

K i v o n a t

Készítmény gombás, és egyéb fertőzések megelőzésére, kezelésére, és eljárás a hatóanyag előállítására

VARGA András Pécel (HU)

Bejelentés napja: 2000. 12. 19.

A találmány gyógyászati készítmény, mely alkalmas főleg sarjadzó-, és egyéb gombás, valamint egyes baktériumos, és vírusos fertőzések megelőzésére és kezelésére. A találmány hatóanyagként réz(I)-oxidot és/vagy elemi rezet tartalmaz, és adott esetben esszenciális nyomelemekkel, redukálószerrel, előnyösen aszkorbinsavval van kiegészítve.

A találmány szerinti készítmény felhasználható a nátha megelőzésére is. Ez annak felismerésén alapul, hogy a náthát okozó vírusok *in vivo* csak csírázó penészgomba spórák, vagy *Candida* jelenlétében tudnak fertőzni, és betegséget kiváltani. A készítmény felhasználható még lokálisan szemcseppként, bőr-, köröm-, és hüvelyfertőzések esetén, perorálisan *Helicobacter pylori* fertőzés, sarjadzógombás belfertőzés, vagy systemas candidosis esetén.

A találmány tárgya eljárás is a hatóanyag előállítására.

A réz(I)-oxid nagy kristályok alakjában való előállítása azzal jellemezhető, hogy $[\text{Cu}(\text{HCO}_3)\text{X}_3]^{2-}$ általános képletű réz(II)-hidrokarbonát-halogén komplex vizes oldatát 90-100 C°-on cukorral redukáljuk.

2000. 12. 19. napján

Készítmény gombás, és egyéb fertőzések megelőzésére, kezelésére, és eljárás a hatóanyag előállítására

polgári bejelentés

Varga András Pécel (HU)

A bejelentés napja: 2000. 12. 19.

A találmány gyógyászati készítmény, mely alkalmas főleg sarjadzó-, és egyéb gombás, valamint egyes baktériumos, és vírusos fertőzések megelőzésére és kezelésére. Felhasználható: lokálisan felsőlégti betegségek megelőzésére, és kezelésére, szemcseppként, felületes dermatomycosisok esetén, gombás köröm és hüvelyfertőzések esetén; belsőlegesen *Helicobacter pylori* fertőzés esetén, gombás bélfertőzés, vagy disseminált candidosis esetén. A találmány tárgya eljárás a hatóanyag előállítására is.

Az elmúlt évtizedekben mindinkább gyakoribbá váltak az allergiás megbetegedések, mint pl. a szénanátha, az asztma, az ekcéma, az élelmiszerallergia, valamint az immunrendszer meggyengülése. A szerteágazó tünetek az esetek nagy részében közös okra: gombás fertőzésre vezethetők vissza. Az antibiotikumok felfedezése, majd alkalmazásuk általános elterjedése a gombás megbetegedések számának rohamos emelkedéséhez vezetett. A szélsőséges módon haszonorientált mezőgazdasági és élelmiszeripari termelési módok az általa gyártott termékek a táplálékok beltartalmi értékének leromlásához, és a táplálkozás helytelen irányban történő megváltozásához vezettek. Mindezen tényezők kedveznek a gombáknak az emberi szervezeten belül való elszaporodásának.

A gombafertőzések ellen régebben csak kizárólag lokálisan alkalmazható készítmények álltak rendelkezésre. Mivel a fertőzések nagy része belső szerveket érint, ezért széleskörű kutatás indult meg a systemásan is alkalmazható készítmények kifejlesztésére.

A gombák ellen alkalmazható systemás gyógyszerek azonban a baktériumellenes antibiotikumokkal ellentétben sok esetben mellékhatásokat okoznak. Ennek az a fő oka, hogy mind a gombák, mind a magasabb fejlettségi fokon levő szervezetek, - tehát az ember is - eukarionták. (valódi sejtmaggal rendelkezők) Emiatt az anyagcsere sok ponton hasonlóságokat mutat. Nehéz olyan

gyógyszer kifejlesztése, amely csak a gombára hat szelektív módon, de az ember anyagcseréjébe nem avatkozik bele. Problémát okoz a sok esetben előbb-utóbb kifejlődő rezisztencia is. Általánosságban véve elmondható, hogy a modernebb gyógyszerek kevésbé toxikusak, mellékhatásokat csak ritkán okoznak, de irántuk sokkal gyorsabban alakul ki a rezisztencia, mint a régebbi, toxikus, a kezelés során súlyos mellékhatással járó gyógyszerek iránt. Újabban kimutatták, hogy a rezisztensé vált sarjadzógombatörzsek sokkal agresszívabbá válhatnak, a virulenciafaktorok erősödése miatt.

Az Amphotericin-B nevű antimycoticummal szemben nagyon ritkán észlelték rezisztencia kialakulását, de az iv. kezelés során súlyos rosszullét: hidegrázás, láz, hányás, vesekárosodás alakulhat ki. Éppen ezért az Amphotericin-B-t csak életveszélyben, vagy végső esetben, a minden kezeléssel dacoló, polirezisztens gombatörzsek ellen, kórházban alkalmazzák.

A Ketoconazzal szemben sem alakul ki rezisztencia, de mellékhatásként hányingert, gynecomastiát, (a férfi emlő megnagyobbodása) veseártalmat, és toxikus hepatitist okozhat. Mindazonáltal a rövid távon mellékhatást nem okozó modernebb készítmények, mint pl. a Fluconazol, és az Itraconazol hosszabb idejű alkalmazásakor rezisztencia alakulhat ki.

A manapság használatos antimycoticumok összefoglaló leírása, és hatásmechanizmusuk ismertetése megtalálható: [Simon Gy. - Török I. „Gombás betegségek laboratóriumi diagnosztikája és teápiája” Kornétás kiadó, 1998. 97-111 o.]

A találmány célja olyan antimycoticum kifejlesztése, mellyel szemben nem alakul ki rezisztencia, széles hatásspektrummal rendelkezik, terápiás dózisban alkalmazva nem toxikus, mellékhatásai nincsenek, vagy enyhék.

Ismeretes, hogy az ezüst, és a réz már nyomokban is gátolja a kórokozó mikroorganizmusokat: széles spektrumú ún. oligodinámiás hatást mutatnak. Az ezüstvegyületeket már régóta használják a gyógyászatban, a rézvegyületeket pedig a mezőgazdaságban.

Az ezüst hátránya, hogy már kis koncentrációban kicsapja a fehérjét, ezért hatása nem terjed a mélybe, továbbá, mivel az ezüst testidegen, hosszas alkalmazás esetén az ezüst irreverzibilisen lerakódik a szövetekben. (argirózis)

Ismeretes, hogy a réz az élőlényeknek nélkülözhetetlen alkotóeleme, és az un. esszenciális nyomelemek közé tartozik. A réz egy-, és kétvegyértékű alakban fordulhat elő.

A réz kétvegyértékű formáját a magasabbrendű szervezetek, a baktériumok, és a gombák egyaránt fel tudják venni. A réz(II)-vegyületek felvétele az élővilágban általános módon homeosztatisztikus kontroll alatt áll, tehát az élőlény mindenkori aktuális szüksége szabályozza, és korlátozza. A Cu^{2+} ion ezért - hacsak nem halad meg egy kritikus töménységet: - a toxikus határkoncentrációt, amely már a fehérjék kicsapódásával jár - *in vitro* a gombák ellen alkalmazva tehát hatástalan, vagy legfeljebb csak gátló hatása lehet.

Lényeges különbség mutatkozik azonban réz(I)-vegyületek esetében. A találmány létrejöttét megalapozó kísérletek szerint a gombák, és az aerob baktériumok esetében a homeosztatikus kontroll Cu^+ ionra nézve nem működik.

A feltételezés szerint ennek oka a következő: A levegővel érintkező, vízben oldott rézvegyületeknek csak a kétvegyértékű alakja a stabilis. A Cu^+ ion a szabad levegőn tehát normál körülmények között nem fordul elő, ezért ismeretlen ezen mikroorganizmusok számára. Mivel a kálium, és a réz elektronhéj szerkezete nagyon hasonló, ezért ezek a mikroorganizmusok a Cu^+ ionokat „összetéveszthetik” a K^+ ionokkal. A kálium felvételét gombák esetében aktív traszport (a protonpumpa) szabályozza. Ezért a gombák, és sok baktérium a Cu^+ ion felvételét - legyen az bár rendkívül híg (ppm nagyságrendű) oldatban - egészen saját pusztulásukig folytatják. A sejt belsejébe bejutó Cu^+ ionok azután kelátokká oxidálódva a fehérjékhez, enzimekhez kapcsolódnak. Sok enzim aktív centrumában valamilyen fém található. Mivel a réz a stabilisabb komplexet képez, mint a legtöbb fém, ezért kiszorítván azokat helyükbe lép. Ezáltal az adott fehérje, vagy enzim működésképtelenné válik.

A Cu^+ ion tehát, mivel a mikroorganizmusok a felszívódását biokémiaiilag nem tudják befolyásolni, rendkívül erős fungicid, és baktericid hatást mutat. A fentiek értelmében azonban csak az anyagcserét folytató mikroorganizmusokat tudja elpusztítani, sporocid hatása tehát terápiás koncentrációban nincs, a spórák kicsírázását azonban képes meggátolni.

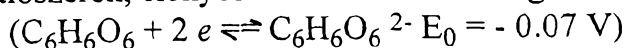
Az emlősök bélcsatornájában, és szöveteiben azonban - mivel itt a redoxpotenciál alacsonyabb értékű, mint a szabad levegőn - stabil lehet a réz egy-, és kétvegyértékű alakja is. Ezért az emlősök esetében a homeosztatikus kontroll a Cu^+ ionra nézve is működik, bár a toxikus határkoncentráció kb. a fele a Cu^{2+} ion esetében tapasztaltnak. A felszívódott felesleges rézet a szervezet réztraszportja elszállítja, és főleg az epével ürül ki.

Ismeretes, hogy a réz az immunrendszer (különösen a neutrofil granulociták) működéséhez nélkülözhetetlen szerepet játszik. Akut gombás, vagy baktériumos fertőzések, vagy gyulladások esetén a májból réz mobilizálódik, ezért a vérsavó rézszintje megemelkedik. (a normálérték: 0.7-1.6 mg/l.) Krónikus fertőző betegségek esetében viszont a megfigyelések szerint lecsökken a szérumból a rézszint, mert a májban raktározott réztartalék idővel felhasználódik, kimerül.

A magasabbrendű szervezetek szöveteiben - beleértve a növényeket is - a réz szinte mindenütt jelen van, többnyire laza fehérjekötésben. Emlősöknél a réz 96 %-ban caeruloplasminhoz van kötve. Ezekben a fehérje-kelátokban a réz kétvegyértékű. Mivel a réznek csak az egyvegyértékű formája fungicid, feltételezhető, hogy ezen szervezetek a kórokozó gombák ellen többek között a rézkelátok redukciója által is védekeznek. Ha fertőzött területen van elég (redukált) Cu^+ ion, akkor azt a gomba felhalmozza, egészen saját pusztulásáig.

A réz egyvegyértékű formája tehát lehetséges, hogy a magasabbrendű élőlények természetes antimycoticuma.

A $\text{Cu}^{2+} + e^- \rightleftharpoons \text{Cu}^+$ $E_0 = + 0.16 \text{ V}$ redoxifolyamat elősegíthető redukálószerrel, előnyösen aszkorbinsav adagolásával:



A felismeréssel új megvilágításban is értelmezhetjük az aszkorbinsav immun-stimuláló hatását, mert jelenlétében a réz könnyen redukálódik egyvegyértékűvé.

Az a különbség, ahogy a gombák, és az emlősök a Cu^+ ionhoz viszonyulnak, lehetőséget kínál arra, hogy olyan támadásponton avatkozzunk be a kórokozó gombák és baktériumok anyagcseréjébe, mely feltételezhetően a szervezet természetes elhárítómechanizmusaival analóg.

A találmány alapját képező ezen felismerések nincsenek tudományos módszerekkel bizonyítva, hanem csupán megerősítésre szoruló hipotézisek, melyek azonban összhangban vannak a találmány szerinti készítmények hatásaival. Jelenleg ugyanis nem ismeretes olyan analitikai mérőmódszer, amely különbséget tudna tenni *in vivo* a réz egy-, és kétvegyértékű formája között.

A találmány alapja tehát az a felismerés, hogy a kórokozó mikroorganizmusok elleni terápiában a réz(I)-vegyületeket természetes, és szelektív módon fel lehet használni.

A réz antimycoticumként azonban nem alkalmazható minden további nélkül az ismert gombaellenes szerek analógiájára. Rendkívül szűk ugyanis az a koncentrációtartomány, amelyben toxikus hatások nélkül, eredményesen használható. Ezt a tartományt alulról a szérum terápiás maximális réztartalma, (2-4 mg/l) felülről az adott hámszövet irritációja limitálja. Ez az érték a száj, és a gyomornyálkahártya esetében maximálisan: kb. 40 mg/l Cu^+ lehet. A szem és az orr nyálkahártyáján pedig ez az érték még ennél is kisebb kb. 10 mg/l-re tehető. Nem célszerű azonban a rezet ilyen híg oldatban alkalmazni a következők miatt: Lokálisan alkalmazva ez a nagyon híg oldat a nyálkahártyáról gyorsan felszívódik, és eliminálódik, ezért ilyen módon terápiás szintet tartósan elérni nem lehet. Perorális alkalmazáskor pedig adagja több liter lenne.

A találmány alapja az a felismerés is, hogy széles körben alkalmazható antimycoticumokat kapunk, ha hatóanyagként rendkívül kis oldhatóságú, depo hatású anyagokat alkalmazunk. Depo hatás alatt itt azt értjük, hogy a réz(I) ionok egy kristályos szubsztrátból a tömeghatás törvénye értelmében disszociálnak ki. Az egyensúly beállásakor a szabad (nem komplexhez kötött) réz(I) ionok koncentrációja az oldatban nem haladhat meg egy olyan (meglehetősen kis) értéket, amely az adott nyálkahártyán már irritáló.

Ezt a kritériumot messzemenően kielégíti réz(I)-oxid alkalmazása. A Cu_2O oldhatósága csupán 4.2 mg/l. (fiziológias sóoldatban, 28 °C-on, saját mérés). Ez a koncentráció (a pH-tól függően) sarjadzógombák esetében eléri a MIC értéket. (a minimális gátló koncentrációt) Azonban ha a Cu_2O kristályok főlegesen vannak,

akkor a szubsztrátból kioldódó, folyamatosan, és pótlólag fenntartott kb. 4 mg/l telítési koncentrációjú réz oldat *in vitro* már eléri az MFC értéket is (a gombák elpusztításához szükséges minimális koncentrációt) az összes sarjadzógomba, és penészgomba fajok esetében, a MIC értéket pedig a dermatophyton fajok esetében. Ehhez azonban, amint említettük Cu_2O főleg szükséges. Még nagy főleg esetén sem tud azonban 4 mg/l-nél nagyobb Cu^+ koncentráció kialakulni, mert a gombák által felvett Cu^+ ion a kristályokból csak addig pótlódik, amíg az oldat ismét telítetté nem válik. Ez a kis koncentráció *in vivo* alkalmazáskor a nyálkahártyákra nézve nem irritáló, a fehérjéket nem csapja ki, mert a vérsavó rézkoncentrációjával azonos nagyságrendbe esik.

Mivel a nyálkahártyákon, és az emésztőrendszerben lényegesen gyorsabbak az oldódási viszonyok, mint *in vitro*, ezért depo hatás elérésére célszerű minél nagyobb Cu_2O kristályokat alkalmazni. Mivel a réz(I) ion könnyen oxidálódik, adott esetben a réz(I)-oxidot redukálószerrel, előnyösen aszkorbinsavval kell együtt adni.

A Cu^+ ion csak igen híg oldatban létképes: a vízben jól oldódó réz(I)-vegyületek töményebb oldatai diszproporcionálódnak Cu^{2+} ionra, és elemi rézre.

A $2 \text{Cu}^+ \rightleftharpoons \text{Cu}^{2+} + \text{Cu}$ kémiai egyensúly azonban az alsó nyíl irányában is végbemegy, és ebből az a felismerés következett, hogy a finom szemcseméretű elemi réz (max. 0.1 mm átmérőjű) is fel lehet használni terápiás célra.

Az elemi réz, és a réz(I)-oxid terápiás hatása nagyon hasonló, mert mindkettő oldatában réz(I)-hidroxid van jelen.

A réz(I) ion nagyon reakcióképes: sok vegyülettel reakcióba léphet, ezért a készítmény egyéb komponenseit ennek figyelembevételével kell megválasztani. Réz(I)-oxid hatóanyag esetén a készítményben csak olyan anyagok lehetnek, melyekkel szemben nem áll fenn inkompatibilitás. Ugyanaz vonatkozik az egyidejűleg bevitt más gyógyszerekre is. (gyógyszerkölsönhatások)

A nyálkahártyával érintkező réz(I)-ion hatása a mélyebb rétegekben is érvényesül, ezért nagyobb mennyiségben alkalmazva fel is szívódhat.

A réz nagyobb mennyiségben felszívódva toxikus lehet. A nem maró hatású réz(I)-oxid kevésbé toxikus, mint a szervetlen rézsók, amelyek maró mérgek is egyben. A réz (I)-oxid perorálisan jelentősen túlادagolva azonban súlyos mérgezést okozhat (LD 50 értéke patkánynál per os.: 470 mg/kg). A legkevésbé toxikus az elemi réz, mert oldódása önkorlátozó: a gyomor-béltraktusban található levegőmennyiségtől függ.

A Réz(I)-oxidot belsőleg alkalmazva a terápiás hatásszélesség nem túl nagy, de mégis lehetővé teszi a réznek antimycoticumként történő biztonságos alkalmazását. Ha a készítményt per os adjuk, kerülni kell egyidejűleg a táplálékkal bevitt fehérjéket, mert az emésztés során keletkező peptidek és aminosavak hatására a réz(I) oxid antimycotikus hatással már nem rendelkező réz(II)-kelátokká alakulhat.

A réz hosszabban alkalmazva a májban felhalmozódhat, és cink deficit keletkezhet. Ezek a hátrányok elkerülhetők, ha a rezet molibdénnel, és cinkkel együtt adjuk. A molibdén megakadályozza, hogy a réz a májban kumulálódjon, a cink pedig az immunrendszert serkenti. Ha a találmány szerinti készítményhez szelént is adunk, az beépül a glutation-peroxidáz enzimbe, mely semlegesíteni képes a Fenton-reakcióban keletkező szabad gyököket. (A Fenton reakció hidrogén-peroxidnak vas(II)-, réz(I)-, és mangán(II)-ionok által katalizált bomlása hidroxil-gyökökké) [„Gyógyszertan” Szerk. Fürts Zs. Medicina Budapest 1999. 1046. o.]

A találmány tehát gombás, és egyéb fertőzések megelőzésére, és kezelésére alkalmazható gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként depo-hatású réz(I) iont leadó anyagokat: réz(I)-oxidot és/vagy 0.001-0.1 mm átlagos szemcseátmérőjű elemi rezet tartalmaz, és adott esetben esszenciális nyomelemekkel, és antioxidánsal (redukálószerrel) van kiegészítve.

Nyomelemként cinket, molibdént, és szelént, antioxidánsként pedig előnyösen aszkorbinsavat alkalmazunk.

A továbbiakban a leírás, és a további felismerések- az igénypontokkal összhangban - az alkalmazások szerint történik.

A találmány szerinti készítmény egyik fő alkalmazási területe lehet a nátha megelőzése, és kezelése. A találmány szerint az antimycoticumok új indikációt jelenthetnek a banális felsőlégtuti betegségek megelőzése, és a krónikus léguti megbetegedések kezelése terén is, ezért az ezzel kapcsolatos felismeréseket itt külön ismertetjük.

Ismeretes, hogy a nátha a leggyakrabban előforduló fertőző betegség. A nátha nem egységes betegség, hanem gyűjtőfogalma mindenféle, az orr nyálkahártyáján jelentkező felsőlégtuti hurutnak, melyet mindegy száz különböző rhinovírus, és még kb. százféle egyéb vírus fertőzése okozhat. A náthához szövődményként sok esetben a melléküregekre, a középfülre, és a légutak alsóbb részeire is ráterjedő bakteriális felülfertőződés is társulhat.

A nátha megelőzésére, és megfékezésére tett próbálkozások mindeddig sikertelennek bizonyultak. A sikertelenség egyik oka a fertőzést okozó vírusok nagy száma, a vírusantigének változékonysága, másik oka pedig az, hogy a megelőzést célzó erőfeszítések főleg a vírus elpusztítására, és a fertőzés továbbadása ellen irányultak, nem pedig a fogékonyság megszüntetésére.

A nátha kezelésében jelentős előrelépés volt annak felismerése, hogy a gyógyulás során a tünetmentességig eltelt időt szignifikánsan lehet csökkenteni nagy adagú aszkorbinsav, vagy cink-glukonát folyamatos alkalmazásával. [D. Donald: Antimicrobial Agents and Chemotherapy J. 1984. jan.]

Jelenleg a nátha kezelésére használatos szokásos készítmények legnagyobb része csupán csak a kellemetlen tünetek mérséklésére, a szövődmények megelőzésére, vagy gyógyítására korlátozódik. Bár az antibiotikumok alkalmazása

szövődmények esetén sok esetben célra vezet, a felsőléguti betegségek egy része azonban - épp az antibiotikum kezelés hatására - krónikussá válik.

A találmánynak nátha esetében való alkalmazását elősegítette az a felismerés, hogy a náthát okozó vírusok csak valamilyen irritáló tényező fennállása esetén tudják az orr nyálkahártyáját megfertőzni. Ez az irritáló tényező legtöbbször gombák, - leggyakrabban penész-, vagy sarjadzógombák - jelenléte. A felismerés szerint tehát nátha csak akkor tud kialakulni, ha a nyálkahártya előzőleg, vagy egyidejűleg penészgomba-spórákkal, (*Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Penicillium*, stb.) illetve *Candida albicans*, vagy más, hasonló sarjadzógombákkal fertőződött. (Candidán ezentúl a *C. albicans*, és az összes nem-*albicans* fajt is értjük.)

A penészgombák allergiát előidéző hatása ismert, de kórokozó szerepüket eddig csak a szénanáthával, az asztmával, és a tüdőmycosissal hozták kapcsolatba. A felismerés szerint a szinte mindenütt jelenlevő, a levegőben lebegő penészgombák spórái nyitják meg a kaput a nyálkahártyán a vírusfertőzés előtt.

A rhinovírusok, és egyéb, az orrnyálkahártya sejtjein levő receptorokhoz kötődni képes, náthát okozó vírusok - a felismerés szerint az *in vitro* kísérletekkel ellentétben - *in vivo* önmagukban nem tudnak az egészséges hámsejtekbe behatolni, csak a nyálkahártyát megtámadó gombaenzimek segítségével. A receptorhoz való kötődés ugyanis még nem egyenlő a sejtbe való bejutással.

A nátha idényjellegű betegség, főleg télen, vagy hűvös időben gyakori. A spórák fő forrása télen nem a természetben van, hanem a lakásokban, a pincékben, és az istállóknban. A falakon, és az ablakoknál a hőhíd által kiváltott nedvesedés, a légkondicionáló berendezés, és az elhanyagolt bioszemét kedvez a penészgombák elszaporodásának. A felismeréssel kapcsolatban szerzett tapasztalatok szerint a lakásban lévő penészgombák felkutatása, és kiirtása már önmagában is jelentős mértékben csökkenti a náthás fertőzések valószínűségét. A civilizálatlan környezetben élő eszkimók, lappok, továbbá a vadon élő állatok télen azért nem szoktak náthában megbetegedni, mert a természetben télen a levegőbe nem kerülnek penész-spórák.

A fertőzést elősegíti a szervezet lehülése, a „meghülés”. A felismerés szerint - mivel a legtöbb közönséges penészgomba faj az emberi test hőmérsékleténél alacsonyabb hőmérsékletet igényel - többnyire csak akkor tud az orrnyálkahártyán a penész-spóra kicsírázni, ha a az orrüreg belsejében a hőmérséklet lecsökken. Magasabb hőmérsékleten, - pl. hőemelkedés esetén - a penész-csíra fejlődése leáll, de a vírus már tovább tud szaporodni.

A *Candidára* vonatkozó felismerés is szemben áll a manapság széles körben elfogadott nézetekkel. Elsősorban azért, mert a gomba közvetlen, direkt kimutatása a légutakban legtöbbször sikertelen. A *Candida* kimutatása - a szokásos mintavétel esetén - mikroszkópos vizsgálatokkal, vagy tenyésztéssel legtöbbször nem sikerül, ennek ellenére szinte mindenkor jelen van a légutak hámszövetén. [Kalmár Z.: „A gombák világa” 58-64. o. Gondolat kiadó Budapest, 1982.]

Amíg azonban a penész-spórák többnyire a légáram útjába eső nyálkahártyákon tapadnak meg, a *Candida* általában az egymással állandóan összefekvő felületeken, az alsó orrkagylók alatt, a choanák közelében bújik meg kis telep alakjában, és a nátha gyógyulása után is ott maradhat, szinte semmilyen tünetet nem produkálva. A penészgomba tehát a heveny, a *Candida* pedig az idült nátha kialakulásában játszik szerepet.

Alapvető különbség van azonban a nátha-, és az influenzavírusok között. Az influenzavírus gomba segítségével nélkül is be tud hatolni a sejtbe, mert - a nyálkahártyát megtámadó - neurominidáz enzimmal rendelkezik. Ugyancsak nincs szükségük a fertőzéshez gombákra azoknak az egyéb vírusoknak sem, (ilyen pl. néhány enterovírus, és az RS vírus is) melyek általános tüneteket (láz, izomfájdalom, a bőr érintésre való túlérzékenysége, elesettség, stb.) produkálnak. Ugyanis ezek a vírusok is valószínűleg rendelkeznek saját lipo-, vagy glikoproteolitikus enzimekkel. Az influenza, és ezek a vírusok nemcsak az orr nyálkahártyáját, hanem az egész szervezetet is megtámadják. Épp ezért ezeket a fertőzéseket a találmány szerinti készítménnyel megelőzni nem lehet.

A találmány nátha esetében való alkalmazását lehetővé tette az a további felismerés is, hogy a gombák jelenléte elősegíti a bakteriális felülfertőződést is. Ha ugyanis a már kifejlődött nátha során az orrból a gombát *idejében* kiirtjuk, (pl. systemás szerekekkel) a nátha lefolyása drámaian megváltozik: egy napon belül tökéletesen gyógyul. Így a szövődmények kialakulásának valószínűsége is nagymértékben lecsökken.

A heveny nátha tehát gomba és vírus együttműködésének köszönhető. A krónikus felsőléguti (pl. sinusitis chr.) és más egyéb szerveket érintő krónikus fertőzések fenntartója pedig gomba, és baktérium szimbiózisa. A szervezet a csupán csak bakteriális fertőzésektől legtöbbször felépül, de a szövetekbe mélyebben behatolt gombamycéliumoktól önerőből megszabadulni már nem képes.

A felismerés magyarázatot adhat - az anatómiai adottságokon túl - arra az eddig ismeretlen tényezőre, ami által a gyakran ismétlődő akut, és szubakut betegségek az esetek egy részében krónikussá válnak.

A találmány lehetséges felhasználási körét kibővítette annak felismerése, hogy az adenoid vegetatio (a garatmandula gyermekkorban jelentkező, jelenleg csak műtéttel megszüntethető túlbujánzása) létrejöttében a gombafertőzés alapvetően szerepet játszik.

A fenti felismerések helyességének indirekt bizonyítéka az a megfigyelés, hogy a systemás gombaellenes kezelésben részesülő - egyébként ép immunrendszerű - betegek náthára való fogékonysága rendkívüli mértékben lecsökken; továbbá a semmilyen eszközzel (pl. pl. antibiotikumokkal, vagy műtéttel) sem befolyásolható krónikus fertőző felsőléguti betegségek, valamint az adenoid vegetatio a gomba sikeres eradikálása után maradéktalanul meggyógyulhatnak.

A találmány célja - a fenti felismerések birtokában - olyan készítmény kidolgozása, mely hatását úgy fejt ki, hogy a légutakban található gombák kiirtásával megszünteti a náthára való fogékonyságot, tekintet nélkül a fertőző vírus fajtájára. Továbbá: alkalmazásával lehetővé válik a nátha szövödményeinek megelőzése, és az idült felsőléguti fertőzések meggyógyítása.

A találmány alapja az a felismerés, hogy - bár a fenti célkitűzés megoldható az önmagukban véve ismert, és forgalmazott antimycoticumok alkalmazásával is - előnyösebb, ha erre a célra réz(I)-oxidot és/vagy finom eloszlású elemi rezet alkalmazunk, mert a réz - a szintetikus antimycotikumokkal szemben - természetes anyag, azonkívül nemcsak fungicid, hanem baktericid hatással is rendelkezik, rezisztencia kialakulása pedig nem várható.

A célkitűzés az esetek jelentős részében megvalósítható lokálisan alkalmazható készítmények segítségével.

A találmánynak a nátha kezelésére használható kiviteli alakjai tehát olyan lokálisan alkalmazható gyógyászati készítmények, melyek alkalmasak lehetnek felsőléguti fertőzések megelőzésére, és gyógyítására. A találmány szerinti készítmény hatóanyagként 0.01-65 tömeg% piros réz(I)-oxidot, és/vagy elemi rezet tartalmaz vizes közegben szuszpendálva.

A készítmény vizes közegként dest. vizet, vagy fiziologiás sóoldatot tartalmaz, melyben adott esetben adalékanyagként viszkozitásnövelő, és/vagy felületi feszültség csökkentő anyagok vannak oldva.

Viszkozitásnövelő anyagként metil-cellulózt, vagy hidroxietil-cellulózt, felületi feszültség csökkentő anyagként glicerint, vagy propilén-glikolt tartalmazhat.

A készítmény kiegészítésképpen egyéb immunstimuláló nyomelemeket, pl. cinket, molibdént és szelént is tartalmazhat. Cink- és molibdénvegyületként előnyösen oxalátot, szelénvegyületként réz(II)-szelenitet, vagy cink-szelenitet alkalmazhatunk.

A lokálisan használható vizes közegű készítmény kiviteli alakjai azzal jellemezhetőek, hogy orrcseppként, ecsetelő szuszpenzióként, vagy sprayként vannak elkészítve.

Az orrcseppekkel analóg módon, de sterilen előállított készítmény kiviteli alakjainak némelyike réz(I)-oxid hatóanyaggal alkalmas lehet szemcseppként való alkalmazásra is, nemcsak gombák, hanem a szokásos baktériumos fertőzések, valamint *Chlamydia*, és *Gonococcus* (szülészeti profilaxis) esetében is.

Ugyanúgy a réz(I)-oxid hatóanyaggal készült ecsetelők alkalmasak lehetnek bármely egyéb fertőzött testfelület, a bőr, pl. láb-gombásodás, vagy gombás körmök ecsetelésére is.

A hatóanyagok hintőporba keverve alkalmasak lehetnek a bőr felületetes gombás fertőzéseinek lokális kezelésére is, vagy pedig sebhintőporként alkalmazva.

A találmány szerinti készítmény hintőporként alkalmazható kiviteli alakja azzal jellemezhető, hogy hatóanyagként 1-100 tömeg% piros, vagy sárga réz(I)oxidot tartalmaz adott esetben talkummal, vagy sebhintőpor esetében elemi rezet cink-oxiddal, és laktózzal, és gyógyászatilag, vagy kozmetikailag elfogadható adalékanyagokkal keverve.

Az egyik leggyakoribb sarjadzógombás megbetegedés a hüvely *Candida* okozta fluorja, mely gyógyítására a készítmény nagy hatékonysággal alkalmazható.

A készítmény vaginálisan alkalmazható kiviteli alakja hatóanyagként 1-20 tömeg% piros réz(I)-oxidot és/vagy elemi rezet tartalmaz laktóz vivőanyaggal keverve, és a szokásos módon hüvelykúpként, vagy tablettaként van elkészítve. Vivő-, vagy hígítóanyagként célszerű laktózt használni, mert a patogén *Candida* fajok a laktózt nem tudják hasznosítani. A laktóz azért is előnyös, mert a hüvely normál baktériumflóráját alkotó *Lactobacillus* tápanyaga, azonkívül pedig kompatibilis a réz(I)-oxiddal is. A réz(I)-oxid a hüvely egyéb fertőzése esetén is hatásos lehet. Valószínű, hogy a készítmény terhesség alatti alkalmazása kisebb kockázatot jelentene az egyéb forgalomban levő készítményekhez képest.

A találmány szerinti készítmény perorálisan alkalmazható kiviteli alakja alkalmas lehet az emésztőszervi mycosisok kezelésére. Az emésztőrendszer teljes hosszában - a szájtól a végbélig - fertőződhet sarjadzógombákkal. A leggyakoribb forma a belek *Candida* fertőzése, és ennek következménye, a disseminált candidosis, mely napjainkban már szinte népbetegséggé vált. (A betegség részletesebb leírását, és az ezzel kapcsolatos további felismeréseket lásd a 2. mellékletben.) A felismerés szerint a belekben levő *Candida* telepek azokon a helyeken fordulnak gyakran elő, ahol az ún. áldiverticulumok is: tehát a duodenumban a közös epevezeték beszájadzása körül, az ileumban, és a sigmabélben. Az áldivertikulumok belsejében meghúzódó *Candida*-fészkek a hatóanyagok számára nehezen hozzáférhetőek, és ez magyarázatot adhat arra nézve, hogy miért olyan nehéz a *Candidát* teljesen eradikálni.

A *Candidát* az orvosi közvélemény a bélflóra természetes, sőt szükséges tagjának tartja. Teszi ezt annak ellenére, hogy a *Candidával* szemben képződött ellenanyagok a népesség több mint 95 %-ánál kimutathatók. Pedig a bélflóra rezidens baktérium tagjaival szemben nem szokott ellenanyag képződni, mert a szervezet adaptálódott hozzájuk. Ezért a bélbaktériumokkal szembeni ellenanyagképződés csak *ritka* esetekben fordul elő. Ilyenkor ezek a baktériumok elszaporodnak olyan szervekben is, melyek normál állapotban sterilek, pl. a húgyutakban, vagy pl. anaemia perniciosa esetében a vékonybélben.

A perorálisan alkalmazott réz(I)-oxiddal kezelhető az orális soor, a nyelőcső, a gyomor, a vékonybél, és a coecum *Candida* fertőzése.

A találmány szerinti *Candida* kúra során az a meglepő felismerés adódott, hogy réz(I)-oxid alkalmazásával kiirthatók a gyomorban, és a nyombélben élősködő *Helicobacter pylori* baktériumok is. Ez a baktérium az idült gastritis, a gyomorfekély, a nyombélfekély, és gyomorrák kialakulásáért felelős, de tüneteket,

betegséget nem mindenkinél okoz. Ez a fertőzés a népesség körében csakúgy, mint a *Candida*, szintén rendkívül elterjedt. (~ 60-100%) A *Helicobacter pylori* - a *Candidával* ellentétben - mégsem tartja senki a gyomorflóra normális, sőt szükséges tagjának. Amint a *Helicobacter pylori* a gyomor kórokozója, úgy a *Candida albicans* - véleményünk szerint - a bél parazitája, és nem a bélflóra tagja.

A készítmény terápiás hatása azzal magyarázható, hogy a réz valószínűleg kiszorítja a baktérium-ureázból az enzimet aktiváló nikkelt, és hatástalan réz(II)-keláttá alakítja. Ureáz nélkül a baktérium nem tud ellenállni a gyomorsav hatásának, és elpusztul.

A kúra hatására megszűnnek a gyomorpanaszok, továbbá a gastrooesophagialis reflux okozta panaszok is. (pl. a gyomorégés) A kúrával kapcsolatban született az a felismerés is, hogy a jellegzetes hányás-szag nem humán eredetű, hanem a *Helicobacter pylori* terméke. A kúra után ugyanis a gyomortartalom (és a hányadék) tartósan szagtalanná válik.

Az egészséges gyomorban csak a réz(II) vegyületek okoznak hányingert, (a réz(II)-szulfátot hánytatószerként is alkalmazzák) a réz(I)-ion nem. Masszív fertőzés esetén azonban a kúra kezdetén a réz(I)-oxid is émelygést, hányingert válthat ki. Ennek oka, hogy a *Helicobacter pylori* hatására - amint fentebb említettük - a réz(I)-ion kétvegyértékűvé alakul. A készítmény ismételt adásánál azonban - a *Helicobacter* eltűnésével párhuzamosan - a hányinger is elmarad.

Azonban nem szabad a készítményt aktív peptikus fekély esetében csak önmagában alkalmazni. A gyomorba jutó réz(I)-oxid ugyanis a gyomorsav hatására gyorsan átalakul a maróbb hatású réz(I)-kloriddá, melynek Cu^+ ionra vonatkoztatott oldhatósága 10-szerese a réz(I)-oxidénak. Ez a koncentráció a normál mucosát még nem károsítja, de az erodált gyomorfallat már megtámadja. Ha azonban a savtermelést gyógyszeresen megakadályozzuk, vagy a gyomorsavat közönbösítjük, akkor elkerülhetjük a réz(I)-oxid átalakulását irritáló hatású réz(I)-kloriddá.

Ha a rezet egészségeseknél viszonylag nagy adagban (napi 100-200 mg) perorálisan alkalmazzuk, akkor a felszívódásban két fázis különböztethető meg: Az első 2-3 napon a réz jelentős része felszívódik. Ez a rézterhelés állapota. A réz a vena portae rendszeren keresztül felszívódva a májba kerül, majd az epével és a hasnyálmiriggyel kiválasztódva visszakerül a bélbe, ahol ismételten felszívódhat, ezért egy ideig cirkulál. A rézterhelés állapotát enyhe mellékhatások kísérhetik. Ilyenek lehetnek: fémes íz a szájbán, hányinger, hasmenés, gyengeség, izzadás. 2-3 napon túli adagolás esetén azonban a réz felszívódása lecsökken, mert működésbe lép a homeosztatikus kontroll. Ilyenkor tehát hiába adjuk az aktuális napi rézszükségletnek akár százszorosát is, a réz csak áthalad a gyomor-bélrendszeren anélkül, hogy nagyobb mennyiség az általános keringésbe kerülne. A mégis felszívódó főlöslég az epével kiürül, és ez az oka annak, hogy embernél réztartalmú vegyületek etetésével nem lehet primer krónikus réz mérgezést kiváltani. [Munkaegészségügyi és Munkavédelmi Enciklopédia III. 2219. o.

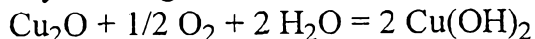
OMIKK Bp. 1989.] Az ember az emlősöknél is jobban adaptálódott a réz túladagolásához.

Óvatosan kell eljárni azonban az adagolással olyan betegek esetében, akiknek beleiben *Candida* telepek találhatók. Ha a készítményt mindjárt kezdetben teljes adagban adnók - ami egészségeseknél még semmilyen tünetet sem váltana ki - akkor erős mellékhatásokat tapasztalnánk. A hirtelen, és tömegesen elpusztuló *Candida* szétesésekor ugyanis toxint termel, mely a keringésbe jutva súlyos általános rosszullétet, erős tachycardiát vált ki. Ezt a jelenséget Jarisch-Herxheimer féle reakcióként ismerik, és más erőteljes antimycotikumok alkalmazásánál is fellép. Azonkívül a *Candida* hifák által átjárt sérült bélfal jobban áteresztí a rézet, tehát a homeosztatisz kontroll ezeken a területeken nem működik. Ezért az adagolást csak fokozatosan célszerű növelni. (Az adagolási módozatokat a terápiás példákban ismertetjük.)

Ha a *Candida* megtelepszik a vékonybélben, elsősorban az ileumban, akkor a viszonylag ártalmatlan sarjadzó alakból átalakul kórokozó, mycéliumos, vagy álmycéliumos alakká, mely éhezés esetén a vérárammal szóródik, vagyis disseminál. Mivel a *Candida* a portalis (és a nyirok) keringéssel szóródik, az első áttéteit a hasnyálmirigyben, és az epehólyagban képezi. Mivel ezeken a kiválasztóhelyeken a réz nagy helyi koncentrációt érhet el, ezért a készítmény alkalmazása ilyen panaszok esetében rendkívül előnyös lehet. (A pancreatitis és a *Candida* fertőzés összefüggésének felismerését lásd a 2. mellékletben)

A betegség kóros bélreflexek kialakulását is eredményezi: A táplálék a gyomorból gyorsan kiürül, és emésztetlenül áthalad a pyloruson, a duodenumon, a jejunumon, majd az ileumban megreked. Mindez a *Candida* tápanyag ellátását biztosítja. A sikeres kúra után a normális passage is helyreáll.

Candidás vékonybél fertőzés esetén hatóanyagként a réz(I)-oxid piros színű módosulata alkalmas a lehető legnagyobb kristályok alakjában, enterosolvens bevonattal, és depo hatású aszkorbinsavval együtt adva. A réz(I)-oxid ugyanis önmagában, vagy az aszkorbinsav szokásos formájával együtt adva sokszor hatástalan. Ennek magyarázata az, hogy a gyomor-bélrendszerben mindig van egy kevés lenyelt levegő is. A réz(I)-oxid a bélben a



brutto reakcióegyenlet szerint oxidálódik. Az oxidációt kelátképző anyagok jelenléte nagymértékben elősegíti. 50 mg Cu_2O (ami felnőttek esetében az ajánlott egyszeri terápiás adag) 20 ml levegővel equivalens. Átlagos esetben minimum 100 ml levegő mindig található a bélben, ami a terápiás Cu_2O mennyiség ötszörösét is képes lenne oxidálni. Aszkorbinsav, amíg jelen van, az oxidációt megakadályozza. Az aszkorbinsav szokásos formája azonban igen hamar felszívódik a bélből, emiatt nem tudja megvédeni a tovább haladó réz(I)-oxidot, mely így feloldódva hatástalan réz(II)-vegyületté alakul. A depo hatású aszkorbinsav „kíséréssel” azonban a Cu_2O kristályok eljutnak az ileumig, a *Candida* tartózkodási helyéig. Itt a Cu^+ ion

hatását kontakt módon fejti ki: belediffundál a gombafonalakba, és elpusztítja azokat.

Mivel a gyomor-bélrendszerben az oldódási viszonyok nagyon jók, nehéz elérni, hogy a hatóanyag változatlan formában eljusson a coecumig is, anélkül, hogy át ne alakuljon. Ehhez még réz(I)-oxid egyébként csekély oldhatósága is több a kívánatosnál. Ha hatóanyagként finom szemcseméretű elemi rezet alkalmazunk, akkor a bélben mindig jelenlevő levegő hatására a réz egy része feloldódik, és olyan egyensúly áll be, hogy az oldatban a réz egyértékű, fungicid alakja dominál. A kísérletek szerint az elemi réz fiziologiás sóoldatban szuszpendálva a réz(I)-oxiddal egyenértékű antimycotikus hatással rendelkezik.

Az elemi réz - megfelelő adagolásban, és optimális szemcseméretben - hosszabb gombaellenes kúra céljára is alkalmas lehet. Túladagolása esetén - réz(I)-oxiddal ellentétben - heveny mérgezést nem okozhat, mert oldódása a bélben levő oxigén mennyisége által limitálva van. A felesleg változatlan formában kiürül a széklettel.

A *Candida*, a kezdeti sikerek ellenére sokszor rendkívül nehezen irtható ki teljesen, mert valószínűleg szívós túlélőképletet fejleszt ki, mely a hatóanyagok számára nehezen hozzáférhető. A gombaellenes kúrát ezért addig kell folytatni, amíg a mindig újra regenerálódó, majd leváló hámsejtekkel együtt a *Candida* utolsó maradványa is eltávozik.

A réz tartós adagolásával - amint azt a bevezetőben már említettük - cinkhiányt lehet kiváltani. Ez azért jön létre, mert a bélben a cink hatására képződő metallothionein nevű szállítófehérjéhez a réz sokkal erősebben kötődik, mint a cink. A megfelelő cinkellátottság az immunrendszer szempontjából is alapvető jelentőségű. Ha a kúra alatt el akarjuk kerülni a cinkhiányt, a cink pótlásáról is kell gondoskodni. Ezt célszerűen úgy érhetjük el, hogy a réz, és a cink adását időben elkülönítjük egymástól.

Hosszabb kúra esetén a réz lerakódhat a májban. Molibdén egyidejű adagolásával azonban elkerülhetjük a réz kumulációját. Ha a Cu/Mo arány körülbelül 10/1, akkor a molibdén megvédi a májat a réz lerakódásától többek között azért, hogy fokozza a réz kiválasztódását a vizelettel.

Előnyös, ha a készítményt szelénnel is kiegészítjük, mert így a szabad gyökök hatástalanítását végző enzimeket támogatjuk.

A tapasztalatok szerint fehérjék jelenléte nagymértékben csökkenti a készítmény hatását, ezért a készítményt mindig éhgyomorra, (fehérjementes) folyadékkal, vagy gyümölcscsel kell bevenni.

Mivel a Cu^+ baktericid is, a vékonybél a kúra után sterillé válik. Ezért a terápia befejezése után azonnal *Lactobacillust*, *L. acidophilust*, és *Bifidust* (kapható ilyen joghurt) kell adni folyamatosan, és tartósan a betegnek. Ilyen módon megakadályozható, hogy legelőször ismét a mindenütt jelenlevő *Candida* telepdedjen vissza megürült helyére.

A találmány szerinti készítmény perorálisan alkalmazható kiviteli alakja tehát azzal jellemezhető, hogy hatóanyagként 5-100 tömeg% piros réz(I)-oxidot, és/vagy elemi rezet tartalmaz, és adott esetben cinkkel, molibdénnel, szelénnel, és retard hatású aszkorbinsavval van kiegészítve.

A készítmény kúraszerűen alkalmazható kiviteli alakja a rezet és a cinket egymástól különválasztott formában, és időrendbe sorolt kiszerezésben tartalmazza.

A találmány perorálisan alkalmazható kiviteli alakjai porban, kapszulában, tablettaként, szirupba keverve, vagy enterosolvens dragsékként lehetnek elkészítve.

A vastagbélben levő Candida telepek az esetek legnagyobb részében nem okoznak panaszt. Ezek az egyének - melyek a népesség nagy hányadát teszik ki - a bacillus gazdákhhoz hasonlóan tünetmentes hordozók. Azonban újabban a klinikai ökológusok összefüggést vélnek felfedezni a vastagbél Candida fertőzöttsége, valamint az irritábilis colon szindróma, a colitis ulcerosa, az állandóan visszatérő vaginális fluor, a krónikus prostatitis, és a reuma egyes fajtái között.

A találmány szerinti készítmény perorálisan alkalmazva csak a vékonybélből, és a vastagbél kezdeti szakaszából képes a Candidát kiirtani, a sigmabélben, és a rektumban levő telepeket nem. Ennek az az oka, hogy a készítmény a vastagbélbe érve a bélflórát alkotó, ott óriási számban ($\sim 10^{12}$) tenyésző mikroorganizmusok között megoszlik, azok felveszik, így egy egyednek csak minimális dózis jut. A készítmény ezért a bélflórát terápiás adagban nem károsítja.

Ha a találmány szerinti készítményt perorálisan alkalmazzuk, akkor a széklet a sigmabélbe érve a mondottak miatt már nem tartalmaz annyi Cu^+ iont, hogy az ott fészkelő Candida telepeket elpusztítsa. Ehhez a készítményt rektálisan kell alkalmazni. Ügyelni kell azonban arra, hogy a készítményt csak fokozatosan emelkedő mennyiségben, és olyan módon juttassuk a végbélbe, hogy az lehetőleg a colon descendensnél ne kerüljön feljebb, ellenkező esetben heves Jarisch-Herxheimer reakcióra számíthatunk.

A találmány szerinti készítmény rektálisan alkalmazható kiviteli alakja hatóanyagként 10-1000 mg/l piros réz(I)-oxidot tartalmaz fiziologiás sóoldatban szuszpendálva, melyben viszkozitásnövelő, és felületi feszültség csökkentő adalékanyagok vannak oldva.

A találmány eljárás is a Réz(I)-oxid, mint hatóanyag előállítására.

A réz(I)-oxid a szokásos módszerek szerint előállítva mikrokristályos alakban válik le. Mint említettük, a felszívódás sebessége az oldódás sebességétől is függ: a kristályok méretével fordítva arányos. Depo hatás elérése céljából tehát a hatóanyagot minél nagyobb kristályok (makrokristályok) alakjában kell előállítani. A találmány szerinti eljárás újdonsága tehát erre vonatkozik.

(A makrokristályos kifejezés itt relatív fogalom, mert bár az eljárással kapott kristályok mérete 1-3 nagyságrenddel haladja meg a szokásos módszerekkel előállított kristályok térfogatát, legfeljebb 0.1 mm szemcseátmérőt értünk alatta.)

A találmány része eljárás makrokristályos réz(I)-oxid, mint hatóanyag előállítására is. Az iparban a réz(I)-oxidot alkáli-klorid réz-elektrodokkal való elektrolízisével állítják elő. Ilyen módon azonban nagy az áram- és időigény, és mikrokristályos terméket kapnak.

Másik eljárás a Fehling-féle módszer, mely cukrok meghatározására lett kidolgozva, a Cu_2O csak melléktermék. Az eljárás azon alapul, hogy lugos közegben a réz(II)-komplex oldatát a cukrok redukálják, majd a lug fölöslege a réz(I)-oxidot kicsapja. A Fehling -féle eljárással kapott Cu_2O is piros módosulat. Az eljárás kiváló minőségű terméket szolgáltat, de a kristályok mérete még mindig elég kicsi, azonkívül az eljárás drága, mert nagy mennyiségű kálium-nátrium-tartarátot igényel. Mindazonáltal a találmány egyes kiviteli alakjai céljára megfelelő.

Réz(I)-klorid, alkáli-klorid, és alkáli-, és alkáli-hidrogén-karbonát reakciójával állított elő réz(I)-oxidot a Chem. Fabr. A. Dupré G.M.B.H. [Deutsch. P. 705130 (1941)] A keletkező termék minősége azonban a találmány céljára nem megfelelő.

A találmány szerinti eljárás alapja az a felismerés, hogy piros színű, makrokristályos Cu_2O -ot úgy állíthatunk elő, hogy a Cu^{2+} iont alkáli-halogenidekkel, és alkáli-hidrogén-karbonáttal $[\text{Cu}(\text{HCO}_3)\text{X}_3]^{2-}$ általános képletű komplex alakban oldatba visszük, majd redukáló cukrot adva az oldathoz, 90-100 $^\circ\text{C}$ -ra melegítjük.

Ennek a komplexnek az a különlegessége, hogy meglepő módon lugos kémhatásnál is oldódik vízben, pedig a réz(II)-halogenid komplexek lugos közegben oldhatatlanok. A nagyobb kristályok képződésének pedig az a feltétele, hogy mind a $\text{Cu}(\text{II})$ -, mind a $\text{Cu}(\text{I})$ -komplex vízzel oldható legyen. A melegítés hatására elbomlik a komplexben levő HCO_3^- ion, egyúttal a cukor a komplexet $[\text{CuX}_3]^{2-}$ komplexé redukálja. A további melegítés hatására a széndioxid fejlődéssel párhuzamosan a pH lassan tovább emelkedik, CuOH keletkezik, mely vízvesztés közben Cu_2O -dá alakul. A keletkezett termék kristályrácsába egy kevés halogenid-ion is beépül. Eljárásunk homogén közegből való lecsapás. A kristályok mérete így a más eljárásoknál kapott termékekét sokszorosan meghaladja. Ha adalékként ammónium, és oxalát iont is adunk az oldathoz, akkor a keletkező kristályok gömbalakúak lesznek, ezáltal az oldódásuk sebessége, és az összetapadási készség lecsökken.

A találmány eljárás tehát réz(I)-oxid makrokristályos alakban való előállítására, amelyre az jellemző, hogy $[\text{Cu}(\text{HCO}_3)\text{X}_3]^{2-}$ általános képletű réz(II)-hidrokarbonát-halogen komplex vizes oldatát - ahol X lehet F, Cl, Br - adott esetben ammónium, és oxalátionok jelenlétében 90-100 $^\circ\text{C}$ -on cukorral redukáljuk.

A $[\text{Cu}(\text{HCO}_3)_2\text{X}_3]^{2-}$ réz(II)-hidrokarbonát-halogén-komplexet réz(II)-halogenid, vagy réz(II)-szulfát, valamint alkáli halogenid, és alkáli-hidrogén-karbonát reakciójával állítjuk elő.

Alkáli-hidrogén-karbonátként nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonátot használhatunk.

Redukálószerként D-glükózt, vagy invertcukrot használhatunk.

A találmányi alkalmazáshoz szükséges szemcsenagyságú, dentrites kristályszerkezetű elemi rezet úgy állíthatunk elő, hogy a $[\text{CuCl}_3]^-$ és $[\text{CuCl}_4]^{2-}$ vagy a $[\text{CuCl}_2]^-$ és $[\text{CuCl}_3]^{2-}$ képletű réz-kloro-komplex vizes oldatát 90-100 °C között elemi vasporral reagáltatunk.

A $[\text{CuCl}_3]^-$ és $[\text{CuCl}_4]^{2-}$ komplexet réz(II) klorid, vagy szulfát, a $[\text{CuCl}_2]^-$ és $[\text{CuCl}_3]^{2-}$ komplexet pedig réz(I) -klorid, valamint alkáli-, ammónium-, és hidrogén-klorid, vagy -bromid reakciójával állítjuk elő.

Az egyéb, a kereskedelmi forgalomban be nem szerezhető találmány szerinti komponensek előállítása nem képezi a találmány tárgyát, ezért ezek előállítását csak a példák között ismertetjük.

A találmány szerinti készítmények előnyös alakjainak előállítását, és terápiás alkalmazását a következő példákkal ismertetjük, nem korlátozva azonban az igényelt oltalmi kört a bemutatott példákra.

A felhasznált vegyszerek analitikai, vagy gyógyszerkönyvi tisztaságúak legyenek! A megadott adagolás felnőttekre vonatkozik.

1. preparatív példa Réz(I)-oxid (Cu_2O) előállítása

a). Fehling-féle módszer

69.3 g kristályos réz(II)-szulfátot ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$) feloldunk 1 l dest. vízben. 346 g kálium-nátrium-tartarátot ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6\text{KNa} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$) és 100 g nátrium-hidroxidot (NaOH) feloldunk 1 l dest. vízben. A két oldatot elegyítjük. 10.0 g D-glükózt ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$) feloldunk 3 l dest. vízben. Az oldatokat elegyítjük, majd állandó keverés közben csaknem forrásig melegítjük. A keverést abbahagyva megvárjuk, míg a kivált réz(I)-oxid leülepedik, majd a folyadék tisztáját dekantáljuk, és elöntjük. A csapadékot két, 80 ml-es centrifugacsőbe elosztva átmoszuk, majd ezután mindenben az 1. preparatív példa szerint járunk el. A kapott termék tömege 18 g, a kitermelés kb. ~ 90 %.

b). Találmány szerinti módszer

Keverővel ellátott, fűthető 2000 ml-es lombikba bemérünk 132 g kálium-hidrogén-karbonátot, (KHCO_3) 17.6 g (0.44 mol) nátrium-hidroxidot, és 1100 ml dest. vizet. Oldódásig kevertetjük, majd keverés közben feloldunk benne 110 g nátrium-kloridot.

300 ml dest. vízben feloldunk 100 g nátrium-kloridot, 50 g (0.2 mol) kristályos réz(II)-szulfátot, ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$) és 10 g D-glükózt, ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$) majd keverés közben hozzáadjuk az előzőleg elkészített oldathoz. Ezután lassú

keverés közben felforraljuk az oldatot, és a keverést, és a forralást addig folytatjuk, míg a kristálykiválás tart, és az oldat tisztája el nem színtelenedik. Utána a kivált karminvörös Cu_2O kristályokat szűrjük, forró dest. vízzel, majd alkohollal kimossuk, 120°C -on szárítjuk. A kapott kristályok átlagos szemcseátmérője 0.03 mm , tömege 13.8 g , a kitermelés kb. $\sim 96\%$.

c). *Találmány szerinti módszer, gömbölyű kristályok*

Keverővel ellátott, fűthető 3000 ml -es lombikba bemérünk 1100 ml dest. vizet, 111 g nátrium-hidrogén-karbonátot (NaHCO_3), 17.6 g (0.44 mol) nátrium-hidroxidot. Oldódásig kevertetjük, majd a keverést folytatva feloldunk benne 150 g nátrium-kloridot, 100 g kálium-kloridot, 10 g D-glükózt ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$), és 10 g ammónium-oxalátot.

300 ml dest. vízben feloldunk 50 g (0.2 mol) kristályos réz(II)-szulfátot, ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{ H}_2\text{O}$) majd keverés közben hozzáadjuk az előzőleg elkészített oldathoz. Ezután lassú keverés közben felforraljuk az oldatot, és a keverést, és a forralást addig folytatjuk, míg a kristálykiválás tart, és az oldat tisztája el nem színtelenedik. Utána a kivált Cu_2O kristályokat szűrjük, forró dest. vízzel, majd alkohollal kimossuk, 120°C -on szárítjuk. A kristályok formája szőlőfürtyszerűen összekapcsolódó gömb alak, tömege 12 g , a kitermelés 84% .

A réz(I)-oxid néhány hónap alatt oxidáció hatására megsötétedik, ekkor már nem használható. Vákuum alatt ampullába forrasztva korlátlan ideig eltartható.

2. preparatív példa Elemi réz előállítás

a). *Dentrites szerkezetű, átlagos szemcseátmérő $0.005\text{--}0.01\text{ mm}$*

2000 ml -es visszafolyós hűtővel felszerelt lombikba bemérünk 1000 ml dest. vizet, hozzáadunk 5 ml tömény sósavat, feloldunk benne 50 g (0.2 mol) kristályos réz(II)-szulfátot ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{ H}_2\text{O}$) és felforraljuk. Beleszórunk 12.3 g (0.22 mol) redukált elemi vasport majd addig forraljuk, míg a réz kék színe el nem tűnik. Ekkor a folyadék tisztáját dekantáljuk, és elöntjük. Ezután átöntjük egy 100 ml -es lombikba, hozzáadunk 50 ml tömény sósavat, és visszafolyós hűtővel addig forraljuk, míg a fölösleges vas fel nem oldódik. Leszűrjük, forró dest. vízzel mossuk. Ezután a csapadékot két, 80 ml -es centrifugacsőbe elosztva átmoszuk. Centrifugálás után a vizes fázist elöntjük, majd a centrifugacsöveket feltöltjük $60\text{--}60\text{ ml}$ forró dest. vízzel, és ultrahangfürdőbe merítve gyors fordulatszámú keverővel addig kevertetjük, míg a csapadék szuszpendálódik. Centrifugálás után ezt a műveletet még hatszor $60\text{--}60\text{ ml}$ forró dest. vízzel, majd kétszer 30 ml alkohollal megismételjük. Az alkohol elöntése után a Cu kristályokat a csövekből kikaparjuk, majd 120°C -on megszáritjuk. A kapott Cu kristályok tömege 11.5 g , a kitermelés 90% .

b). *Dentrites szerkezetű, átlagos szemcseátmérő $0.01\text{--}0.05\text{ mm}$*

2000 ml -es visszafolyós hűtővel felszerelt lombikba bemérünk 1000 ml dest. vizet, hozzáadunk 10 ml tömény sósavat, feloldunk benne 0.5 g hiroxilamin-hidrokloridot, 200 g nátrium-kloridot, majd 40 g (0.4 mol) réz(I)-kloridot, és felforraljuk. Beleszórunk 11.2 g (0.2 mol) redukált elemi vasport majd 20 percig



forrásban tartjuk az elegyet. Ezután a folyadék tisztáját elöntjük. Leszűrjük, forró 5%-os sósavval, majd forró dest vízzel kimossuk. Ezután a csapadékot két, 80 ml-es centrifugacsőbe elosztva átmossuk. Centrifugálás után a vizes fázist elöntjük, majd a centrifugacsöveket feltöltjük egy olyan forró dest. vizes mosóoldattal, mely 0.1 % ammóniát, és 0.1% hidrazin-hidrárt tartalmaz. Ezután a csöveket ultrahangfürdőbe merítve gyors fordulatszámú keverővel addig kevertetjük, míg a csapadék szuszpendálódik. Centrifugálás után a vizes fázist elöntjük, majd ezt a műveletet még négyszer 60-60 ml forró mosóoldattal, majd kétszer 30 ml alkohollal megismételjük. Az alkohol elöntése után a Cu kristályokat a csövekből kikaparjuk, majd infralámpa alatt megszáritjuk. A kapott Cu kristályok tömege 23 g, a kitermelés 90 %.

Ha egy hónapnál hosszabb ideig akarjuk tárolni, akkor vákuum alatt ampullákba forrasztjuk.

3. preparatív példa Cink-, és molibdén-vegyületek előállítása

a). Cink-oxalát $ZnC_2O_4 \cdot 2 H_2O$

1000 ml dest. vízhez hozzáadunk 2 ml cc. H_2SO_4 -at, majd feloldunk benne 57.5 g (0.2 mol) $ZnSO_4 \cdot 7 H_2O$ -ot. 250 ml dest. vízben feloldunk 25.2 g (0.2 mol) oxálsavat. Mindkét oldatot felforraljuk, majd keverés közben a cinket tartalmazó oldatba öntjük az oxálsav oldatot. Szűrjük, forró dest. vízzel, majd alkohollal mossuk, majd 105 C°-on szárítjuk.

b). Cink-molibdenil-oxalát $ZnC_2O_4 \cdot 2 H_2O \cdot n [(MoO)_2(C_2O_4)_3]$ (a P 98 00862 sz. magy. szab. bejel. szerint előállítva)

250 ml-es, visszafolyós hűtővel ellátott lombikba bemérünk 14.4 g (0.1 mol) molibdéntrioxidot, 18.9 g (0.15 mol) oxálsavat, hozzáadunk 100 ml dest. vizet, majd forrás közben lassan hozzáadagolunk 50 ml 5 tömeg%-os oxálsavban oldott 1.25 ml (0.025 mol) hidrazinhidrárt. Egy órán keresztül forraljuk, míg a nitrogén fejlődés tart. A redukció befejeződése után lehűtjük, majd a lebegőanyagok eltávolítása céljából lecentrifugáljuk az oldatot. A centrifugálás után az oldat tisztájához hozzáadunk 50.4g (0.4 mol) oxálsavat, majd felforraljuk.

200 ml dest. vízhez hozzáadunk 0.1 ml cc. H_2SO_4 -at, majd feloldunk benne 57.5 g (0.2 mol) $ZnSO_4 \cdot 7 H_2O$ -ot. Felforraljuk, majd keverés közben a forró molibdenil-oxalát oldatba öntjük az oxálsav oldatot. Félóra ülepedés után dekantáljuk, forró dest. vízzel, majd alkohollal mossuk. 100 C°-on szárítjuk. A keletkezett cink-molibdenil-oxalát kristályok tömege 32.6 g, molibdéntartalma 5.2 %.

4. preparatív példa Szelénvegyületek előállítása

a). Réz(II)-szelenit, $(CuSeO_3 \cdot 2 H_2O)$

25.0 g (0.1 mol) réz(II)-szulfát-pentahidrárt és 11.1 g (0.1 mol) szeléndioxidot 150 ml dest. vízben feloldunk, hozzáadunk 1 csepp 30 tömeg%-os hidrogén-peroxidot, 30 g karbamidot, felforraljuk, majd forró vízfürdőn addig melegítjük, míg a csillogó, sötétkék színű réz(II)-szelenit kristályok kiválása be nem fejeződik. Szűrjük, mossuk, szárítjuk.



b). cink-szenenit ($\text{ZnSeO}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

Előállítás a 7. *a).* példával teljesen analóg módon történhet, de kiindulási anyagként 28.8 g (0.1 mol) cink-szulfát-heptahidrátot használunk.

1. applikációs példa Viszkózus alapoldat

100 ml dest vízben feloldunk 0.9 g NaCl-ot, majd hozzáadunk 0.7 g hidroxietil-cellulózt. Összerázzuk, majd időnként felkeverve egy napig állni hagyjuk, míg homogén oldatot kapunk.

2. applikációs példa Készítmény ecseteléshez

a). 0.5 ml glicerinnel elkeverünk 1.5 g, az 1. *a).* preparatív példa szerint előállított Cu_2O -ot. Utána hozzáadunk 1 ml, az 1. applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldatot, majd 10 percig ultrahangfürdőben tartjuk. Használat előtt felkeverjük.

b). 2.0 ml propilén-glikolt elkeverünk 1.0 g az 1. *b).* vagy az 1. *c).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxiddal. Hozzáadunk 10 ml, az 1. *a).* applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldatot, majd 10 percig ultrahangfürdőben tartjuk. Használat előtt felkeverjük.

3. applikációs példa Orrcsepp

a). 100 ml, az 1. applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldathoz hozzáadunk 1.0 g, a 2. *a).* vagy *b).* vagy *c).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot. 10 percig ultrahangfürdőben tartjuk. Légmentesen lezárva tároljuk. Használat előtt felrázandó! *Steril módon készítve szemcseppnek is alkalmas.*

b). 100 ml, az 1. applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldathoz hozzáadunk 1.0 g, a 2. *a).* preparatív példa szerint előállított elemi rezet. 10 percig ultrahangfürdőben tartjuk. Légmentesen lezárva tároljuk. Használat előtt felrázandó!

c). 100 ml-es légmentesen zárható üvegbe bemérünk 1.2 g az 1. *c).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot, 0.24 g a 2. *b).* preparatív példa szerint előállított elemi rezet, 0.7 g hidroxietil-cellulózt, majd hozzáadunk 1.6 g glicerint. Összekeverjük, majd ultrahangfürdőbe téve erőteljes keverés közben lassan hozzáadunk 100 ml dest. vizet. A keverést az ultrahangfürdőben ezután még 20 percig folytatjuk. Másnap erőteljes felrázás után használható. Használat előtt felrázandó!

d). 100 ml, az 1. applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldathoz hozzáadunk 1.0 g, az 1. *b).* vagy *c).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot, 0.2 g, a 2. *b).* preparatív példa szerint előállított elemi rezet, 0.1 g, a 3. *b).* preparatív példa szerint előállított cink-molibdenil-oxalátot, és 2 mg, a 4. *a).* preparatív példa szerint előállított réz-szenenitet. Légmentesen lezárva tároljuk. Használat előtt felrázandó!

4. applikációs példa Spray

2.0 ml propán-1,2-diolt elkeverünk 5.0 g, az 1. *a).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxiddal, majd hozzáadjuk 10 ml, az 1. applikációs példa szerint

b). cink-szelenit ($\text{ZnSeO}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

Előállítása a 7. *a).* példával teljesen analóg módon történhet, de kiindulási anyagként 28.8 g (0.1 mol) cink-szulfát-heptahidrátot használunk.

1. applikációs példa Viszkózus alapoldat

100 ml dest vízben feloldunk 0.9 g NaCl-ot, majd hozzáadunk 0.7 g hidroxietil-cellulózt. Összerázzuk, majd időnként felkeverve egy napig állni hagyjuk, míg homogén oldatot kapunk.

2. applikációs példa Készítmény ecseteléshez

a). 0.5 ml glicerinnel elkeverünk 1.5 g, az 1. *a).* preparatív példa szerint előállított Cu_2O -ot. Utána hozzáadunk 1 ml, az 1. applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldatot, majd 10 percig ultrahangfürdőben tartjuk. Használat előtt felkeverjük.

b). 2.0 ml propilén-glikolt elkeverünk 1.0 g az 1. *b).* vagy az 1. *c).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxiddal. Hozzáadunk 10 ml, az 1. *a).* applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldatot, majd 10 percig ultrahangfürdőben tartjuk. Használat előtt felkeverjük.

3. applikációs példa Orrcsepp

a). 100 ml, az 1. applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldathoz hozzáadunk 1.0 g, a 2. *a).* vagy *b).* vagy *c).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot. 10 percig ultrahangfürdőben tartjuk. Légmentesen lezárva tároljuk. Használat előtt felrázandó! *Steril módon készítve szemcseppnek is alkalmas.*

b). 100 ml, az 1. applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldathoz hozzáadunk 1.0 g, a 2. *a).* preparatív példa szerint előállított elemi rezet. 10 percig ultrahangfürdőben tartjuk. Légmentesen lezárva tároljuk. Használat előtt felrázandó!

c). 100 ml-es légmentesen zárható üvegbe bemérünk 1.2 g az 1. *c).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot, 0.24 g a 2. *b).* preparatív példa szerint előállított elemi rezet, 0.7 g hidroxietil-cellulózt, majd hozzáadunk 1.6 g glicerint. Összekeverjük, majd ultrahangfürdőbe téve erőteljes keverés közben lassan hozzáadunk 100 ml dest. vizet. A keverést az ultrahangfürdőben ezután még 20 percig folytatjuk. Másnap erőteljes felrázás után használható. Használat előtt felrázandó!

d). 100 ml, az 1. applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldathoz hozzáadunk 1.0 g, az 1. *b).* vagy *c).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot, 0.2 g, a 2. *b).* preparatív példa szerint előállított elemi rezet, 0.1 g, a 3. *b).* preparatív példa szerint előállított cink-molibdenil-oxalátot, és 2 mg, a 4. *a).* preparatív példa szerint előállított réz-szelenitet. Légmentesen lezárva tároljuk. Használat előtt felrázandó!

4. applikációs példa Spray

2.0 ml propán-1,2-diolt elkeverünk 5.0 g, az 1. *a).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxiddal, majd hozzáadjuk 10 ml, az 1. applikációs példa szerint

készített viszkózus alapoldatot, felkeverjük, majd dest. vízzel 100 ml-re egészítjük ki. 10 percig ultrahangfürdőben tartjuk. Légmentesen lezárva tároljuk. Porlasztóval ellátott edénybe töltjük. Használat előtt közvetlenül felrázandó!

5. applikációs példa Hintőpor

100 g talkumhoz hozzákeverünk 5 g az 1. a). preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot.

6. applikációs példa Sebhintőpor

100 mg cink-oxidot, és 20 mg, az 1. a). vagy c). preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot homogén módon összekeverünk 10.0 g laktózzal. Sterilizáljuk.

7. applikációs példa Hüvelytabletta

a). 30.0 g laktózt, és 400 mg, az 1. b). preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot összekeverve homogenizálunk, majd 20 db hüvelytablettát, vagy kúpot préselünk belőle. Egy tabletta 18 mg rezet tartalmaz.

b). 30.0 g laktózt, és 500 mg, a 2. a). preparatív példa szerint előállított elemi rezet összekeverve homogenizálunk, majd 20 db hüvelytablettát, vagy kúpot préselünk belőle. Egy tabletta 25 mg rezet tartalmaz.

8. applikációs példa Készítmény a *Helicobacter pylori* kiirtására

50 g D-glükózt, 1.0 g aszkorbinsavat, és 500 mg, az 1. b). preparatív példa szerint készített réz(I)-oxidot homogén módon összekeverünk. A keverék grammonként 10 mg réz(I)-oxidot tartalmaz. Olyan adagolókanalat mellékelünk hozzá, melybe 1 g keverék fér.

9. applikációs példa Készítmény a *Candida* kiirtására a vékonybélből

1000 mg, az 1. b).vagy c). preparatív példa szerint készített réz(I)-oxidot, 150 mg ammónium-molibdenátot, és 10.0 g mikrokapszulázott, retard hatású aszkorbinsavat homogén módon elkeverünk, majd 20 részre osztva enterosolvens kapszulákba töltjük. Egy kapszula 44 mg rezet, és 4 mg molibdént tartalmaz.

10. applikációs példa Készítmény perorális kúrához

a). 200 mg, a 2. b). preparatív példa szerint készített elemi rezet kapszulába töltünk. Ilyen módon 60 db. kapszulát készítünk.

b). 6.0 g a 3. a). preparatív példa szerint előállított cink-oxalátot, 6.0 g, a 3. b). preparatív példa szerint előállított cink-molibdenil-oxalátot, és 27.0 mg a 4. b). preparatív példa szerint előállított cink-szelenit-dihidrátot összekeverve homogenizálunk, majd 30 részre osztva az előzőtől eltérő színű kapszulákba töltünk. Egy kapszula tartalmaz 140 mg cinket, 10.4 mg molibdént, 0.3 mg szelént.

11. applikációs példa Készítmény rektális kúrához

500 ml, az 1. applikációs példa szerint készített viszkózus alapoldatban feloldunk 20 mg ammónium-molibdenátot, 1.0 g aszkorbinsavat, majd hozzáadunk 250 mg, az 1. b). preparatív példa szerint készített réz(I)-oxidot, majd ultrahangfürdőbe téve 10 percig kevertetjük. Használat előtt felrázandó!

1. terápiás példa

Náthás fertőzés visszafejlesztése

a). A nátha legelső, kezdeti tüneteinek jelentkezésekor (enyhe torokfájás, vagy kaparó érzés) a betegség kifejlődése a 3. *a).*, *b).*, *c).* applikációs példa szerinti orrcseppekkel megakadályozható. Egyszeri adagjuk 0.1-0.4 ml, az orrüreg tágassága szerint, de minimum annyi, hogy a készítmény fölöslege megjelenjen az orrgaratban. Adott esetben egyszeri alkalmazás is elégséges lehet, más esetekben napi 2-4 alkalommal, a tünetek elmúltáig, de max. 2 napig tarthat a kezelés.

b). Megfelelő applikátor segítségével (ha az orrjáratok még átjárhatók) 2-5 mg, az 1. *c).* preparatív példa szerint előállított tiszta réz(I)-oxidot kell felszippantani előbb az egyik, majd a másik orrlukba.

Rezisztens esetek oka általában az, hogy vagy a fertőzést nem náthavírus okozta. Más esetekben a szájban levő soor, vagy disseminált candidosis miatt állandóan újrafertőződik az orrnyálkahártya. Soor esetén fenntartó tényező lehet pl. a műfogsor, vagy kétféle fém jelenléte esetén a szájban kialakuló galvánelem. Ilyenkor eredmény csak a fenntartó tényezők kiiktatása, vagy a *Candida* eradikálása, azaz szisztémás hatású antimycotikumokkal való eredményes kezelés után várható.

A már kifejlődött náthát a készítmény nem tudja meggyógyítani, de a szövödmények megelőzésére jól használható.

2. terápiás példa

Krónikus felsőléguti betegségek kezelése

a). Előzetes sympathomimeticumos orrcsepp, majd orrfújás után a 3. *d).* applikációs példa szerint készített orrcseppet alkalmazzuk napi 2 alkalommal, max. 2 héten keresztül.

b). Előzetes sympathomimeticumos ecsetelés, majd orrfújás után a 2. *b).* applikációs példa szerint készített ecsetelővel az alsó orrkagylók alatti területet, vagy hiatus semilunaris környékét ecseteljük napi 1 alkalommal, max. 1 héten keresztül.

3. terápiás példa

Hörghurut, vagy bronchitis kezelése

a). A 4. applikációs példa szerint előállított réz(I)-oxid sprayt lélegeztetünk benaponta kétszer, legfeljebb 2 napig.

b). Megfelelő applikátor segítségével 5-10 mg, az 1. *a).* vagy *c).* preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot lélegeztetünk be, naponta kétszer, legfeljebb 2 napig.

Az inhalálás javallatai még: a már kifejlődött betegség esetén a szövödmények megelőzésére, továbbá köhögés, rekedtség, laringitis. Kevésbé hatásos pharyngitisben, és anginában.

4. terápiás példa

Kötőhártyagyulladás kezelése

a). A 3. *a).* applikációs példa szerint készített szemcseppből naponta 2-3 alkalommal cseppentünk, legfeljebb 2 napig.

b). Szondára steril vattát csavarunk, majd az 1. *b).* vagy *c).* preparatív példa szerint készített réz(I)-oxidba mártva megforgatjuk, a fölösleget lerázzuk, majd kb 2 mg-ot a fertőzött szembe hintünk. Napi 2-3 alkalommal, legfeljebb 2 napig

alkalmazható. Az adagolás némi gyakorlattal könnyen elsajátítható. A szemcsepphez képest előnye, hogy semmiféle érezhető kellemetlenséggel nem jár, feltétlen reflexet sem vált ki.

5. terápiás példa Felületes gombás bőrfertőzés kezelése

a). Az egymással összefekvő hajlatokat az 5. applikációs példa szerint készített hintőporral kezeljük a tünetek elmúlásáig.

b). A szabadon fekvő fertőzött bőrfelületeket a 2. *a).* vagy a *b).* applikációs példa szerint készített ecsetelővel kezeljük a tünetek elmúlásáig.

6. terápiás példa Gombás körömfertőzés kezelése

A láb körmeit a 2. *a).* applikációs példa szerint készített ecsetelővel kezeljük naponta mosdás után egy hónapig, majd 2-3 naponta ugyanúgy, a fertőzött rész teljes lenövéséig.

A kéz körmeit ugyanúgy kezeljük, de az oldat rászáradása után a körmöt körömlakkal bevonjuk.

7. terápiás példa Vaginális fluor kezelése

A 7. *a).* vagy *b).* applikációs példa szerint készített hüvelytablettát naponta egyszer alkalmazzuk 2-3 napon keresztül, ami rendszerint elég a gyógyuláshoz. Ügyelni kell azonban arra, hogy a készítmény legalábbis a méhszáj magasságába kerüljön, hogy hatását a hüvely egész területén ki tudja fejteni.

8. terápiás példa *Helicobacter pylori* fertőzés kezelése

A kezelést éhgyomorra kell elkezdni. A 8. applikációs példa szerint készített port adagolókanállal egy fél pohár teába, vagy vízbe szórjuk, majd erőteljes felkeverés után azonnal megitatjuk. Ezt a műveletet félóránként még négy alkalommal megismételjük, de a bevétel után a rendre a következő pózokat kell felvenni: Hason fekve, (mindig félóraig) baloldalon fekve, hanyatt fekve, felülve, jobboldalon fekve.

Eljárhatunk úgy is, hogy a port a nyelvre szórjuk, majd utána rendre megetetünk egy fél almát. A bevételt követő pózok azonosak. Így az antrum redői kisímulnak, ezért a készítmény jobban érintkezik a gyomor falával.

Szükség esetén a kezelést egy hét múlva megismételjük.

9. terápiás példa Emésztőszervi candidosis kezelése

A kezelést célszerű a 8. terápiás példával kezdeni, függetlenül attól, hogy fennáll-e *Helicobacter pylori* fertőzés. Ekkor kiderülhet a készítmény egyéni toleranciája, azonkívül a duodenumban levő *Candida* telepek kiirtása csak így lehetséges.

Ezután másnap a 9. applikációs példa szerint elkészített kapszulát naponta kétszer reggel, és este gyümölccsel kell bevenni. A gyümölcsön kívül napközben mást enni csak ebédre szabad. Teát bőségesen itatunk, de tej kerülendő. Másnap az adagot a tűrőképességtől függően 2 x 2 kapszulára emeljük. A kúrának ezt a változatát két napon túl ne alkalmazzuk.

10. terápiás példa Disseminált candidosis kezelése

Először a 8. majd a 9. terápiás példa szerint járunk el. Ezután a 10. b). applikációs példa szerint készített cink- molibdén- és szeléntartalmú kapszulát naponta kétszer alkalmazzuk egy héten keresztül. A kapszulát étkezés közben kell bevenni. Ezután egy hétig a 10. a). applikációs példa szerint készített elemi réztartalmú kapszulákkal folytatjuk a kezelést. Az adagolás: naponta kétszer egy héten keresztül, egyébként mindenben a 9. terápiás példa szerint járunk el. Ezután ismét a cinktartalmú kapszulát alkalmazzuk egy hétig. Ezt a kezelési ciklust maximum még kétszer megismételhetjük, de a kúrát mindig a cinkadagolással kell befejezni.

A kúra befejezése a 11. applikációs példa szerint készített rektális szuszpenzióval történhet. A kezeléseket székelések után, a végbél előzetes kiöblítésével kezdjük, majd első nap 50 ml-t, majd naponta emelve 100, 150, és 200 ml oldatot adunk be körtefecskendő segítségével. A szuszpenziót, ha lehetséges 5 percig bennt kell tartani.

Teendő túladagolás, vagy erőteljes Jarisch-Herxheimer-féle reakció esetében:

Bár a javasolt adagolás csak töredéke a toxikus adagnak, egyéni érzékenység előfordulhat. Bőséges folyadékbevitel, szőlőcukor, β -receptor blokkoló, antihisztamin, és diazepam adása, Ca-EDTA.

A réz toxikológiája, és metabolizmusa ismertek. [M. J. Ellenhorn, D. G. Barcelone: „Medical Toxicology” Elsevier New York-Amsterdam-London 1988. 1022-1023. o.; M. Frimmer: „Pharmakologie und Toxikologie” Schattauer Studdgard - New York 1986. 307-308. o.; Sven Moeschlin: „Klinik und Therapie der Vergiftungen” Georg Thieme Verlag Stuttgard-New York 1986. 182. o.; Ed. A. Wallace Hayes: „Principles and Method Toxicology” (Second Edition) Raven Press New York 1989. 93. o.; Gergely P., Erdődi F., Vereb Gy.: „Általános és bioszervetlen kémia” Semmelweis Budapest 1999. 248-252. o.]. A réz mérsékelt túladagolása emlősökre, (a kérődzők kivételével) de különösképpen az emberre nézve kevésbé toxikus, mint gombák, és baktériumok esetében. Hosszabb kúra esetén a réz egyik legnagyobb előnye az eddig alkalmazott antimycoticumokkal szemben az, hogy olyan krónikus rézmérgezés, mely rézvegyületek etetésével váltható ki, embernél gyakorlatilag nem ismeretes, ennek tüneteit eddig csak Wilson-kóros egyéneken (a rézanyagcsere ritka, recesszív módon öröklődő rendellenessége) tudták leírni. **A Wilson-kór ezért a készítmény abszolút ellenjavallatát jelenti.** Ugyancsak nem javasolt a készítmény alkalmazása olyan kórképeknél, ahol epepangás áll fenn, mert a réz főleg az epével választódik ki.

A réz(I)-ion mint antimycotikum hátránya, hogy nem lehet vele tartósan magas terápiás vérszintet elérni, mert gyorsan kiválasztódik. A szérumban réz-szintje ugyanis szigorú szabályozás alatt áll.

A réz(I)-oxidot már több, mint egy fél évszázada használják a mezőgazdaságban, mint gombaellenes permetezőszert. Ezen idő alatt szinte mindenfajta expozíció előfordulhatott: bőrre került, lenyelhették, a permetet

belélegezheték, stb. Az a tény, hogy mindmáig engedélyezve van, viszonylagos veszélytelenségét bizonyítja. A réz(I)-oxid tehát nem ismeretlen, és kiszámíthatatlan hatású vegyület. Mindez jelentősen lecsökkentette a készítménynek önkénteseken való kipróbálásának kockázatát. Az adagolás kiszámítását pedig megkönnyítette, hogy a réz toxikológiája, és metabolizmusa ismert. Az alkalmazott dózisok minden esetben messze voltak a toxikus adagtól.

Az elemi réz előnye, hogy a rézvegyületektől eltérően nincsen méregosztályba sorolva. [Merck: Chemicals Reagents (1999/2000 vegyszerkatalógus, magyar kiadás) 7. o. és 443-447. o.] Az elemi réz találmány szerinti gyógyászati felhasználása ezért kiemelkedően előnyös. Az elemi réz egészen más célra ugyan, de már régóta belsőleges alkalmazást is nyert: A méhen belüli fogamzásgátló eszköz, melynek anyaga elemi réz, több évtizedes múlta tekint vissza, és krónikusan ártalmatlannak bizonyult.

A találmány szerinti készítmények alkalmazásainak további előnyei a következők:

- Széles spektrumú antimycotikus, és baktericid hatással rendelkeznek
- A javasolt módon, és adagban alkalmazva nem toxikusak, mellékhatásaik nincsenek, vagy csekélyek
- Ismételt alkalmazásuk esetén sem várható a rezisztencia kifejlődése, mint azt a mezőgazdaságban már egy évszázada használatos réztartalmú permetezőszerek példája bizonyítja. A réz(I)-el analóg ezüst(I)-ionra sem észlelték eddig a rezisztencia kifejlődését.
- Lokálisan, és belsőleg is alkalmazhatók
- A réz(I)-ion igen kisméretű (az ionsugár $96 \cdot 10^{-12}$ m) ezért a szövetekben nagyon jó penetrációs, és diffúziós tulajdonságokkal rendelkezik. Ezért eljuthat olyan helyekre is, ahová a nagyobb szerves antimycoticum molekulák már nem képesek eljutni.
- A terápiához általában egy nagyságrenddel kevesebb idő szükséges, mint az ismert antimycotikumok esetében. Az akut kötőhártyagyulladást, és vaginális fluort kétszeri alkalmazás meggyógyítja. A megfigyelés szerint a találmány szerinti réz-terápia alatt a székletből sokszor másnapra eltűnik a Candida, a gyomorból pedig a *Helicobacter*. Ezek az eredmények nem mondhatók el a forgalomban levő antimycotikumok alkalmazása esetében.
- A réz nem testidegen, mivel az esszenciális nyomelemek közé tartozik. A feltételezés szerint hatásmechanizmusa analóg a szervezet természetes immunfolyamataival. Továbbá a találmány hatóanyagai: a réz(I)-oxid, és az elemi réz természetes anyagok, mert ásványként is előfordulnak (kuprit, ill. termésréz)
- A vizes közegben alkalmazott készítményeknek nincs szükségük külön tartósítószerre, mert a réz gátolja a baktériumok szaporodását is
- Olcsó.

S z a b a d a l m i i g é n y p o n t o k

1. Gyógyászati készítmény gombás, és egyéb fertőzések megelőzésére, és kezelésére *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként réz(I)-oxidot, és/vagy 0.001-0.1 mm átlagos szemcseátmérőjű elemi rezet tartalmaz, és adott esetben esszenciális nyomelemekkel és antioxidánssal van kiegészítve.
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény *azzal jellemezve*, hogy nyomelemként cinket, molibdént és szelént, antioxidánsként pedig aszkorbinsavat tartalmaz.
3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti készítmény lokálisan alkalmazható kiviteli alakja *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 0.01-65 tömeg% piros réz(I)-oxidot, és/vagy elemi rezet tartalmaz vizes közegben szuszpendálva.
4. A 3. igénypont készítmény *azzal jellemezve*, hogy vizes közegként dest. vizet, vagy fiziologiás sóoldatot tartalmaz, melyben adott esetben adalékanyagként viszkozitásnövelő, és/vagy felületi feszültség csökkentő anyagok vannak oldva.
5. A 4. igénypont szerinti készítmény *azzal jellemezve*, hogy viszkozitásnövelő anyagként metil-cellulózt, vagy hidroxietil-cellulózt, felületi feszültség csökkentő anyagként glicerint, vagy propilén-glikolt tartalmaz.
6. A 2.-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény *azzal jellemezve*, hogy cink- és molibdénvegyületként előnyösen oxalátot, szelénvegyületként réz(II)-szelenitet, vagy cink-szelenitet tartalmaz.
7. A 2.-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény kiviteli alakjai *azzal jellemezve*, hogy orrcseppként, sprayként, ecsetelő szuszpenzióként, vagy szemcseppként vannak elkészítve.
8. Az 1. igénypont szerinti készítmény hintőporként alkalmazható kiviteli alakja *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 1-100 tömeg% piros, vagy sárga réz(I)-oxidot és/vagy elemi rezet tartalmaz adott esetben talkummal, vagy cink-oxiddal, és laktózzal, valamint gyógyászatilag, vagy kozmetikailag elfogadható adalékanyagokkal keverve.
9. Az 1. igénypont szerinti készítmény vaginálisan alkalmazható kiviteli alakja *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 1-20 tömeg% piros réz(I)-oxidot és/vagy elemi rezet tartalmaz laktóz vivőanyaggal keverve, és a szokásos módon hüvelykúpként, vagy tablettaként van elkészítve.
10. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti készítmény perorálisan alkalmazható kiviteli alakja *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 5-100 tömeg% piros réz(I)-oxidot, és/vagy elemi rezet tartalmaz, adott esetben még cinket, molibdént, szelént, és retard hatású aszkorbinsavat tartalmaz.
11. A 2. vagy a 10. igénypont szerinti készítmény kúraszerűen alkalmazható kiviteli alakja *azzal jellemezve*, hogy a rezet és a cinket egymástól különválasztott formában, és időrendbe sorolt kiszerezésben tartalmazza.
12. A 11. vagy a 12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény kiviteli alakjai *azzal jellemezve*, hogy porban, kapszulában, tablettaként, szirupba keverve, vagy enterosolvens drazséként vannak elkészítve.

13. Az 1. a 3. a 4. az 5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény rektálisan alkalmazható kiviteli alakja *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 10-1000 mg/l piros réz(I)-oxidot tartalmaz viszkozitásnövelő, és felületi feszültséget csökkentő anyagokat és aszkorbinsavat tartalmazó fiziologiás sóoldatban szuszpendálva.

14. Eljárás réz(I)-oxid makrokristályos alakban való előállítására *azzal jellemezve*, hogy $[\text{Cu}(\text{HCO}_3)_3]^{2-}$ általános képletű réz(II)-hidrokarbonát-halogén komplex vizes oldatát - ahol X lehet F, Cl, Br - adott esetben ammónium és oxalátionok jelenlétében 90-100 °C-on cukorral redukáljuk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a $[\text{Cu}(\text{HCO}_3)_3]^{2-}$ réz(II)-hidrokarbonát-halogén komplexet réz(II)-halogenid, vagy réz(II)-szulfát, valamint alkáli halogenid, és alkáli-hidrogén -karbonát reakciójával állítjuk elő.

16. A 14. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy redukálószerként D-glükózt, vagy invertcukrot használunk.

Náray András

Nincs rajzlap


BOROS ISTVÁN

1. sz. melléklet

Hatásvizsgálatok

A találmány szerinti készítmény mindeddig nem lett klinikailag vizsgálva, de az eddigi tapasztalatok a készítménnyel kapcsolatban reménykeltőek.

A 3. a). b). vagy c). applikációs példa szerint előállított orrcsepp alkalmazása kezdődő nátha esetén önként vállalkozókon - amennyiben maradéktalanul betartották az előírást - az esetek legnagyobb részében visszafejlesztette a fertőzést, ill. meggátolta a nátha kitörését. Mivel a készítménynek vírusölő hatása nincs, a már kifejlődött náthát gyógyítani nem tudja. Azonban a készítmény alkalmazása ilyenkor is megakadályozza a baktériumos felülfertőződést. A nátha így szövődmény nélkül, rövid idő alatt zajlik le, az orrváladék nem válik gennyessé, a légutak alsóbb részei nem fertőződnek, ezért elmarad a köhögés.

Egy testvérpár esetében (7 és 9 évesek) a 3. d). applikációs példa szerinti orrcsepp egy hónapig való alkalmazása (per. os. adott C vitaminnal együtt) visszafejlesztette az adenoid vegetációt, mely egyik esetben nagyfokú halláscsökkenést, másik esetben idült sinusitist okozott. Mindketten előzőleg systemás antimycotikus kezelésben (Nystatin + Nizoral) is részesültek. A kórokozó *Candida sake* volt. Az egyik gyerek másfél év múlva visszaesett, a másik nem.

Egy férfibeteg esetében a 3. a). applikációs példa szerint készített szemcsepp kétszeri alkalmazása teljesen elmulasztotta a kötőhártya gyulladást. Egy csecsemő, és két testvére minden kezeléssel dacoló kötőhártya gyulladás miatti váladékozása a 4. b).terápiás példa szerint alkalmazott réz(I)-oxid hintőpor hatására három nap alatt megszűnt.

Egy nőbetegnek az emlők alatt az összefekvő bőrterületen jelentkező, nedvedző, elhanyagolt *Candida* fertőzését szüntette meg az 5. applikációs példa szerint készített hintőpor.

Egy férfibetegnél krónikus balanitis esetében hatásosnak bizonyult az 1. a). preparatív példa szerint előállított tiszta réz(I)-oxiddal való bedörzsölés.

Egy férfibetegnek a hajás fejbőrt érintő gombás fertőzés okozta viszketését megszüntette a fejbőrön eldörzsölt, az 1. a). preparatív példa szerint előállított tiszta réz(I)-oxid.

Két nőbeteg vaginális fluorját a 7. a). applikációs példa szerinti készítmény egyetlen adagja megszüntette.

Egy nőbeteg, aki kb. 3-4 éve disseminált candidosisban szenvedett, egy héten át kapott napi 2x 10 mg, az 1. b). preparatív példa szerint előállított réz(I)-oxidot, aszkorbinsavval, + 100 mg, a 3. a). preparatív példa szerint előállított cink-oxalátot, + 0.2 mg, a 4. b). preparatív példa szerint előállított cink-selenitet. Panaszai tartósan megszűntek, a kezelés során semmi mellékhatást nem észlelt.

Egy férfibeteg esetében a bél kezelésére egyszeri alkalommal bevett a 1. a). példa szerint előállított 150 mg réz(I)-oxid (akkor még aszkorbinsav nélkül) mellékhatásként émelygést, majd hasmenést okozott, nem várt „mellékhatásként” pedig megszüntette a gyomor *Helicobacter pylori* fertőzését. A betegnek előzőleg idült gastritise volt, egy alkalommal szalicilát bevétele után gyomorfekélyt kapott, melyet kikezeltek. A diszpepsziás tünetek (gyomorégés savas, vagy irritáns ételek fogyasztásakor) azonban továbbra is megmaradtak, csak a réz(I)-oxid bevétele után szűntek meg. A beteg *Candida* okozta panaszai is megszűntek, de később visszatértek.

2. sz. melléklet

A disseminált candidosis rövid klinikuma, és diagnózisa

A *Candida albicans* - a felismerés szerint - esetek túlnyomó többségében csak csecsemőkorban, az elválasztás időszakában, tehát a normál bélflóra, és az immunrendszer végleges kialakulása előtt tud tartósan megtelepedni a bélben. Ekkor megváltozik az addig nyugodt csecsemő viselkedése, mert a gomba különböző panaszokat, mint pl. puffadást, hasfájást, pelenka-dermatitist okoz. Idővel a szervezet adaptálódik a fertőzéshez, és a gyermek - legkésőbb a serdülőkorban - tünetmentes Candida-hordozóvá válik. Emiatt tartja a hivatalos orvosi álláspont a *Candida albicans*-t a bélflóra normális tagjának. Ez az orvosi tévhit előítéletekkel is párosul, ezért mindmáig megakadályozta igen sok különféle betegség Candidával való összefüggésének felismerését.

Az esetek egy részében azonban a gomba a bélből disseminál, és tartósan kórokozóvá válik, végigkísérve a gyermekkort különböző tünetek, és megbetegedések formájában, melyeket általában nem hoznak összefüggésbe a *Candidával*. Az ekcéma, a gyakran ismétlődő léguti fertőzések, az asztma, az adenoid vegetatio, a különböző allergiák általában mind közös okra, sarjadzógombás fertőzésre vezethetők vissza. Különösen pathogenek lehetnek a nem-albicans fajokkal, pl. *Candida (Torulopsis) glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, stb. való felülfertőzések. A *Candida* fertőzés gyakran társul citomegalovírus, vagy Epstein-Barr vírus fertőzéssel is.

„Normális” esetekben a gomba tehát a bél lakója lesz. Az immunrendszer, és a bélbaktériumok (valószínűleg gombaellenes anyagok termelésével) meggátolják túlzott elszaporodását. Mivel a *Candida* opportunistakórokozó, bizonyos körülmények hatására, mint pl. antibiotikum kezelés, stressz, édességek, cukros üdítőitalok, finomított lisztből készült ételek túlzott fogyasztása, vagy nehézfémek, pl. ólom, kadmium, higany, halogénezett oldószerek huzamosabb expozíciója alkalmával, valamint cukorbetegség esetén azonban elszaporodhat, és az ártalmatlan sarjadzó alakból fonalakat növesztő-, kórokozó alakká válhat. A gombák ilyen transzformációját különösen az antibiotikumok - melyek a *Candida* növekedési faktorai - tudják kiváltani. A gombák ekkor telepet, ún. plakkot alkotnak a bél nyálkahártyáján. [O. Truss "The Missing Diagnosis" Birmingham, Alabama, 1981.] Később a gombák fonalainak hálózata (a myceliumok, vagy ál-myceliumok) átszőhetik, és átfúrhatják a bél falát is. Ilyen esetben a bél membránjának áteresztőképessége módosul, így olyan, nagyobb molekulák is felszívódhatnak, és a keringésbe juthatnak, amelyeket normális esetben a barrier visszatart. A folyamatban a *Candida* aktív szerepet játszik. Ez hisztamin, és adrenalin, és kininek felszabadulásával jár, melyek felelősek az étkezés után kialakuló tünetekért. A felszívódó, félig emésztett tápanyagok feleslegesen

megterhelik az immunrendszert is. Együttal a gombaelemek a vérárammal szóródva más szervekbe is eljuthatnak, és ott is telepeket hozhatnak létre.

A candidiázis kialakulását nagymértékben elősegíti a bélflóra károsodása, a *Candida* patogénikus elterjedése mégsem főleg a vastagbélben keresendő, mint azt sokan vélik, hanem a tápcsatorna egyéb, baktériumokban sokkal szegényebb nyálkahártyái, pl. a száj, a garat, a nyelőcső, de legfőképpen *a vékonybél, itt is főleg a terminális ileum*. Ezeken a helyeken ugyanis hiányzik a fölényben lévő bélbaktériumok gátló hatása, melyek a vastagbélben compatitiv antagonistái a *Candidának*. Antibiotikumok adása után közismert, hogy konkurrensok híján a gombák elszaporodnak a vastagbélben. Az antibiotikum adásának megszűnte után azonban normál esetben a bélflóra regenerálódik, és a *Candida* lassanként visszaszorul. Azonban bizonyos esetekben, pl. ha a coecum görcsösen összehúzódik, pangás keletkezik az ileumban, ekkor a *Candida* telepeket képezhet a nyálkahártyában. A coecum, vagy az ileocoecalis billentyű görcsét kiválthatja a stressz, arra érzékeny egyéneknél hidegfrontbetörés, valamint bizonyos gyógyszerek, pl. a köhögéscsillapítóként adott kodein is. *Ezután kóros reflexek rögzülhetnek: anaciditás keletkezik, emiatt a pylorus ellazul, majd a táplálék a duodenumon, a jejunumon gyorsan, és félig emésztetlenül áthalad, majd megreked az ileumban*. A gomba ugyanis csak akkor jut hozzá a megfelelő táplálékhoz, ha annak nincs ideje teljesen megemésztődni, és felszívódnia. Az emésztőrendszer motilitásának ezt a zavarát valószínűleg a *Candida* által termelt toxikus anyagok okozzák.

Régi megfigyelés, hogy idült enteritiszesek röntgenvizsgálatánál, ha csak önmagában adják a kontrasztanyagot, a bélpassage sebessége normális. De ha a bárium-szulfáthoz egy kevés erjedőképes táplálékot is kevernek, akkor a kontrasztanyag szinte „végigrohan” a bélben, majd megreked az ileumban. Ezért utánozhatja candidosis a functionális bélbetegség képét, megtévesztve az orvosokat, akik vegetativ disfunctionak nyilvánítják az esetet.

A *Candida* megtelepedéséhez a bélflóra egyensúlyának felborulásán, és az immunrendszer akár átmeneti meggyengülésén kívül tehát főleg két körülmény szükséges: Egyrészt az, hogy a gomba tápanyaghoz, különösképpen *olyan cukorhoz jusson, amit fel tud használni*, másrészt pedig az, hogy valamilyen *pangás legyen az adott helyen*, hogy a tápanyagot a *Candidának* legyen ideje hasznosítani.

Ha a *Candida* már megtelepedett a vékonybélben, és hosszabb ideig nem kap táplálékot, pl. éhezés, vagy akár a reggelizés rendszeres kihagya esetén, akkor a gombák a vena portae ereibe fúrják magukat, és innen aztán szétszóródhatnak távolabbi szervekbe is. Először általában *a hasnyálmirigyben keletkezik az első áttét*. A pancreasnak *Candida*-konidiumokkal fertőzött szekrétuma a betegség fenntartásában fontos szerepet játszik.

A felismerés szerint a heveny, és az idült pancreatitis kialakulásában is az előzetes Candida fertőzés döntő szerepet játszik. A pancreasban a fehérjebontó

enzimeknek egy inaktív előanyaga, a tripsinogén, és a chimotripsinogén termelődik. A tripsinogénnek tripsinné, ill. chimotripsinné történő átalakulása egy autokatalízissel végbemenő folyamat, mely normálisan csak a duodenumban indul be, és megy végbe. Ha a pancreasban közvetlenül tripsin termelődne, akkor az a pancreas parenchimáját megtámadná, megemésztene. Ezért a pancreasban tripsin-inhibitorok is termelődnek. Mivel *a gombák enzimeit kevésbé specifikusak, és igen hatékonyak*, valószínűnek látszik, hogy *a folyamatot a Candida által termelt enzimek indítják be*. Ez a felismerés új alapokra helyezheti a pancreatitis gyógyítását is. Ha görcsoldóként haladéktalanul amid-nitritet, vagy nitroglicerint adunk, és a *Candidát* erélyes gombaellenes szerekekkel való kezeléssel *késedelem nélkül* kiirtjuk, akkor remény van az egyébként gyakorlatilag gyógyíthatatlan, és sokszor az életet veszélyeztető betegség leküzdésére.

A candida-betegség jellegzetes tünete az étkezések utáni diszkonfortérzés, az un. *táplálkozási stressz*, mely étkezés után 10-30 perccel bekövetkező rosszulléttel, kimerültséggel, tachardiával, mellkasi szorító érzéssel, fulladásérzéssel, esetleg csalánkiütéssel, ödémával, vagy más egyéb allergiás tünet megjelenésével jár. (nem minden tünet jelenik meg egyszerre) Ha a betegség már hosszabb ideje stagnál, a tünetek enyhülhetnek, a beteg ezt az állapotot megszokja, sőt sokszor természetesnek tartja. A tünetek nem tudatosulnak, sokszor a beteg egyszerűen csak úgy érzi, jó lenne most egy kicsit lepihennie. *A beteg legtöbbször nem ismeri fel a panaszoknak az étkezéssel való összefüggését*. Még ha rákérdezzük, akkor sem tudatosul, csak akkor derül ki az összefüggés, ha a beteget felkérjük ennek megfigyelésére. Amennyiben az orvos sem ismeri a betegség tüneteit, úgy a helyes diagnózist sem fogja tudni felállítani.

A tünetek sokszor csak egy napszakhoz (pl. reggelizés után) kötődnek, máskor szabadság, vagy kikapcsolódás alatt elmúlnak. Ennek oka, hogy vegetatív idegrendszer tónusa (mely napszakonként is fiziológiánál változik) befolyással van a bélpassage gyorsaságára, valamint a sphincter ileocoecalis tónusára is. Sympathikus túlsúly a *Candida* számára kedvezően befolyásolja a bél motilitását. Ezért nézik a betegséget sokszor *csupán* pszichoszomatikus eredetűnek.

Az étkezést követő allergiás jelenségek idővel remissióba kerülhetnek: enyhülhetnek, vagy átmenetileg szünetelhetnek, de ez korántsem jelenti a betegség gyógyulását. Később az allergiás tünetek nemcsak az étkezéshez kapcsolódhatnak. Végül évek múlva az immunrendszer meggyengülése, ezzel párhuzamosan a kórokozó egyre kiterjedtebb szóródása következik be. A *Candida* a hasnyálmirigyen kívül a szájban, a nyelöcsőben, epehólyagban, a duodenumban, sőt a gyomorban is, a felső légutakban, (az immunrendszer összeomlása után a tüdőben is), a hüvelyben, (kontakt-fertőzés) vagy a prosztatában, a húgyhólyagban, (jellegzetes, candidosisra utaló tünet a hideg helyen való ülés, vagy fürdés után jelentkező „felfázás”, a hólyaghurut) és a vesében is megjelenik. A kéz körmein, és a retinán látható elváltozások már figyelmeztető jelek, melyek az előrehaladott

betegséget jelzik. A betegség előrehaladtát arthrosis, rheumás panaszok, a nagyizületek időszakos fájdalma is kísérik.

A betegség a normális bélflóra megváltozásával is jár, amihez többek között az antagonista tejsavtermelő baktériumfajok arányának megcsappanása is járul. Az így kialakult önfentartó állapotot, mely akár évtizedekig is eltarthat, *dysbiosisnak* nevezzük. A betegség egyik összetevője az idült ammónia mérgezés. Az ammónia csak lúgos közegben tud felszívódni. Az ammónia a fehérjékből, és karbamidból képződik a gomba ureáz enzimjeinek hatására. Egészséges egyéneknél a széklet pH-ja enyhén savanyú, ilyenkor az ammónia ammónium-ionná alakul, mely nem szívódik fel, hanem kiürül a széklettel. A széklet kémhatásának lúgos irányban való eltolódása tehát mindig együtt jár a karbamidbontó mikroorganizmusok túlsúlyával, és az ammónia fokozott felszívódásával. A felszívódott ammóniát a máj ismét karbamiddá alakítja. Ha a folyamat sokáig fennáll, akkor ez állandó többletmunkát jelent a májnak, ami idővel májmegnagyobbodásban, a máj zsíros degenerációjában, és a májfunkciós vizsgálatok eredményében is megmutatkozik.

A candidosis utolsó stádiumában krónikus, vagy autoimmun betegségek fejlődhetnek ki. A rák kialakulását is legtöbbször candidosis előzi meg, sőt egyes vélemények szerint a *Candida* aktív, hordozó szerepet játszik az áttétek keletkezésénél is.

A diagnózis felállításában felhasználhatjuk a szívfrekvencia étkezést követő megváltozását. Ha az étkezés előtt, és 15-30 perccel utána megmérjük a pulzust, és a különbség a 15-20-at meghaladja, valószínűleg candidosis esete áll fenn.

Gyermekek szűrővizsgálatára - mivel a gyermekek nem panaszkodnak - ez a legbiztosabb módszer.

A pancreas fertőzöttsége candidiázisban tapasztalataink szerint olyan általános, hogy vizsgálata diagnosztikus értékű lehet. A vizsgálat nem csak ultrahanggal, hanem a talpnak a nagylábujj felé eső, belső harmadának nyomásra való érzékenységevel is egyszerű módon elvégezhető. A vizsgálatot úgy kell végezni, hogy hüvelykujjainkkal az említett területet végigpásztázva viszonylag erős, hosszantartó nyomásnak, vagy masszírozásnak tesszük ki. A beteg a talp más területének hasonló erővel történő nyomására rendszerint nem érzékeny. A zóna nyomásra való fájdalmassága csaknem specifikusan jellemző az idült candidiázisra, de a végső stádiumban hiányozhat. Ugyanezen terület érzékenysége csökkenése, vagy megszűnése a kezelés során a gyógyulási folyamat előrehaladtát is jelzi.

A székletvizsgálat is támpontot adhat a diagnózishoz, bár ilyen módon a tünetmentes *Candida*-hordozók, és a betegek nehezen különíthetők el egymástól. Véleményünkkel egybehangzóan egyre többen állítják, hogy a *Candidának* nincs helye a bélflórában. [G. Guzek-E. Lange: „Gombák a testünkben” 55. o. Magyar Könyvklub Bp. 1999.; C. Weichert: „Pilz erkrankungen bei Kindern” 32. o. Miden Augsburg 1997.]

A *Candida* okozta allergia subcutan bőrpróbával kimutatható: elölt *Candida* befecskendezése után 1-2 nappal antigénválaszként egyre növekedő hólyag alakul ki. A hólyag nagysága arányos a betegség súlyosságával, de mucocután candidosisban nincs reakció. Ez a próba a népesség 95 %-ánál kisebb-nagyobb mértékben pozitív, ami egyrészt a fertőzöttség általános elterjedtségét, másrészt azt bizonyítja, hogy a *Candida* nem a normál bélflóra tagja. A bélbaktériumok ellen ugyanis nem képződik ellenanyag.

Szerológiai vérvizsgálattal is kimutatható a betegség. Az IgM és az IgG szintje emelkedett, az IgA pedig csökkent. Elképzelhető, hogy a népesség egy részénél jelentkező szelektív IgA hiány néven ismert állapot, - melyet veleszületettnek tartanak, - nem genetikai okokra, hanem masszív *Candida* fertőzésre vezethető vissza. Ugyanis, mint említettük, a *Candida* fertőzés már csecsemőkorban bekövetkezik. Feltételezhető, hogy a gomba-proteáz képes a nyálkahártyák védelméért felelős, és főleg a bélben termelődő IgA-t lebontani.

A betegség orvosilag nehezen felismerhető; ennek oka a tünetek szerteágazó, és eleinte viszonylag bizonytalan volta, miközben a laboratóriumi leletek sokáig szinte alig térnek el a normálértékektől. A tapasztalatok szerint ma Magyarországon az orvostársadalom nincsen felkészülve a disszeminált candidosis korai diagnosztizálására. Még a gastroenterologusok többsége is kétségbevonja a betegség létezését. Ennek oka, hogy *a Candida telep legtöbbször az endoscop számára elérhetetlen helyen, az ileumban, és a pancreasban van.* Ezért a betegség diagnosztizálását, és kezelését hazánkban jelenleg sajnos főleg csak a természetgyógyászok vállalták fel. [Harold H. Markus, Hans Finck: „Betegnek érzem magam, és nem tudom miért? (*Candida albicans*, a rejtőzködő betegség)” Holistic Bp. 1993.]

A *Candida*-betegséget sokszor félrediosztizálják, a tüneteket többnyire pszichoszomatikusnak, vagy jobbik esetben élelmiszerallergiának vélik. Pedig, mint említettük a tüneteket nem az élelmiszer, hanem a bél kóros áteresztőképessége, és megváltozott motilitása váltja ki. A valódi élelmiszerallergiától legkönnyebben úgy különíthető el, hogy amíg a ritkán előforduló nutritív allergia tüneteit a gombaellenes kezelés egyáltalán nem befolyásolja, addig a *Candida* okozta „élelmiszer-allergia” gombaellenes szerekekkel való kezelés hatására szinte azonnal megszűnik, bármit is fogyaszt a beteg. Ez a tünetmentesség persze még nem jelenti a gyógyulást is, mert ha a kezelést ilyenkor nem egészítik ki diétával, mely főleg a könnyen emészthető szénhidrátok megvonásával jár, és a terápiát nem megfelelő ideig folytatják, akkor előbb-utóbb visszaesés várható.

Az orvosok általában csak a végső stádiumba jutott betegséget, de azt sem mindig ismerik fel. Véleményünk szerint *a jelenleg uralkodó orvosi álláspont legnagyobb tévedése az, hogy a Candida - lévén alacsony pathogenitású kórokozó, - csak a súlyosan meggyengült immunrendszerű egyéneket tudja systemásan is megtámadni. Nem veszik észre, hogy a terminális mycologiai*

kórképekhez szinte észrevétlenül, a fent leírt stádiumokon keresztül vezet az út. A Candida ugyanis - terjeszkedésével párhuzamosan - maga idézi elő az immunrendszer tönkremenetelét. Mivel a Candida a bélben általában jelen van, a disseminációhoz elég a szervezet egyensúlyának felborulása, vagy az immunrendszer átmeneti meggyengülése is.

Elképzeltető, hogy a *Candida* az a tényező, amely az emberi életkor lehetséges hosszúságát lerövidíti. A megfigyelések szerint ugyanis a Kaukázusban, és más hasonló helyeken élő, igen magas kort megélt emberek bélcsatornája *Candida* mentes.

Becslések szerint disseminált candidosis szempontjából Magyarország lakosságának jelentős része (25-40%) kisebb-nagyobb részben érintett. Nyugaton ma már alaposan meggondolják az antibiotikumok indokolatlan alkalmazását, a többi kelet-európai országban nincs pénz rá, nálunk azonban rutinná vált, hogy már pl. enyhe hőemelkedés esetén is már felírja az orvos. Az emiatt kialakuló candidosis esetén a beteg legtöbbször nem adekvát kezelést kap (pl. újabb antibiotikumokat) és ezzel a kör bezárul.

Talán épp ez az iatrogen ártalom az egyik oka annak, hogy az átlagéletkor nálunk a legalacsonyabb Európában.