



## **Remdesivir, az első EU által engedélyezett SARS-CoV-2 elleni hatóanyag**

A Covid-19-világjárvány, a SARS-CoV-2 vírus által, a COVID-19 elnevezésű betegséget okozó pandémia. Az első eseteket 2019 decemberében fedezték fel a kínai Vuhan városában. A járványt az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2020. március 11-én világjárvánnyá nyilvánította. Napjainkban a fertőzöttek száma több mint 56 millió, a járvány gyorsan terjed. Míg októberben naponta 200-400 ezres növekedést mutatott az új fertőzöttek száma, novemberben ez a szám már 500-600 ezer.

A védőoltások fejlesztése már a vírus 2020. januári azonosításakor, rögtön megkezdődött. Komoly remények vannak arra, hogy egy hatékony védőoltás még a 2020-as évben forgalomba kerüljön.

Már a COVID-19 elnevezésű betegség megjelenésének korai szakaszában többféle terápiás lehetőség merült fel:

- új gyógyszer kifejlesztése, amelyet kezelésre vagy megelőzésre lehet használni,
- különböző típusú vakcina fejlesztés,
- fertőzöttek vérplazmájának alkalmazása,
- meglévő gyógyszereknek a szokásos indikáción kívüli, ún. „off-label” alkalmazása,
- meglévő gyógyszerek indikációjának kiterjesztése révén történő alkalmazás.

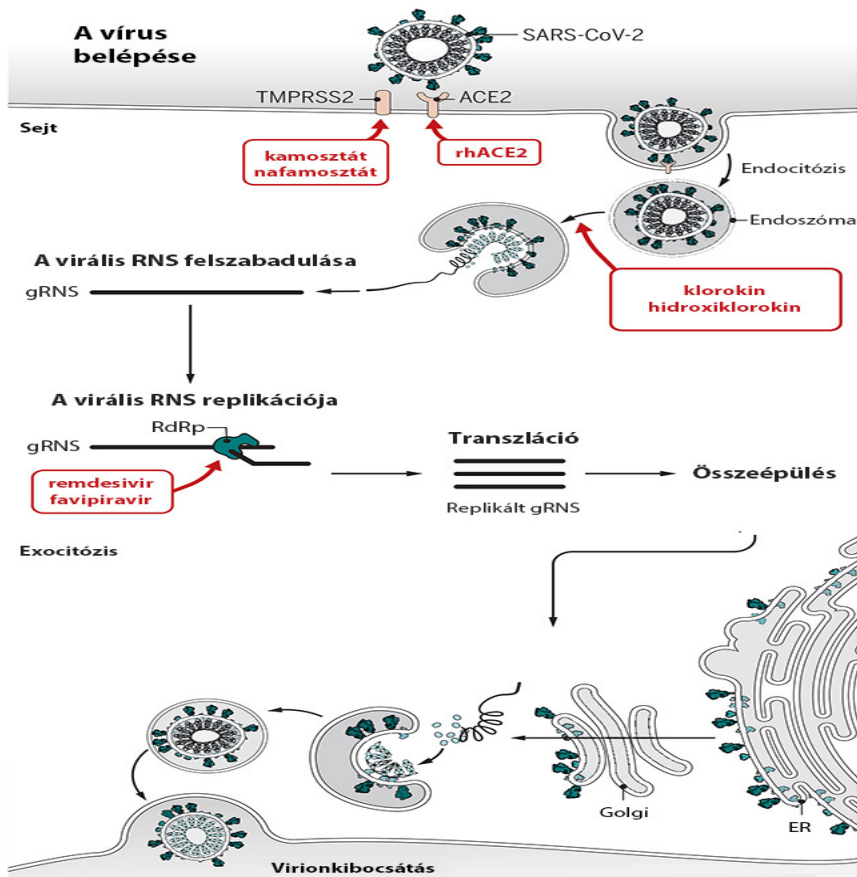
A védőoltásért folyó nagy harc mellett a világ gyógyszerkutatói vizsgálják a fertőzöttek gyógyszeres kezelésének a lehetőségeit is. Figyelembe véve az új gyógyszerek és vakcinák kifejlesztéséhez szükséges időt és erőforrásokat, a klinikai vizsgálatok jelentős része meglévő gyógyszerek Covid-19-fertőzésben való alkalmazására irányult.

A koronavírus-járvány miatt Magyarországon az OGYÉI (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) engedélyezte minden olyan fejlesztés alatt álló gyógyszer indikációjának a Covid-19-re való kiterjesztését, amelyre legalább az 1. fázisú klinikai vizsgálatot már lefolytatták, vagy ilyen vizsgálat már folyamatban van.

Az antivirális terápia során figyelembe kell venni a Covid-19-fertőzés két alapvető szakaszát, az első – virális –, illetve a második – gyulladós – szakaszt. Az antivirális készítmények elsősorban a betegség első, a vírusfertőzés által meghatározott szakaszában alkalmazhatóak sikerrel, míg a gyulladós szakaszban az antivirális terápia önmagában legtöbbször már nem elegendő. (1)

Jelen összefoglalóban a Covid-19 fertőzés virális szakaszát mutatjuk be.

Újrapozicionálás lehetőségei a vírus életciklusából kiindulva:



Keserű György, Miklós Újrapozicionálási lehetőségek a SARS-CoV-2 koronavírus életciklusában (DOI: 10.1126/science.abb9332 alapján)

### Terápiás lehetőségek a virális szakaszban

(már meglévő hatóanyagok újrapozicionálása révén)

#### **Kemosztát és nafamosztát**

A vírus gazdaszervezetbe történő bejutását alapvetően szerinproteáz-inhibitorok segítségével kísérelték meg gátolni, amelyek közül a kamosztátot, illetve a nafamosztátot

érdemes megemlíteni. A kamosztátot 1985-ben Japánban törzskönyvezték, eredetileg hasnyálmirigy-gyulladás indikációjában. Covid-19-fertőzöttek kezelésére való alkalmazása szerinproteáz-gátló hatásának köszönhetően merült fel. A hasonló hatásmechanizmusú nafamosztátot szintén Japánban törzskönyvezték 1999-ben. Jóllehet mindkét gyógyszer sikeresen gátolta a vírus szaporodását humán in vitro kísérletekben, az alacsony betegszámú és jellemzően nem klinikai vizsgálatban történt alkalmazás alapján jelenleg nem lehet egyértelmű következtetést levonni a hatékonyságukra.

#### ***Klorokin, hidroxiklorokin***

A virális RNS endoszómából történő kijutásában tulajdonítottak szerepet a klorokinak, illetve a hidroxiklorokinak. A klorokin egy 1934-ben Németországban felfedezett maláriaellenes gyógyszer, amelyet profilaxisban is használnak, míg a hidroxiklorokint 1955-ben az Egyesült Államokban regisztrálták autoimmun gyulladások, illetve reumatóid artritisz kezelésére. Bár a korai in vitro és in vivo vizsgálatok reménykeltőek voltak, a klinikai vizsgálatok ezen gyógyszerek hatékonyságát Covid-19-fertőzésben nem igazolták. A klorokin és a hidroxiklorokin esete ezért jó példa arra, hogy az újrapozicionálás sikerességét egyedül tudományos igényű klinikai vizsgálatokban lehet bizonyítani.

#### ***Favipiravir***

A SARS-CoV-2 vírus RNS-függő RNS-polimerázának gátlására alkalmas másik antivirális gyógyszer a favipiravir, amelyet 2014-ben, az influenza A és B típusának kezelésére vezettek be Japánban. A favipiravir egy széles spektrumú antivirális gyógyszer, amely számos RNS-vírus ellen alkalmazható sikerrel. Idetartozik a sárgalázvírus, a dengue-vírus, a nyugat-nílusi vírus, a korábbi SARS- és MERS-vírus, az influenzavírusok, a Lassa-láz okozó vírus, a különböző hantavírusok, az Ebola-, illetve a Sudan-vírusok is.

Favipiravirral eddig két befejezett kínai klinikai vizsgálat történt. Az eddig nyilvánosságra hozott adatok ugyan biztatóak, de a favipiravir hatékonyságát és biztonságosságát a Covid-19-fertőzésben tudományos igényű klinikai vizsgálattal eddig még nem erősítették meg.

#### ***HIV-fertőzés, illetve az influenza kezelésére alkalmazott más gyógyszerek***

A HIV-gyógyszerek közül legkorábban a **lopinavirral**, a **ritonavirral**, illetve a **darunavirral** kezdődtek vizsgálatok, azonban ezeknek a gyógyszereknek a hatékonyságát Covid-19-fertőzésben eddig nem sikerült bizonyítani. Hasonlóképpen hatástalannak mutatkoztak a korábban influenza esetében sikeres **neuramidázgátlók** (oszeltamivir, zanamivir), valamint az **umifenovir** is.

#### ***Remdesivir***

A **remdesivir** (fejlesztési kód: GS-5734) egy új, a nukleotid-analógok osztályába tartozó, antivirális hatóanyag. A remdesivirt 2009-ben az Egyesült Államokban fejlesztette ki a Gilead Sciences cég az ebola és a marburg vírusfertőzések kezelésére, de más egyszálú RNS-vírusok, mint a légzőszervi szinciciális vírus, Junin-vírus, Nipah-vírus, Hendra-vírus és a koronavírusok (ideértve a MERS- és SARS-vírusokat) ellen is mutat antivirális

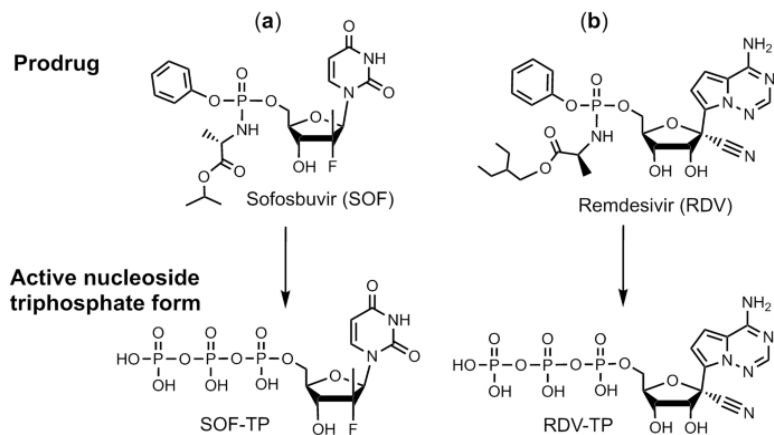
aktivitást. A MERS- és SARS-vírusos koronavírus fertőzéseknél elért sikerek alapján a Gilead cég lehetőséget biztosított a Remdesivir hatóanyag tesztelésére. A vizsgálat eredménye alapján az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyelet (FDA) engedélyezte a remdesivir alkalmazását Covid-19-fertőzésben, amit hamarosan az európai (EMA European Medicines Agency) és a japán hatóság (PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) is követett. A remdesivir 2020. július 3-án az Európai Unió egész területére érvényes feltételes forgalombahozatali engedélyt kapott. Az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található további információk: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_hu.pdf).

Ezt követően, 2020. október 7-én a magyarországi Richter gyógyszergyár bejelentette, hogy a remdesivir hatóanyag szintézisét megoldotta, és sikeresen le is gyártotta. Jelenleg a remdesivir az egyetlen olyan vírusellenes terápia, amelynek hatékonyságát és biztonságosságát legalább egy tudományosan megalapozott klinikai vizsgálatban sikerült igazolni. A gyógyszerrel természetesen további vizsgálatok folynak, eredményeik pedig döntőek lehetnek a remdesivir alkalmazhatóságának és terápiás értékének megítélésében. Egy új kutatás szerint (2020. november 20.) úgy tűnik, hogy a koronavírus ellenszereként emlegetett Remdesivir mégsem olyan hatékony ([www.who.int](http://www.who.int)). A most megjelenő tanulmány szerint a remdesivir nincs hatással a Covid-19 betegségből való felépülésre, sem az elhalálozások mértékére. A Magyarországon is gyártott és alkalmazott hatóanyaghoz az egész világon nagy reményeket fűztek, azonban az említett kutatás alapján a WHO immár szkeptikus.

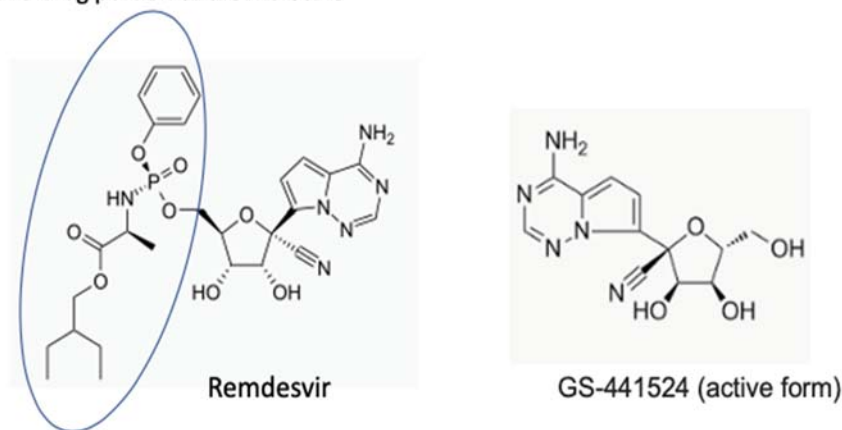
A hatóanyagot kifejlesztő amerikai gyógyszerceg, a Gilead viszont kételkedik a WHO kutatásában, ugyanis az eredményeket egy komoly orvosi folyóiratban sem publikálták még.

#### **A remdesivir hatásmechanizmusa**

Az antivirális szerek egyik legfontosabb támadáspontja az RNS-függő RNS-polimeráz, amelyre korábban több specifikus gátlószert is kifejlesztettek. Tekintettel arra, hogy a Covid-19-fertőzést okozó SARS-CoV-2 az RNS-vírusok családjába tartozik, a Covid-19-járványban leginkább ezeket a gyógyszereket, elsősorban a remdesivirt és a favipiravirt próbálták ki. A remdesivir egy adenzin nukleotid előanyag (prodrug), amely a gazdasejtekben farmakológiai szempontból aktív nukleozid trifoszfát metabolittá alakul át. A remdesivir-trifoszfát az adenzin-trifoszfát (ATP) analógjaként viselkedik, és a természetes ATP-szubsztrátummal verseng a SARS-CoV-2 RNS-függő RNS-polimeráz által a naszcens RNS-láncba történő beépítésért, ami a lánc megszakításának késleltetését eredményezi a vírus RNS-replikációja során. A remdesivir in vitro hatékony volt a SARS-CoV-2 egy klinikai izolátuma ellen a primér humán légúti epiteliális sejtekben 9,9 nM-os 50%-os hatásos koncentrációval (EC50) 48 óra kezelés után (2).



#### Pro-drug portion of the molecule



*JAMA May 12, 2020 Volume 323, Number alapján*

#### A remdesivir szintézise

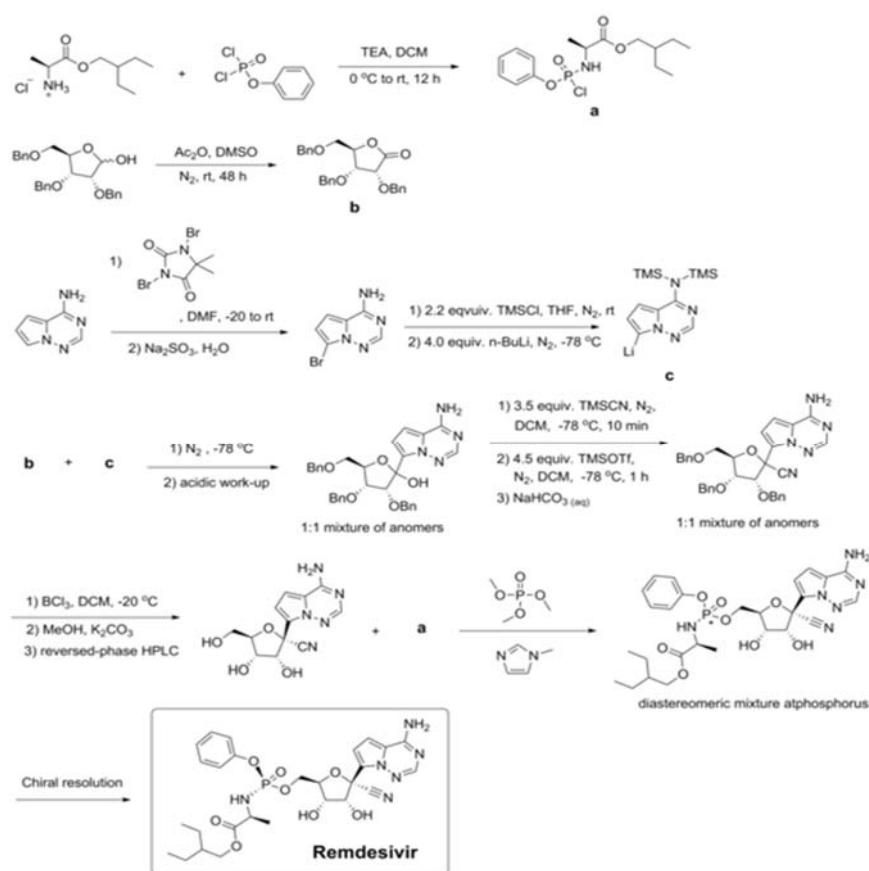
A szintézis több lépésben valósítható meg ribózsármazékokból. Az alábbi ábra a Gilead Sciences munkatársai által kifejlesztett szintézisutat mutatja be.

Először az **a** intermediert állítják elő L-alaninból és fenil-foszfor-dikloridátból trietilamin és diklórmetán jelenlétében;

A szintézis kiindulási vegyülete a kereskedelmi tribenzil csoportokkal védett laktol, melynek oxidációjával a **b** laktont állítják elő.

A **c** intermediert a pirrolo [2,1-f] [1,2,4] triazin-4-amin bromozásával, az aminocsoport trimetilszilil-kloriddal történő védésével, majd a bromidszármazékban (bromopirrolotriazin), a Br szubsztituent Li-ra való kicserélésével állítják elő butillítiummal ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten).

A szintézis kulcslépése a C-C kötés kialakítása a **b** ribolakton glikozilálási reakciójával a **c** bromo-pirrolotriazin ciklussal. A **b** intermediert **c** oldatához csepegtetik. A reakció enyhén savas vizes oldatban történő leállítás után az anomerek 1:1 arányú elegyét kapjuk. Ezt feleslegben használt trimetilszilil-cianiddal reagáltatják diklórmétánban  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd a reakció elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldathoz adva leállítják, így nitril köztterméket kapnak. A benzil védőcsoportot ezután  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on bór-trikloriddal eltávolítják. A bór-triklorid feleslegét kálium-karbonát és metanol keverékével bontják el. A reakció a 1-ciano-adenozin módosított molekulájának előállításához vezet. Majd egy kondenzáció következik az **a** intermedierral foszforamidoil kloriddal. Így kapják a remdesivir diasztereomer keverékét. A diasztereomerek királis rezolválásával állítják elő az optikailag tiszta remdesivirt (3,4). A bemutatott módszert a továbbiakban még számos vátozat követte, melyek a módszer ipari alkalmazásának lehetőségeit, valamint a határfok növelését célozták.



<https://www.organic-chemistry.org/totalsynthesis/totsyn07/remdesivir-mackman.shtm>

Napjainkban, a Covid-19-járvány világméretűvé szélesedését követően, 10 hónappal a járvány megjelenése után, sajnos azt kell megállapítanunk, hogy a betegség kezelési lehetőségei egyelőre korlátozottak. A széles nemzetközi összefogás ellenére a legtöbb lehetséges terápia esetében csak előzetes klinikai eredmények állnak rendelkezésre. Ismerve egy új gyógyszerhatóanyag kifejlesztésének lehetőségeit, a szigorúan szabályozott, időben rendkívül hosszú folyamatot, természetes, hogy az azonnali igény csak már gyógyszerként alkalmazott molekulák klinikai tesztelésére adott lehetőséget. A rendkívüli körülmények között, ezen hatóanyagok alkalmazása során, a kezelések nem tudták követni a hatékonyság és biztonságosság tudományos bizonyításához szükséges nemzetközi protokollokat. A vizsgálatok többnyire kis elemszámú, nyílt, sokszor nem randomizált és vak, placebo nem tartalmazó kezeléssé alakultak, amelyek elsődleges célja értelemszerűen a betegek életének megmentése volt.

Mindezek ellenére elmondható, hogy a második hullámban a gyógyszeres kezelési lehetőségek jelentősen jobb feltételeket teremtenek a fertőzöttek számára.

Magyarországon a Semmelweis egyetem három klinikáján alkalmazzák a Richter Gedeon által gyártott Remdesivirt. Magát a remdesivir nevű hatóanyagot, annak az amerikai változatát, ugyanakkor már eddig is alkalmazta az egyetem a standard terápia részeként. A vírusszaporodást gátló, infúzióban adható remdesivir hatóanyagot kórházban fekvő, oxigénkezelést igénylő, súlyos állapotú betegek kaphatják, de súlyos májkárosodás vagy vesekárosodás esetében nem adható.

A meglévő eredmények mellett továbbra is számos különböző hatóanyagot vizsgálnak világszerte jelenleg is, hogy alkalmas lehet-e a COVID-19 betegség kezelésében.

Jelen összefoglalóban a Covid-19 fertőzés virális szakaszában feltételesen alkalmazható hatóanyagokat mutattuk be (kiemelten a Remdesivir). Fontos megemlíteni, hogy világvizsgálatban folyik a kutatás új vírusellenes kezelési lehetőségek fejlesztésére, részben hagyományos gyógyszerek, részben biológiai terápiák (terápiás fehérjék, antitestek) útján. A hatékony segítség érdekében még több kutatási, fejlesztési fázist kell teljesíteni, míg ezek alkalmazhatóvá válhatnak a terápiás gyakorlatban.

### Könyvészet

- 1) Keserű György Miklós, *Gyógyszerek a koronavírus-fertőzöttek kezelésére* [www.mta.hu](http://www.mta.hu)
- 2) James M. Sanders, PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD **JAMA May 12, 2020 Volume 323**, Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
- 3) D. Siegel, H. C. Hui, E. Doerffler, M. O. Clarke, K. Chun, L. Zhang, S. Neville, E. Carra, W. Lew, B. Ross, Q. Wang, L. Wolfe, R. Jordan, V. Soloveva, J. Knox, J. Perry, M. Perron, K. M. Stray, O. Barauskas, J. Y. Feng, Y. Xu, G. Lee, A. L. Rheingold, A. S. Ray, R. Bannister, R. Strickley, S. Swaminathan, W. A. Lee, S. Bavari, T. Cihlar, M. K. Lo, T. K. Warren, R. L. Mackman, Synthesis of Remdesivir **J. Med. Chem.** 2017, **60**, 1684-1661. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01594
- 4) B. K. Chun, et al., **US 2016/0122374 A1**, United States Patent and Trademark Office, May 5, 2016.

Majdik Kornélia