eljárás nagy savmegkötő kapacitású, időben elnyújtott hatástartamú, megnövelt biohasznosítású gyomorsavközbősítő gyógyszerkészítmények előállítására, *Magyar szabadalom* No 196711 (1989)
6. *Dávid Á., D Kenéz M., Rácz I.*: Process for measuring and determining Zeta-potential in a laminarly flowing medium for practical purposes, *US. Patent* No. 5 022 972 (1991).
7. *Rácz I., Plachy J., Antal I.*: Eljárás az alumínium felszívódását gátló, szabályozott hatóanyag-leadású, alumínium tartalmú antacid és egyéb gyógyszerkészítmények előállítására, *Magyar szabadalom* No. 215442 (1993).
8. *Rácz I., Marton S.*: Process for the production of stable liquid form of beta-blocker containing medicaments with controlled release of the active constituent for oral administration, *US. Pat.*, No. 5 484 776 (1996)

[Érkezett: 2007. 06. 13.]
