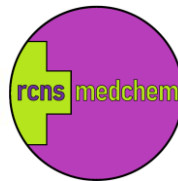


Újrapozicionált gyógyszerek alkalmazási lehetőségei COVID-19 fertőzésben

Keserű György Miklós

TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoport és Magyar Koronavírus-kutatási Akciócsoport



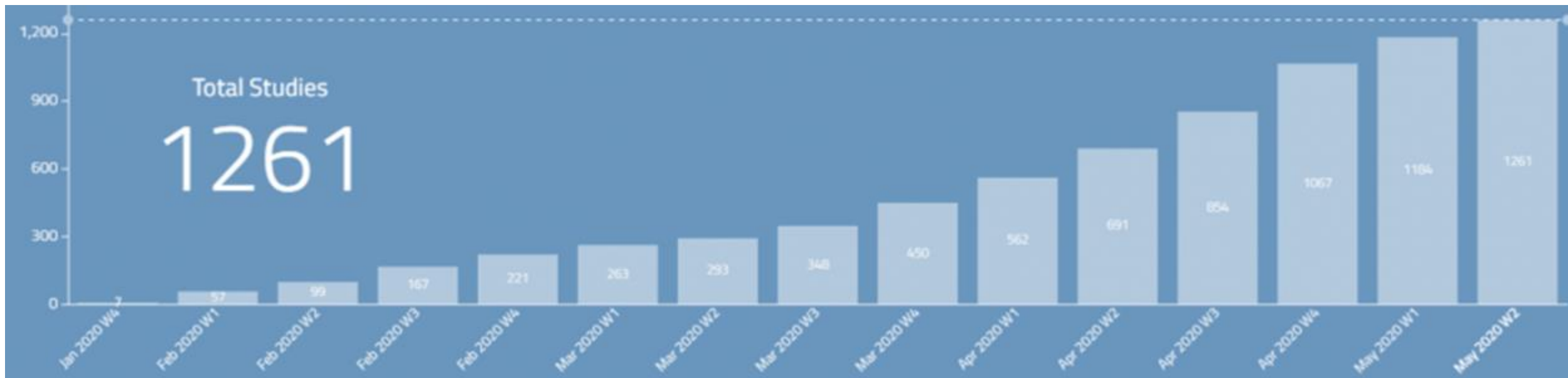
A COVID-19 járvány jellegzetességei

- Gyors terjedés (cseppfertőzés, hosszú lappangás és életképesség)
- Jelentős egyidejű terhelés az ellátórendszeren
- A terjedés, kibontakozás és érintettség hatásainak mérséklése
 - Utazási korlátozások
 - Védőeszközök és fertőtlenítés
 - Szociális távolságtartási stratégia
 - Ellátórendszer technikai felkészítése
 - Terápiás protokollok kidolgozása
 - Vakcinafejlesztés



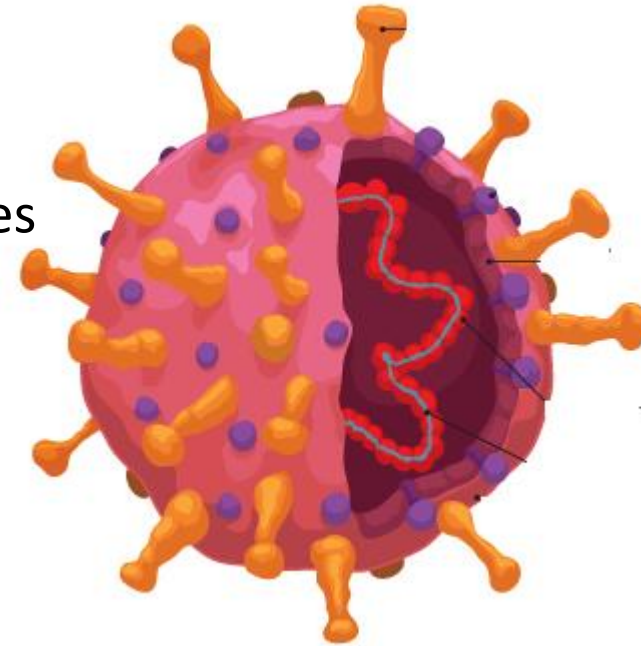
Gyógyszerészeti megoldási lehetőségek

- Új gyógyszer kifejlesztése a kezelésre és/vagy megelőzésre
- Új vakcina kifejlesztése, immunizáció
- Meglévő gyógyszerek indikáción kívüli (off-label) alkalmazása
- Meglévő gyógyszerek indikáció-kiterjesztése
- Passzív immunizáció gyógyult fertőzöttek plazmájával



Szabályozási környezet

- Indikáción kívüli használat
 - Magyarországon normál esetben engedélyköteles
 - OGYÉI 03.27: engedély előzetes kérelmezése és kiadása nem szükséges
 - Hydroxychloroquine-sulfate, Chloroquine, Remdesivir, Lopinavír, Ritonavir, Ruxolitinib, Azithromycin, Oseltamivir, Tocilizumab, Favipiravir + 9 további szer
- Indikáció kiterjesztés: újrapozicionálás
 - Tudományosan megalapozott klinikai vizsgálathoz kötött
 - A korábban már igazolt indikáció mellett további indikációban bizonyított hatékonyság és biztonságosság
 - OGYÉI 04.14: legalább I. fázisú klinikai vizsgálatot már lefolytattak vagy ilyen vizsgálat folyamatban van



Újrapozicionálás

A lehetőség felfedezése

- Tudásalapú megközelítés
 - Hatásmechanizmus
 - Patomechanizmus
 - Klinikai tünetek
- Tesztelés alapú megközelítés
 - In vitro
 - In vivo
- Tervezés alapú megközelítés
 - Szerkezet alapú
 - Ligandum alapú

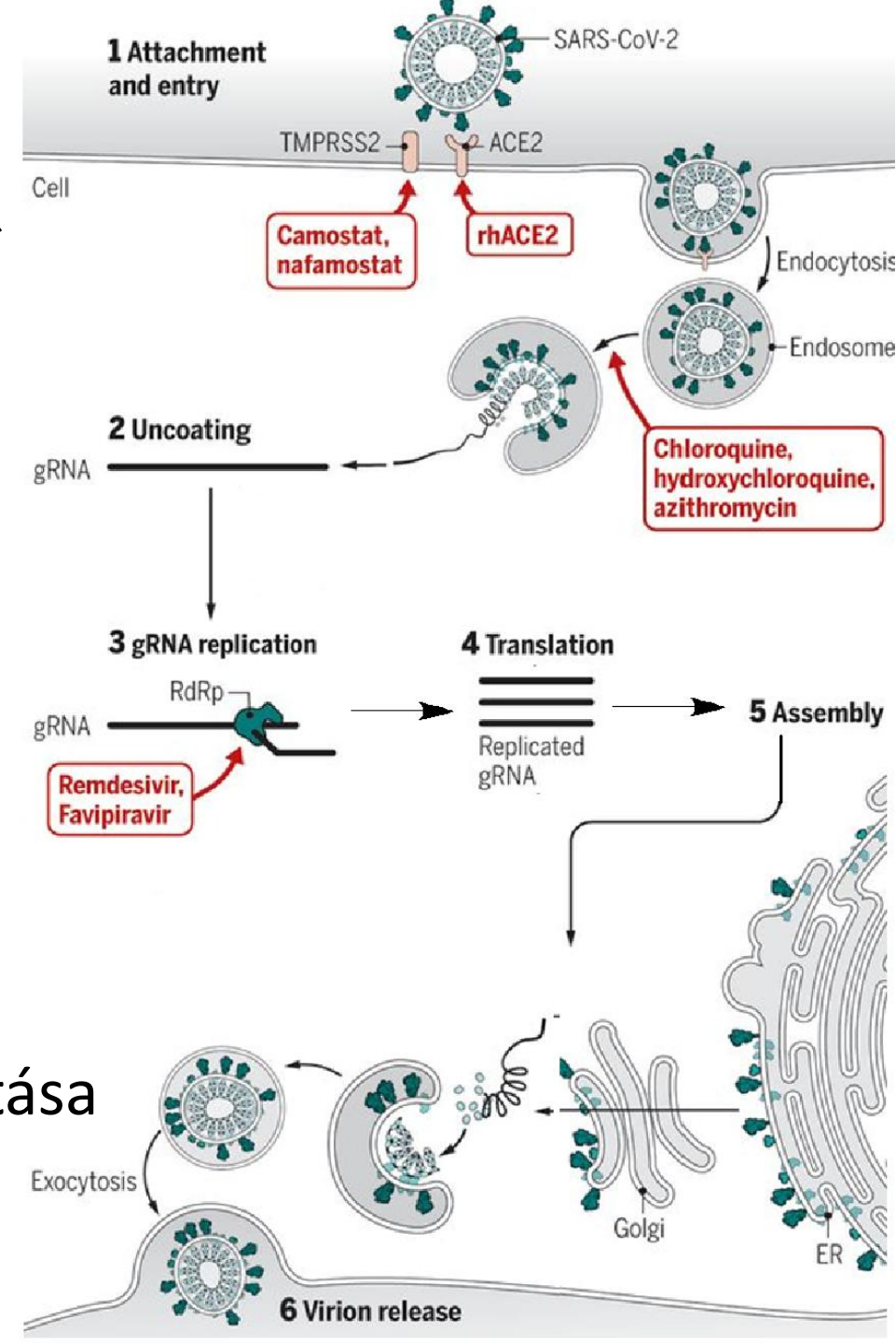
Validálása

- In silico
 - Retrospektív validálás
 - Meta-analízis
 - Adatelemzés
- Biológiai validálás
 - Sejtes tesztek
 - Állatmodellek
- Klinikai vizsgálatok



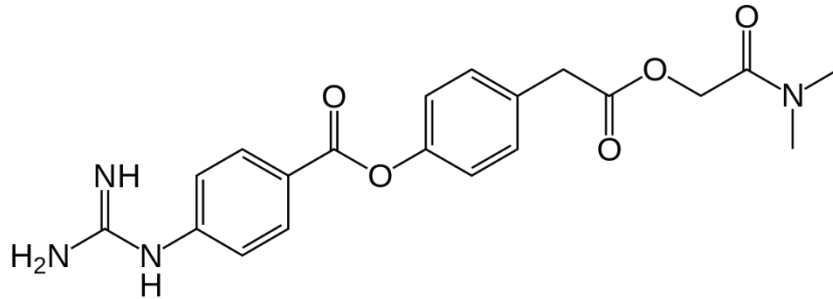
COVID-19 terápiás lehetőségek

- Endocitózissal bejut a gazdasejtbe
 - angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)
 - transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)
- RNS replikáció és átírás
 - helicase
 - RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)
- Transzláció és a virális proteinek létrehozása
 - chymotrypsin-like protease
 - papain-like proteases
- Virion összerendeződése és új vírusok kibocsátása

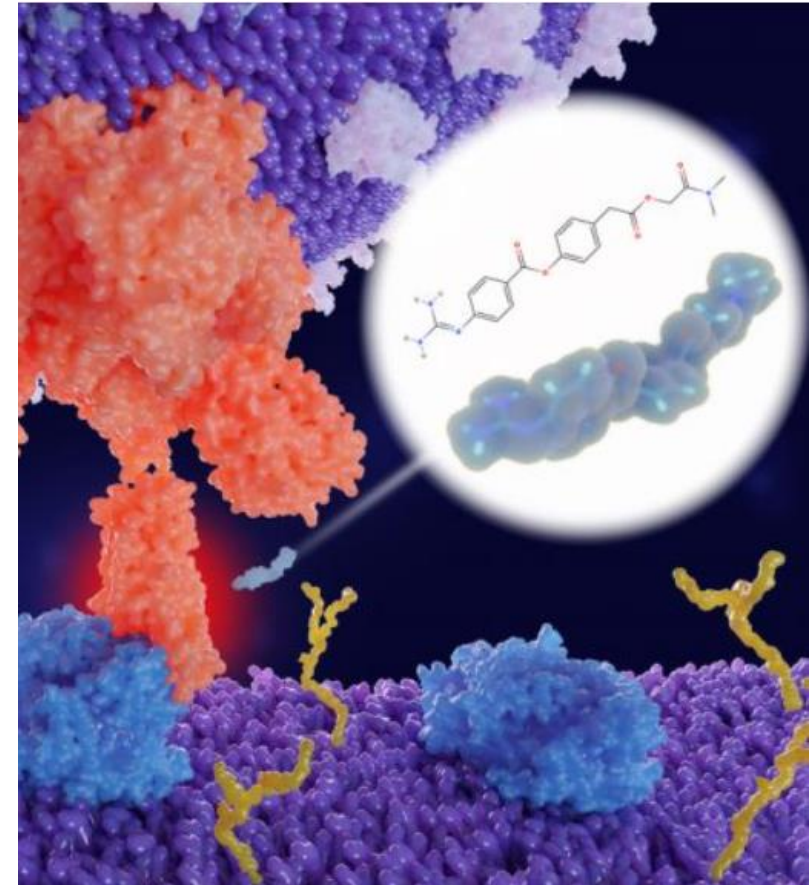
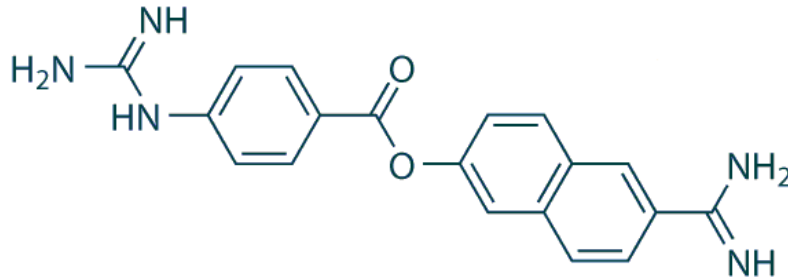


A vírus bejutása a gazdaszervezetbe

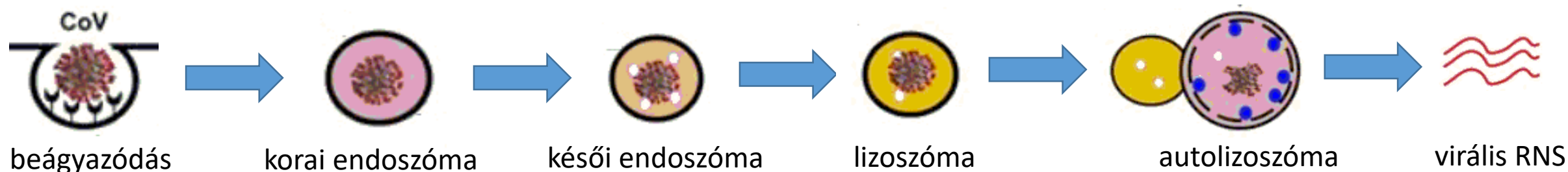
- Camostat, nafamostat (TMPRSS2, szerin proteáz)
 - Szerin proteáz inhibitorok
 - Camostat: 1985, Japán, hasnyálmirigy gyulladás



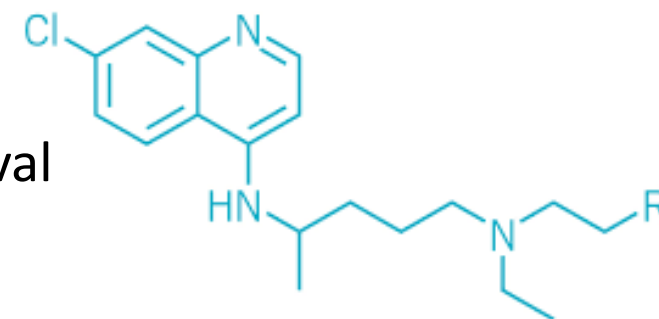
- Nafamostat: 1999, Japán, antikoaguláns



RNS kijutása az endoszómából



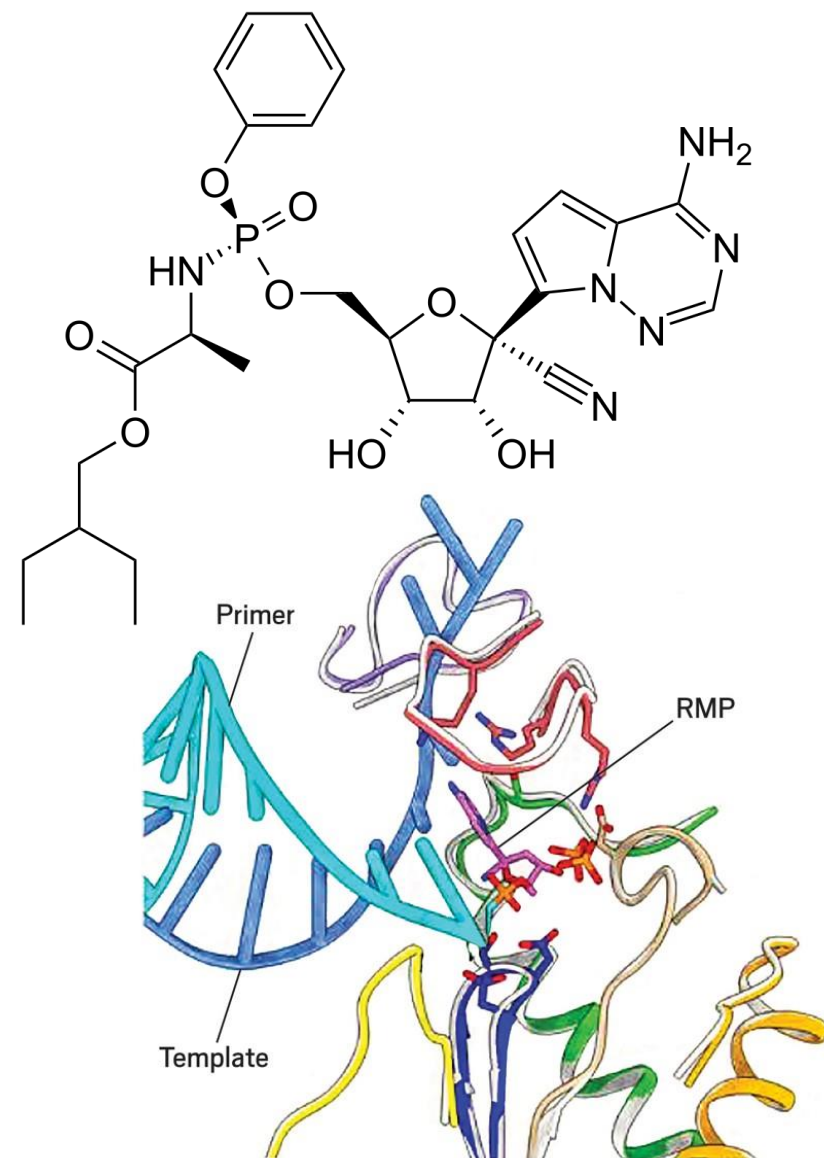
- Chloroquine, Hidroxy-chloroquine
- Többféle mechanizmus is elképzelhető
 - A virális RNS kijutásának gátlása az endo/lizoszóma pH változtatásával
 - Közvetlen kötődés a virális RNS-hez és a transzláció gátlása
 - Az immunrendszeren keresztül mediálja a kialakuló gyulladást
- Chloroquine: 1934, DE, malária ellenes gyógyszer (profilaxis is)
- HO-chloroquine: 1955, USA, autoimmun gyulladások, RA



Chloroquine, R = H
Hydroxychloroquine, R = OH

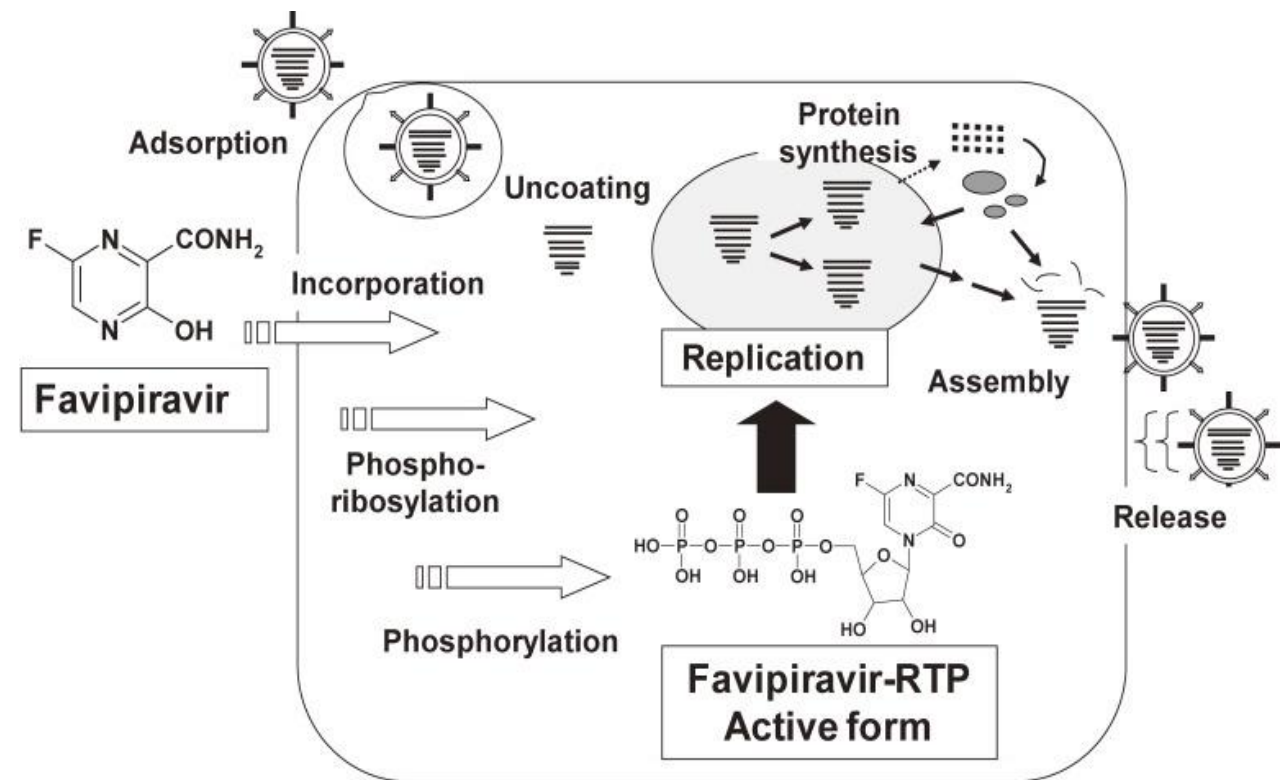
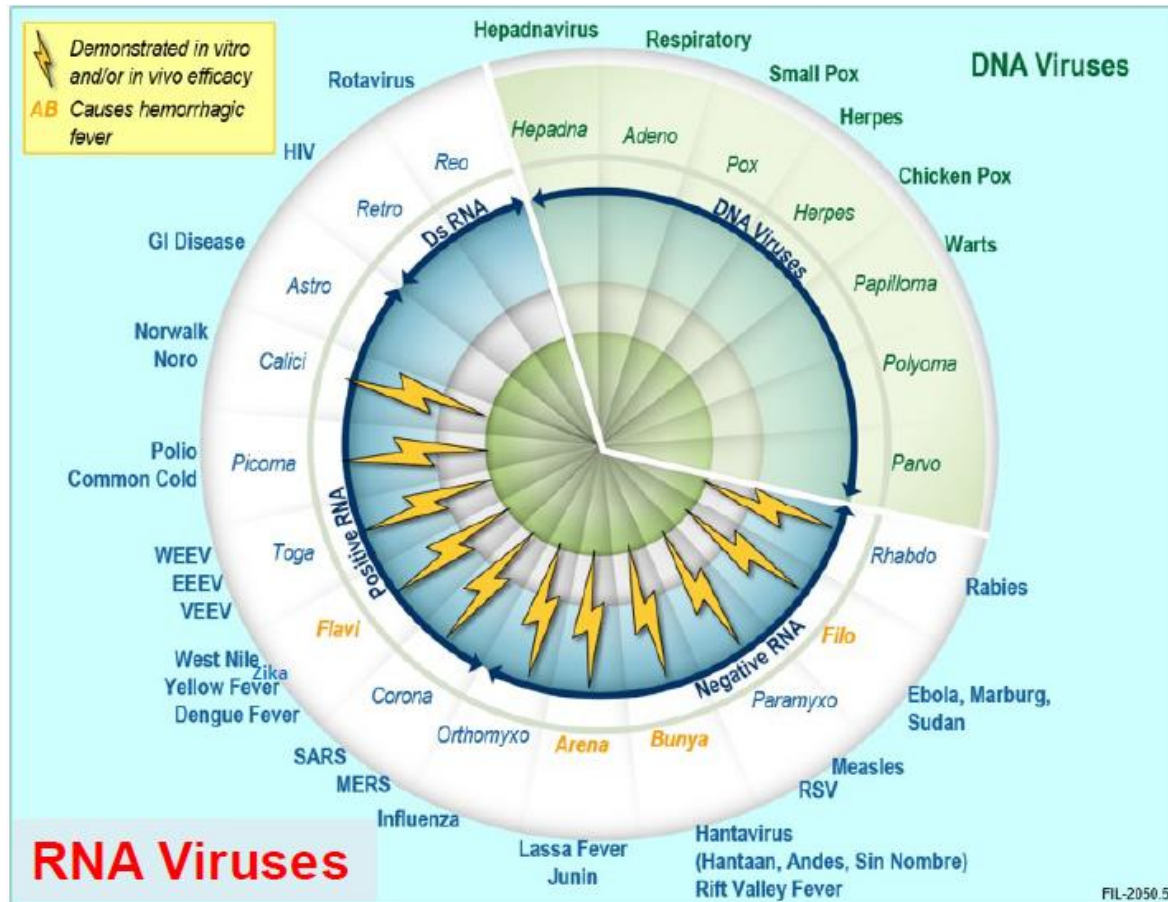
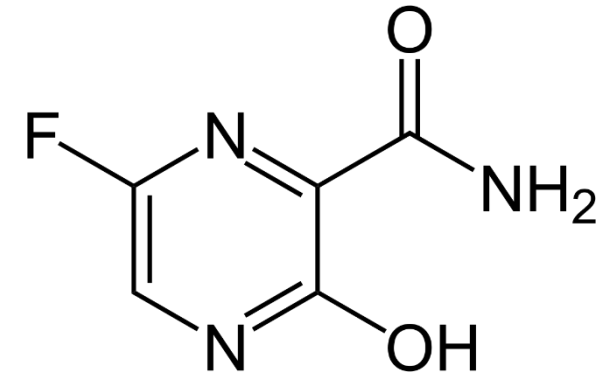
RNS replikáció gátlása

- Az antivirális szerek egyik fontos támadáspontja
 - RNS-függő RNS polimeráz
- A korábbi RNS polimeráz gátló gyógyszerek
 - Remdesivir
 - Favipiravir
- Remdesivir: 2009, USA, HCV, Marburg, Ebola
- Favipiravir: 2014, Japán, Inf, WN, Ebola
- Mindkét gyógyszer több COVID vizsgálatban
- A középsúlyos stádiumig hatékony



Favipiravir

- Széles spektrumú antivirális gyógyszer



Klinikai adatok

Szempont	1. Kínai vizsgálat	2. Kínai vizsgálat
Randomizálás	Randomizált	Nem randomizált
Open label	+	+
Kontroll (n2)	Arbidol	Lopinavir /Ritonavir
Betegek (n1,n2)	n ₁ :116, n ₂ :120	n ₁ : 45 , n ₂ : 35
Színhely	3 centrum	1 centrum
Beválogatás, felnőttek	Súlyos esetek, terhesség kizárva, 18 év felett	Súlyos esetek, terhesség kizárva, 16-75 év
Végpontok	Klinikai felépülés (7 nap), láz, köhögés	vírus terhelés, szigorúan értékelt CT
Klinikai javulás	Kontroll: 55,9% FAV: 71,4%	nincs adat
Vírus kiürülésig napok	Ellenanyag teszt, kérdéses	Kontroll: 11 (8-13) FAV: 4 (2,5-9)
Mellkas CT javulás	nincs adat	K: 62,2% FAV: 91,4%
Láz	FAV szign rövidebb ideig	nincs adat
Köhögés	FAV szign rövidebb ideig	nincs adat
Mellékhatások (+1 hét)	gasztrointestinális,szérum hugysav emelkedés Kontroll: 2,5%, FAV: 13,8%	Kontroll: n=25, 55,6% FAV: n= 4, 11,4%

Magyar Favipiravir fejlesztés (HUN-FAV)



- Célok:

1. Független, hazai gyártás a magyar COVID betegek számára
2. A hatékonyság és biztonságosság tudományos igényű vizsgálata
 - a. Placebo kontrollált, kettős vak, adaptív F2/F3 vizsgálat a magyar készítménnyel
 - b. Open label F3 referencia vizsgálat a japán Avigan készítménnyel
3. A gyártás felfutásával lehetséges exportcikk

- Projektek:

1. Favipiravir eljárásfejlesztés és klinikai készítmény előállítása (TTK)
2. HUN-FAV klinikai vizsgálat tervezése és lebonyolítása (HECRIN-PTE)
3. HUN-AVI klinikai vizsgálat tervezése és lebonyolítása (HECRIN-PTE)

FAV fejlesztési partnerek

- Laboratóriumi eljárás kidolgozása: TTK
- Méretnövelés: Első Vegyi Industria ZRt
- Félüzemi eljárás kidolgozása: Richter Gedeon NyRt
- Gyógyszerkészítmény fejlesztése: Meditop Kft.
- Klinikai vizsgálatok - HECRIN
- Pécsi Tudományegyetem Klinikai Centrum
- Szegedi Tudományegyetem Klinikai Centrum
- Debreceni Egyetem Klinikai Centrum
- Semmelweis Egyetem
- Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet
- Országos Korányi Pulmonológiai Intézet



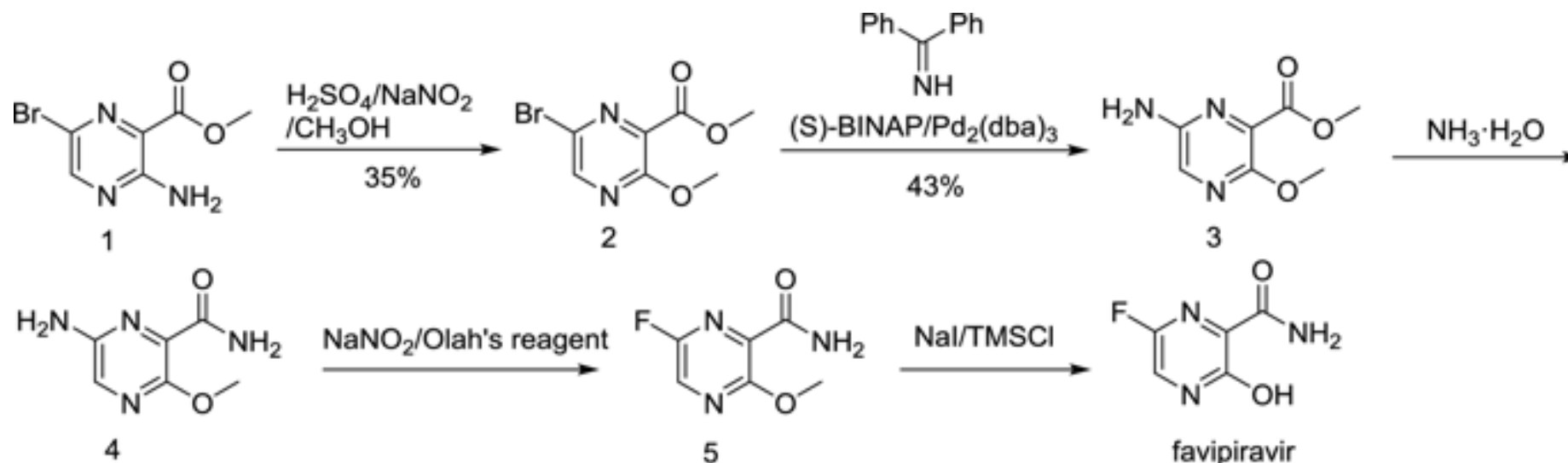
FAV eljárásfejlesztés

- Egyszerű molekula sok-sok kihívással
- Sokféle szintézis stratégia lehetséges
- Rövid idő alatt kell megtalálni a legjobbat
- A nagy kereslet miatt szinte minden alapanyag hiánycikk
- Párhuzamosan kell fejleszteni az analitikai módszereket is

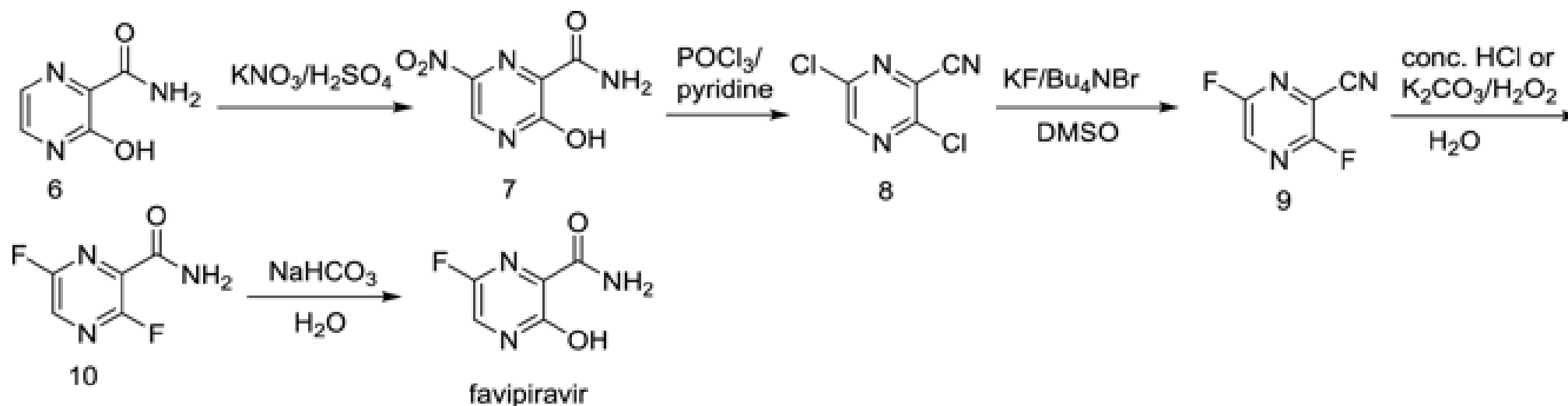


FAV szintézis stratégiák

1.

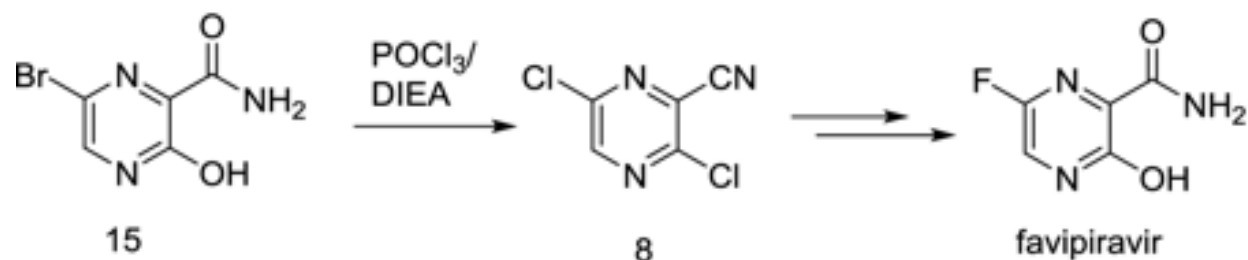
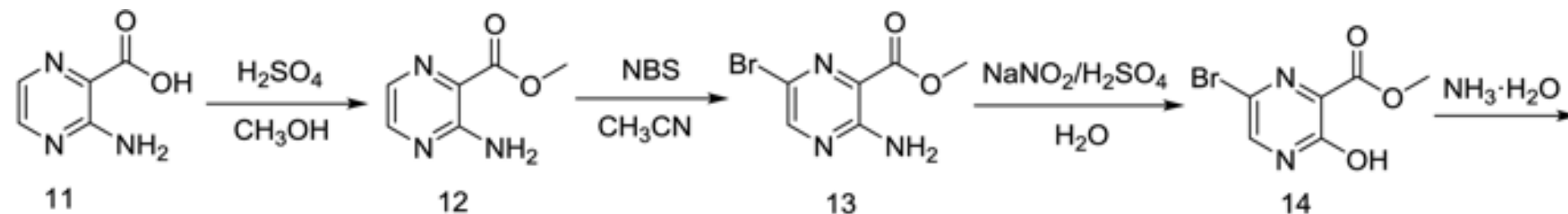


2.

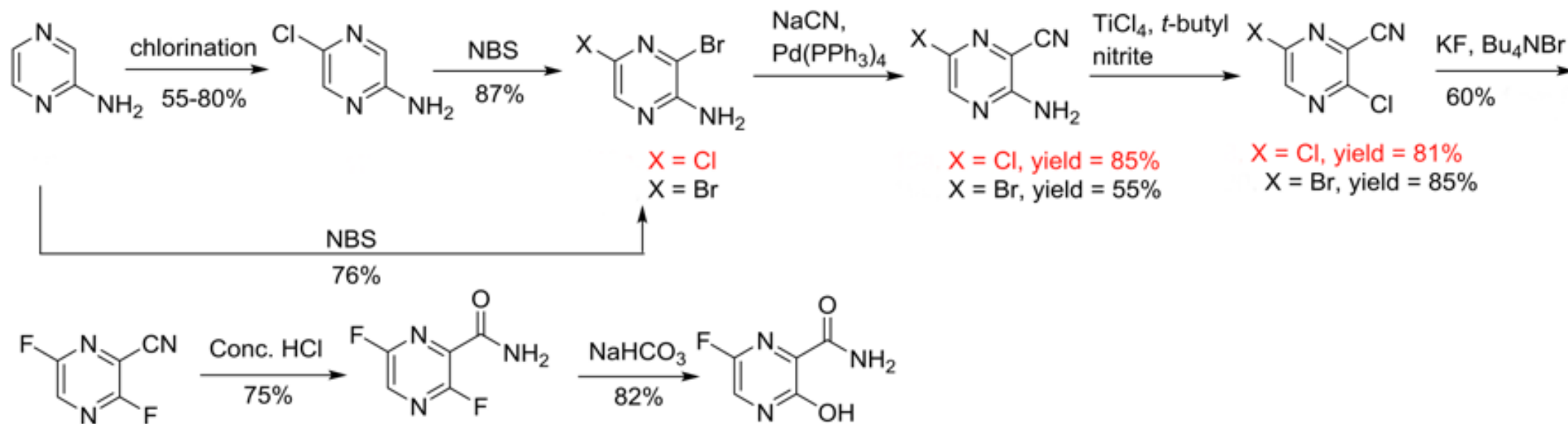


FAV szintézis stratégiák

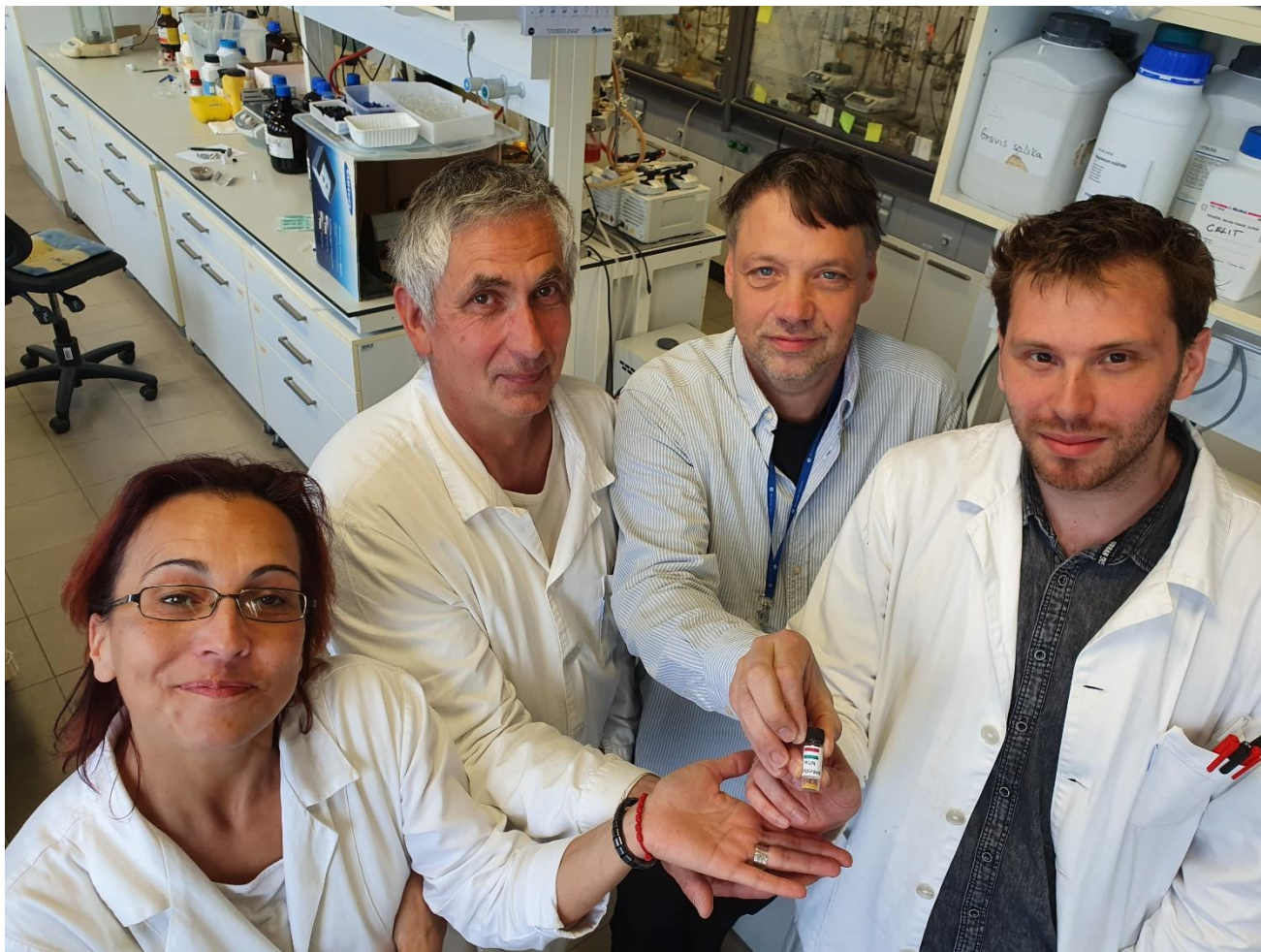
3.



4.



A laboratóriumi szintézis elkészült,
a méretnövelés elindult



HUN-FAV fejlesztés

- Egyed Attila (TTK)
- Csányi Dorottya (TTK)
- Kovács Péter (TTK)
- Szabó Pál (TTK)
- Gizur Tibor (EVI)
- Szathmári Kornél (EVI)
- Schlösser Ágnes (EVI)
- Greiner István (RG)
- Náray Zsófia (RG)
- Sebők Ferenc (RG)
- Ács Zoltán (Meditop)
- Greskovits Dávid (Meditop)
- Jakab Ferenc (PTE)
- Oberfrank Ferenc (KOKI)
- Makara Gábor (KOKI)
- Kovács L Gábor (PTE)
- Bende Balázs (SZTE)
- Szombathelyi Zsolt (RG)
- Szentiványi Mátyás (OGYÉI)
- Tarnai Judit (OGYÉI)
- Várkonyi István (DE)
- Vályi-Nagy István (DPC)
- Szlávik János (DPC)
- Kovács Gábor (OKPI)
- Bogos Krisztina (OKPI)
- Gulyás Tibor (ITM)
- Bódis József (ITM)
- Takács Piroska (NKFIH)
- Sulyok Ágnes (NKFIH)
- Szelei Balázs (NKFIH)
- Gergely Miklós (NKFIH)
- Schöberl Márton (KKM)
- Nagy-Rébék Ferenc (KKM)
- Palanovics Norbert (KKM)
- Hosszú Hortenzia (KKM)
- Novák Tamás (KKM)
- Balla Kamilla (KKM)

Yohei Doi (Fujita University, Japán) és Boris Juelg (Harvard University, USA)