

22. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

HİBRİT

9-12 MART 2022

GLORIA GOLF RESORT BELEK / ANTALYA

Simpozyum 13

Yeni Antimikrobiyal
Ajanlar ve Kullanım
Alanları

Yeni Antiviraller

Dr.Mahir Kapmaz
Koç Üniversitesi Hastanesi
9.3.2022

Bir ilaç - Bir mikrop vs. Geniş Sprektrumlu Antiviral

Sidofovir ----- BK virus, CMV, HSV, VZV, JC, PML

(Penisilin veya sulfa spektrumuna bile yaklaşıyor)

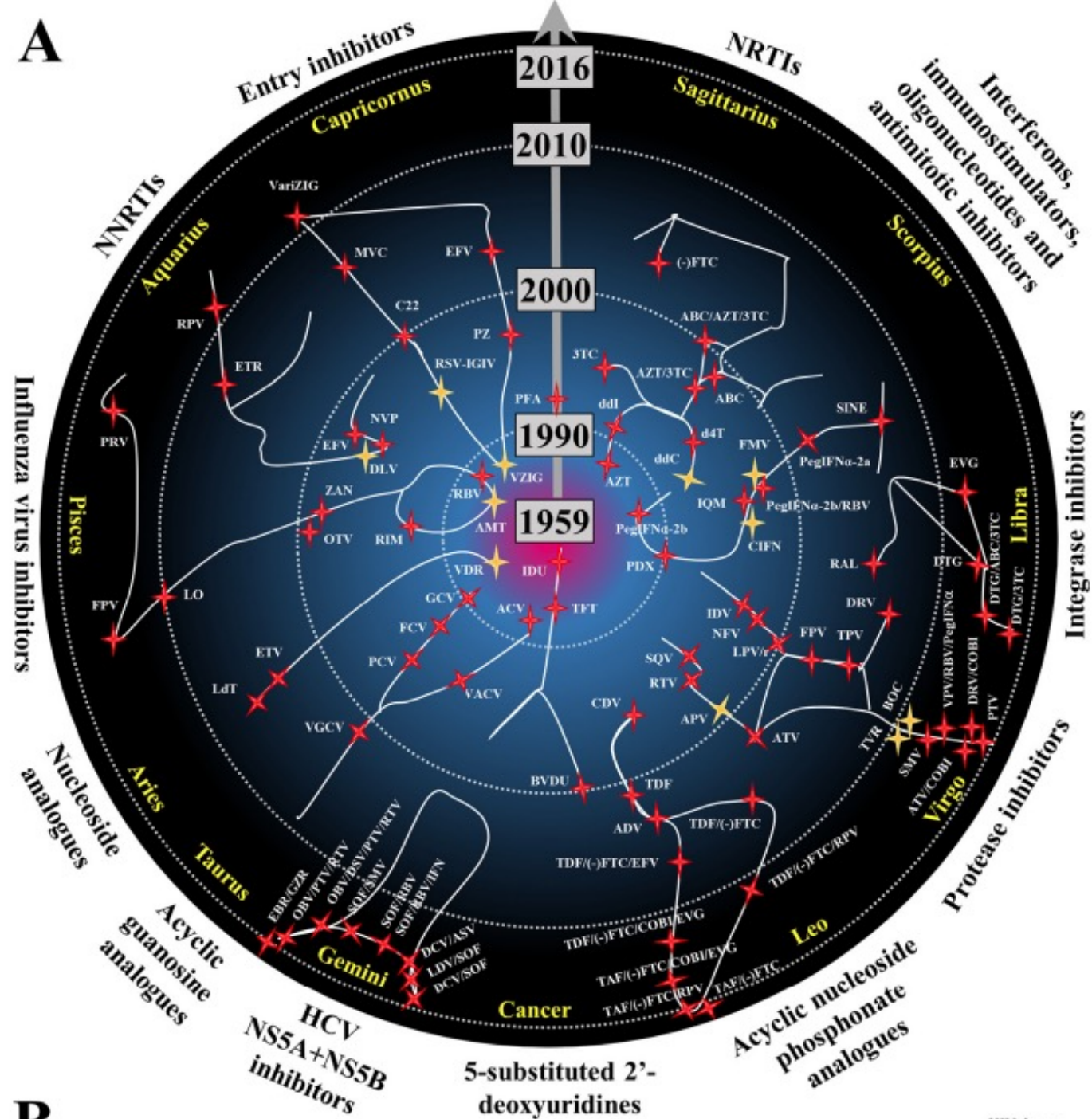
(Gezegende tahmini $\sim 10^{31}$ virus mevcut. ~ 320.000 tanesi memelileri infekte ediyor)

1- Breitbart & Rohwer, 2005

2- Anthony SJ, et al. A strategy to estimate unknown viral diversity in mammals. mBio. 2013 Sep 3;4(5):e00598-13.

Remdesivir ----- Coronaviridae (SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2) Flaviviridae (HCV), Filoviridae (Ebola), Pneumoviridae (RSV) ve Paramyxoviridae (Nipah)

(RNA virusları salgınlar yapmakta, kısa süreli infeksiyon)

A**B**

Kombinasyon vs. Kişiselleştirilmiş tedavi?

HIV (kontrol var, kür yok) vs. HCV (kontrol var, kür var) → → DAA → Viral 'escape' → kombinasyon?
Örn. Oseltamivir, amantadin ve ribavirin kombinasyonu H1N1 üzerinde monoterapiye kıyasla daha etkili

Kişiselleştirilmiş tedavi... Örnek: Genotipe göre antiviral. Alt gruplarda daha fazla genetik veri mümkün olabilir. Seçilmiş hastalarda belirli aday antiviralleri 'kurtarabilir'

(Insel et al., 2015; Ramamoothry et al., 2015; Johannessen et al., 2015)

Sırada (Kontrol ve kür bekleyen)

DNA virüsleri..... HBV, HPV ve Herpesvirüsler

RNA virüsleri..... Ebola ve kanamalı ateşler, İnfluenza A

Geniş spektrumlu antiviral önündeki engeller

Konakta virus replikasyonu

RNA vs DNA

Tek vs çift sarmal

Tamamen farklı kodlanan proteinler

Sitoplazmik vs. nükleer replikasyon

Konak proteinlerine bağımlılık düzeyi (Schoeman & Fielding, 2019)

Antiviraller konak hücresinde istenmeyen etki:

1- Terapötik indeksi dar

2- Nefrotoksisite!

- İlk antiviral.... İdoksuridin..... 1963'te onay
- Vidarabine, insanda HSV sistemik tedavisi için onay alan ilk antiviral

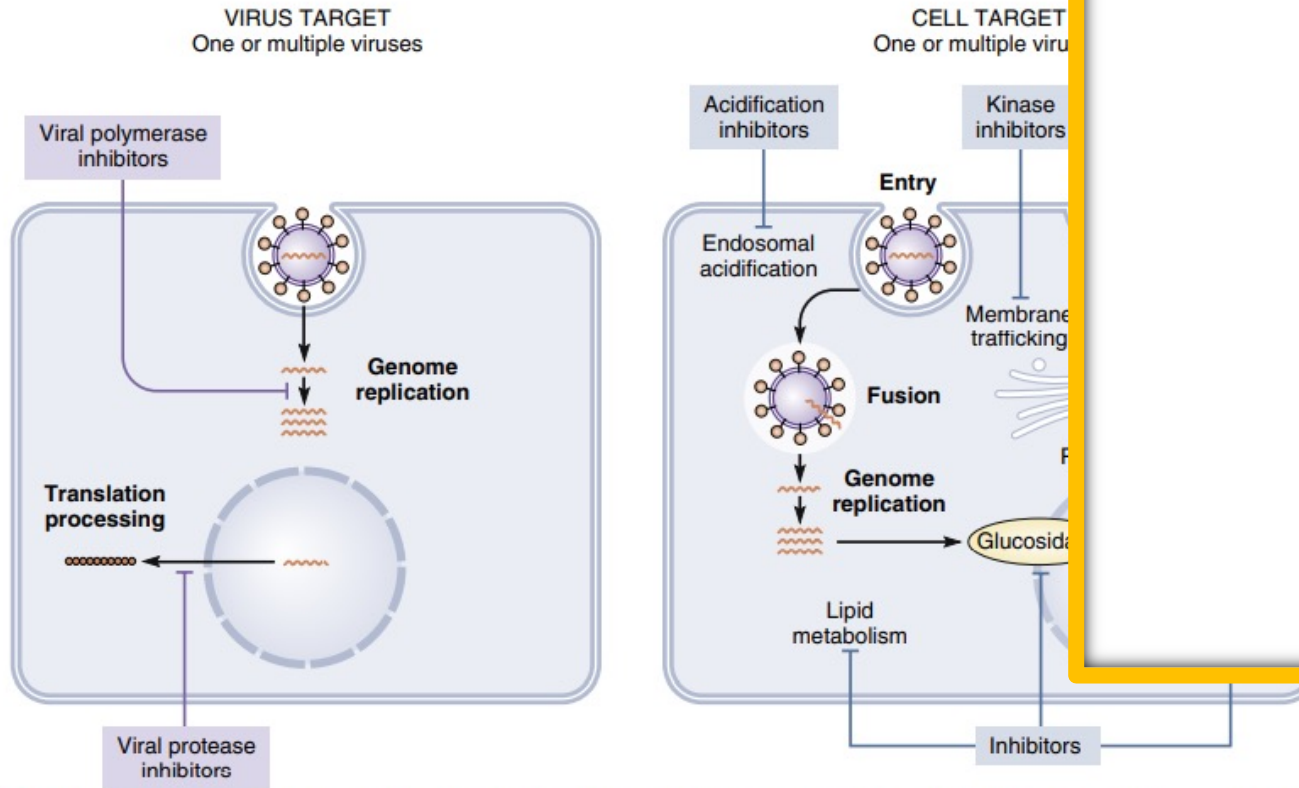
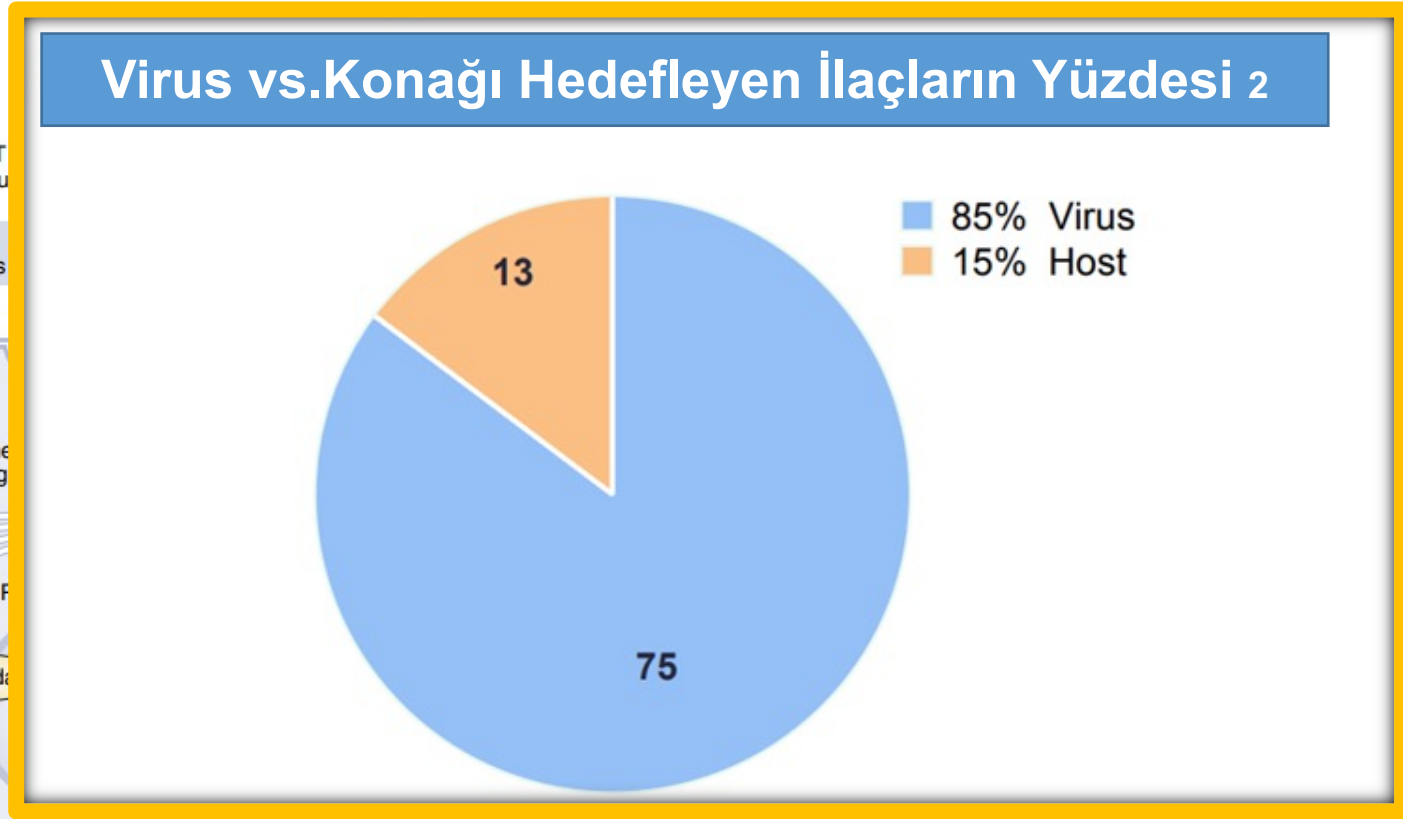


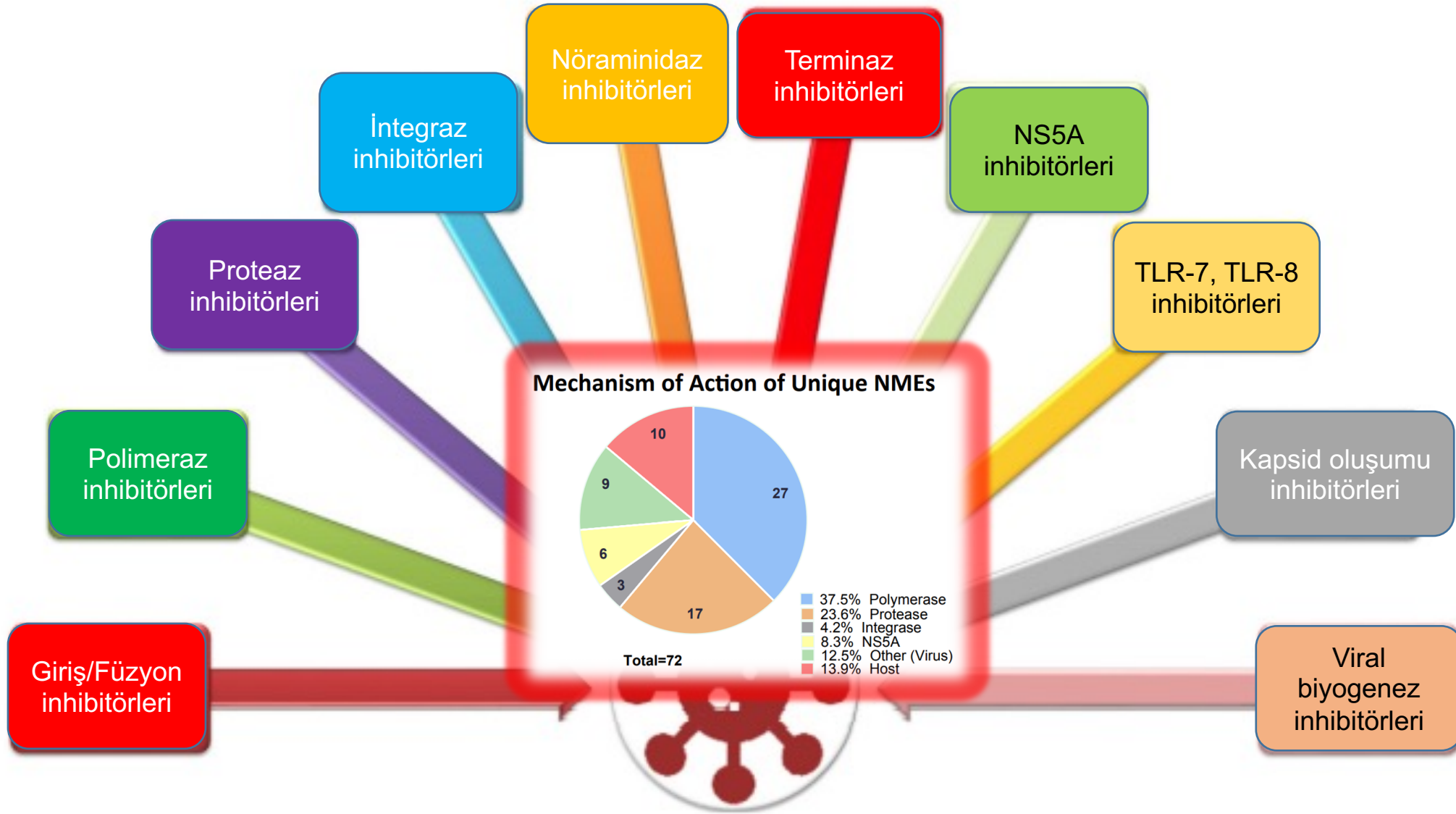
FIGURE 1 The various scientific strategies for development of antiviral drugs. Left panel: direct-acting antivirals that target a specific viral protein and are aimed at a single virus target or a target for multiple viruses. This cartoon shows inhibitors of viral polymerases or proteases but other viral proteins may also be targeted. Right panel: drugs that target cellular processes that are essential for replication of one of several viruses. The cartoon shows several classes of inhibitors but there are many other cellular functions that could be targets. *Reconceived after Bekerman and Einav (2015). CypA: cyclophilin A.*



Time and indication of US FDA antiviral drug approvals.
(A) Total cumulative number of antiviral drug approvals from 1987 to 2017

1-Antiviral Therapy Douglas D. Richman, Neal Nathanson

2- Chaudhuri S, Symons JA, Deval J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987-2017 and beyond. *Antiviral Res.* 2018 Jul;155:76-88



1- Denel-M et al. Non-nucleoside structured compounds with antiviral activity-past 10 years (2010-2020). Eur J Med Chem. 2022 Jan 19;231:114136

2- Chaudhuri S, Symons JA, Deval J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987-2017 and beyond. Antiviral Res. 2018 Jul;155:76-88

Yeni Antiviral... Dizayn

1- Rasyonel ilaç dizaynı

Hedef molekül ve yapıların anlaşılmasına dayalı

- Reseptör veya ilgili enzimi tanımla
- Yapısını ve fonksiyonu bul
- İlaç molekülü dizayn et

Faz 1.... 20-100 gönüllü, sağlıklı, Genelde hastanede gerçekleşir

Faz 2.... 100-500 gönüllü, Hasta,

Faz 3..... 1000-5000 hasta

Değerlendirme altında

Örnek: Azidotimidin (AZT)... HIV reverz transkriptaz

Önceleri kuş retrovirusları için geliştirmiş, sonra HIV

De Clercq E. Antivirals: past, present and future. Biochem Pharmacol. 2013 Mar 15;85(6):727-44. doi: 10.1016/j.bcp.2012.12.011. Epub 2012 Dec 24.

Yeni antiviral ... tarama yöntemleri

'High-throughput screening' (HTS) yöntemi

Hedef protein biliniyorsa, kütüphane araştırması yapılır

Tanımlı hedefe karşı birçok biyolojik modülatör (+)

- (1) Örnek hazırlama
- (2) Örnek işleme
- (3) 'Readouts' ve veri elde edilmesi

Genelde 'in silico' 3 boyutlu modeller

Yeni antiviral....tarama yöntemleri

'Diversity screening'

'High-content screening' (HCS).. Daha geniş bakış gerektirir

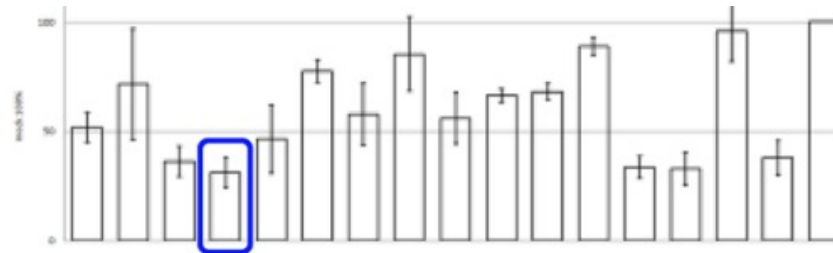
RNAi taraması

siRNA'lar mRNA'ya bağlanır, fonksiyonu bozulur

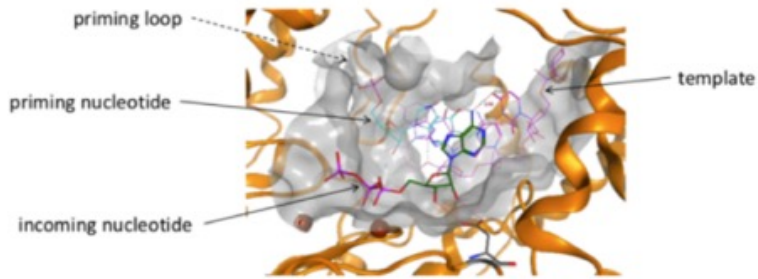
Genome-wide RNAi taramaları.....HIV, influenza virus, West Nile virus, Ebola virus, etc. (Hirsch 2010).

'Genomics, bioinformatics' ve teknoloji yeni biyoaktiflerin identifiye edilmesini sağlayabilir

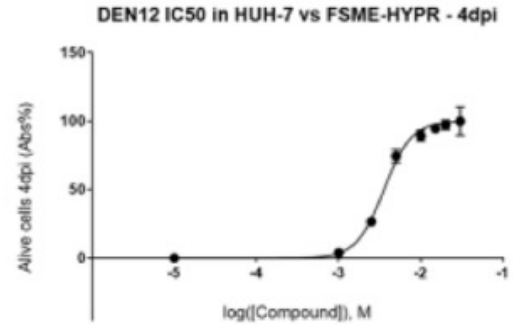
De Clercq E. Antivirals: past, present and future. Biochem Pharmacol. 2013 Mar 15;85(6):727-44. doi: 10.1016/j.bcp.2012.12.011. Epub 2012 Dec 24.



2. Prescreening ($e_{100} > 10$)



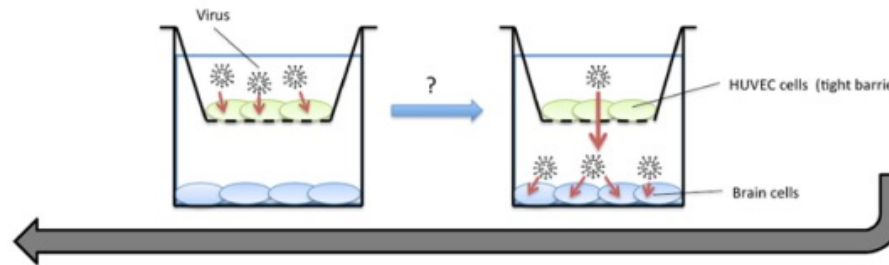
1. In silico preselection ($e_{10^6} > 100$)
e = expected reduction



3. Selective Index ($e_{10} > 1$)
IC50 / CC50 and target validation



5. Animal model (e_1 of 10)
going forward to clinical trials



(4. Functional / barrier model)
predictive for in vivo activity



Yeni antiviral bulma çabası..

Illustration by David Parkins

İlaç 'Repurposing' (Yeniden Konumlandırma)

Genel başarı şansı %30

Örnek: Alzheimer ilaçları...Zika viruse bağlı sinir hasarını arttırmış

Özellikle NMDAR stimüle eden ilaçların olumsuz etki ettiği anlaşılmış

Memantin gibi NMDAR antagonistleri ZKV ilişkili hasarı azalmakta umut... FDA onayı bekliyor

(Sirohi and Kuhn 2017)

Faz I ve II genelde atlanır, ancak doz farklı olabilir, yeniden değerlendirme gerekebilir
Jenerik ilaçlar araştırılır; eğer yeni bir endikasyon bulunursa patent? Masraflı
Self-medikasyon, istismar, ilaç kıtlığı, fahiş fiyat

Peng T. Strategy, Progress, and Challenges of Drug Repurposing for Efficient Antiviral Discovery. Front Pharmacol. 2021 May 4;12:660710.



microorganisms



Article

FDA-Approved Drugs Efavirenz, Tipranavir, and Dasabuvir Inhibit Replication of Multiple Flaviviruses in Vero Cells

Michal Stefanik ^{1,2}, James I. Valdes ^{1,3}, Fortunatus C. Ezebuo ⁴, Jan Haviernik ^{1,5},

Docking deneyleri ve hücre bazlı sistemlerde deneme sonucu 12 ilaç

Efavirenz, tipranavir, and dasabuvir Zika ve Batı Nil virüsü ve tick-borne ensefalit virüsü

Pan-flavivirus inhibitör bulunabilir mi?



Rilpivirin	FDA onayı Ocak 2020	Uzun etkili nanosüspansiyon enjeksiyonu
JNJ-3989 HBV RNA'yı hedefleyen 'small interfering' RNA (siRNA), aylık enjeksiyon	Faz 2b	Kronik HBV olan hastalarda REEF-1 HBsAg azalması hedefleniyor J&J, Arrowhead Firmasına \$250 milyon bedel ödemiş, lisans için

<https://www.investor.jnj.com/pharmaceutical-pipeline-information?tab=novel-therapies>



Baloxavir marboxil, RG6152 Xofluza®	Faz 3 (pediatri)	A-B etkili geniş etkili ve potent bir oral endonükleaz inhibitörü
TLR7 agonist (RG7854) . Oral ilaç, immünmodölatör	Faz 2	Roche Hepatitis B PIRANGA combination platformunda çalışılmakta
RG6346 (DCR-HBVS) sc uygulama		Roche lisans için \$200 milyon Dicerna'ya ödeme yapmış Karaciğer – hedefli siRNA.... İnfekte hepatositler içinde selektif HBV gen ekspresyonunu inhibe ediyor. RNA interferansı yapmakta

<https://www.roche.com/solutions/pipeline/>



Paxlovid ®

FAST TRACK, U.S.; EU

Yüksek riskli popülasyon

F-07304814 SARS-CoV-2 3CL proteaz inhibitör ve ritonavir

(3CL protease inhibitör)

Viral poliproteinleri replikasyon için gerekli yapısal olmayan proteazı ayıran ana proteazı inhibe eder

**FDA → EUA (Acil Kullanım Onayı)
22 Aralık 2021 → Risk faktörü olan hafif-orta COVID-19 tedavisi → 12 yaş üstünde**

EMA → CMA (Erken Kullanım Onayı) → 28 Ocak 2022

Paxlovid ®

Faz 3

Standart riskli popülasyon

Paxlovid ®

Faz 3b

COVID-19 için temas sonrası profilaksi

F-07304814 (3CL protease inhibitör)

Faz 2 -Durdurulmuş

Tedavi

Pfizer

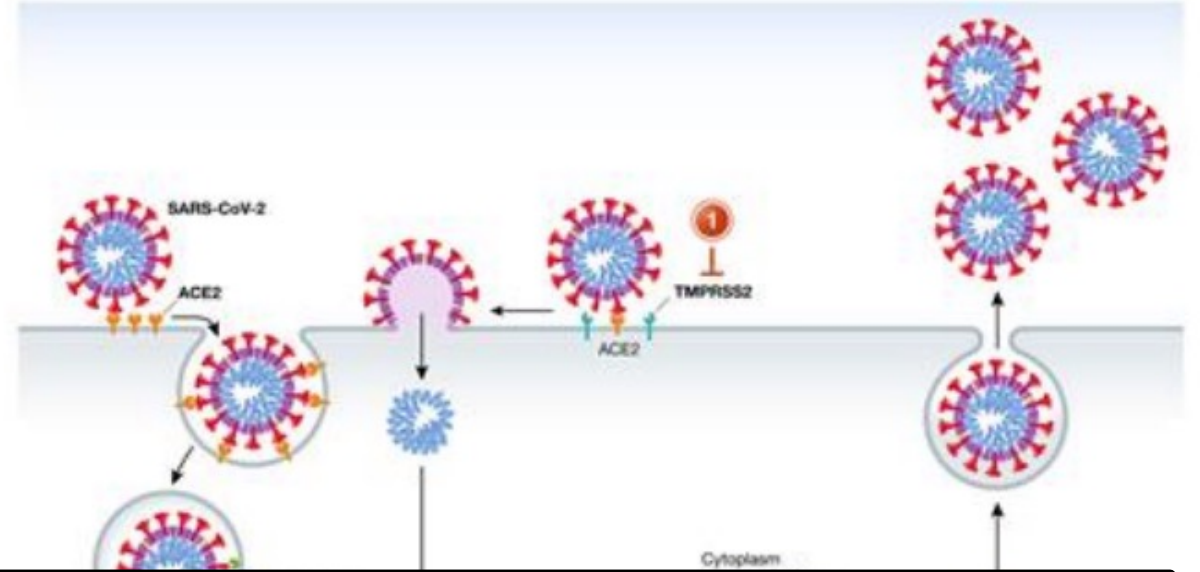
PAXLOVID™

(nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets),
co-packaged for oral use

Each carton contains 30 tablets in 5 blister cards
Each blister card contains 6 tablets:
• 4 nirmatrelvir tablets (150 mg each)
• 2 ritonavir tablets (100 mg each)

Morning Dose - Take all 3 tablets at the same time from the morning dose portion of the blister card (left half, yellow side).
Evening Dose - Take all 3 tablets at the same time from the evening dose portion of the blister card (right half, blue side).

For use under Emergency Use Authorization. Rx only



• Nirmatrelvir + Ritonavir

--- Nirmatrelvir proteaz inhibitörü
(aka Mpro, 3CLpro veya nsp5)

---Ritonavir tek başına etkisiz, nirmatrelvir plazma düzeyini ↑

İlk 5 gün içinde COVID-19 bağlı hospitalizasyon ve ölümleri %88 azaltmış (EPIC-HR klinik çalışması)

İlaç etkileşimler

Orta renal yetmezlikte doz azaltılması

Ağır renal veya karaciğer yetmezliğinde → 'Not recommended'

1- EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov

2- Figure adapted from "A comparative analysis of remdesivir and other repurposed antivirals against SARS-CoV-2", EMBO Mol Med, Volume: 13, Issue: 1, First published: 04 October 2020, DOI: (10.15252/emmm.202013105).



Ekim 27, 2021

<https://www.merck.com/research-and-products/product-pipeline/>

**Molnupiravir (MK-4482) ..
Replikasyonu engelleyen nükleozid
analođu (+)**

(US, EU).. Faz 3 sonrası

Anti-Viral COVID-19
Ağır hastalık için risk faktörü olan
COVID-19'da hafif- orta hastalık için
onay almış.. Hastaların tamamı aşısız
(Move-Out)

İslatravir (MK-8591).. Oral.
Nükleozid inhibitör

Faz 3

HIV-1 enfeksiyonu

MK-8591A (doravirine/islavir)

Faz 3

HIV-1 enfeksiyonu

İslavir+lenacapavir (MK-8591D)

Faz 2

HIV-1 enfeksiyonu

MK-8507/MK-8591B

Faz 2

HIV-1 enfeksiyonu

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

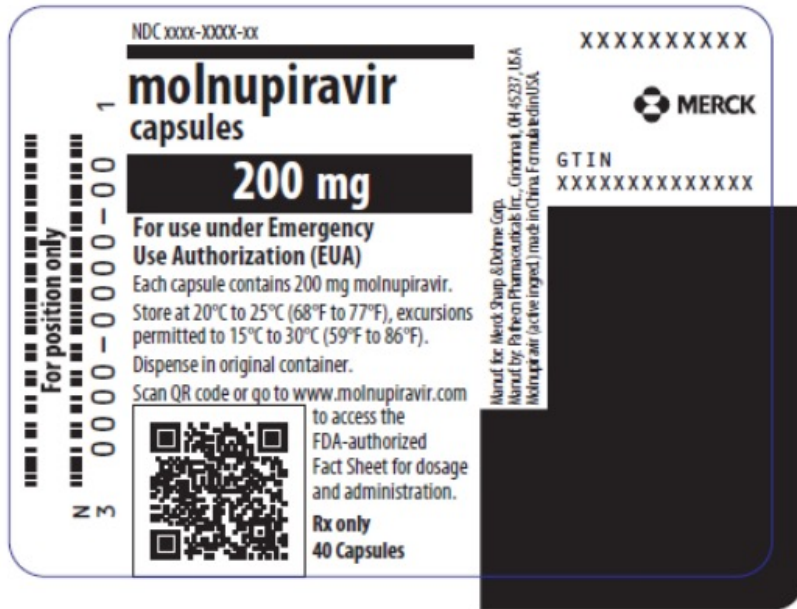
FEBRUARY 10, 2022

VOL. 386 NO. 6

Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients

A. Jayk Bernal, M.M. Gomes da Silva, D.B. Musungaie, E. Kovalchuk, A. Gonzalez, V. Delos Reyes,

Trial P002 (MOVE-OUT): Efficacy Results



	Molnupiravir (N=709) n(%)	Placebo (N=699) n(%)	Adjusted Risk Difference % (95%CI)
All-cause hospitalization \geq 24 hours for acute care or death through Day 29	48 (6.8%)	68 (9.7%)	-3.0 (-5.9%, -0.1%)
All-cause mortality through Day 29	1 (0.1%)	9 (1.3%)	

*The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 762 subjects. At the interim analysis, 7.3% of participants who received molnupiravir were either hospitalized or died through Day 29 (28/385), compared with 14.1% of placebo-treated participants (53/377). The adjusted risk difference was -6.8% with a 95% CI of (-11.3%, -2.4%) and 2-sided p-value = 0.0024.

Adjusted relative risk reduction of molnupiravir compared to placebo for all randomized participants was 30% (95% CI: 1%, 51%).

Analyses are adjusted by the stratification factor of time of COVID-19 symptom onset (\leq 3 days vs. $>$ 3 [4-5] days).

www.fda.gov

9 Şubat 2022



GSK3228836.... Bepirovirsen sc uygulama	Faz II	Hepatitis B HBV antisense Lisans için İonis Firması'na 262 milyon dolar ödemiş	
GSK3923868	Faz I	viral KOAH alevlenme	PI4K beta inhibitor
GSK3640254.. oral	Faz II a ve faz II b 'Proof of concept'	HIV 'maturation' inhibitor	

<https://www.gsk.com/en-gb/research-and-development/our-pipeline/>

OPEN

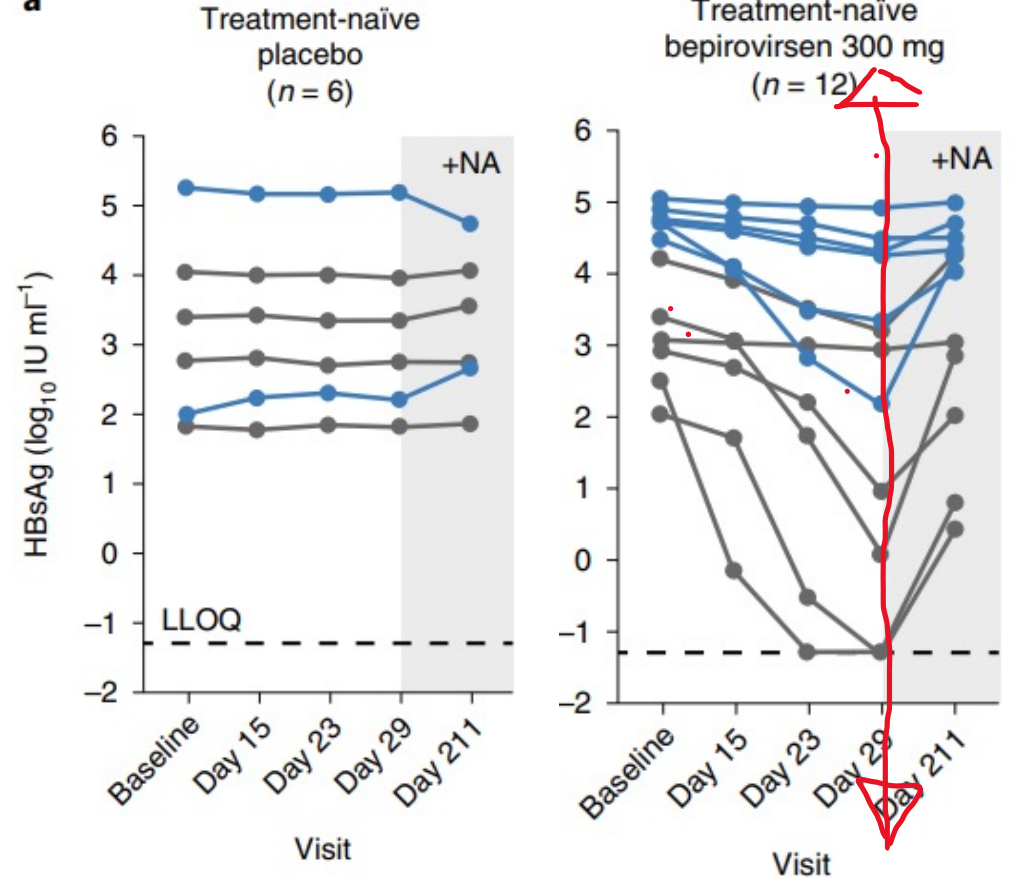
Safety, tolerability and antiviral activity of the antisense oligonucleotide bepirovirsen in patients with chronic hepatitis B: a phase 2 randomized controlled trial

Man-Fung Yuen¹✉, Jeong Heo², Jeong-Won Jang³, Jung-Hwan Yoon⁴, Young-Oh Kweon⁵,



- Bepirovirsen subkutan haftada 2 kez (haftada 2), haftada bir (sonraki iki hafta)..... Antisense oligonukleotid..... bütün HBV mRNA hedefler
- Faz 2 çift kör, randomize, kontrollü çalışma.. Tedavi-naiv veya viral süprese
- Primer (Etkinlik, tolerabilite) ve Sekonder (aktivite)
- 29 günde HBsAg düzeyinde azalma
- 7 merkez, Hong Kong ve Güney Kore, 3:1 kohort
- 31 katılımcı
- Bepirovirsen.. Oldukça güvenli... HBsAg anlamlı azalma

a



GSK3640254 Is a Novel HIV-1 Maturation Inhibitor with an Optimized Virology Profile

Ira Dicker,^a Jerry L. Jeffrey,^b Tricia Protack,^c Zeyu Lin,^c Mark Cockett,^a Yan Chen,^c Sing-Yuen Sit,^c Martin Gartland,^b



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

January 2022 Volume 66 Issue 1 e01876-21

Tıbbi Kimya yaklaşımı ile geliştirilmiş.. HIV-1 tedavisinde yeni bir etki mekanizması... Gag polimorfizmlerini kapsayacak şekilde

- HIV-1 olgunlaşma (maturation) inhibitörleri.. p25'in p24 ve SP1'e ayrılmasını bloke etmekte

Faz 1.....oral GSK'254 tek başına veya tenofovir alafenamide/emtricitabine veya dolutegravir ile kombinasyonu güvenli bulunmuş

Öncülleri etkili ama direnç sorunu ile karşılaşmış

GSK'25410 günlük monoterapi ile 2-log₁₀ viral yükte azalma... Gag polimorfizmleri eksprese eden HIV-1 suşları (klinik izolatlar veya kimerik viruslar) üzerinde potent inhibisyon göstermiş

Bevirimat → Etkili bulunmuş; ancak V3621 ve 369-371 aminoasitler arasında sık diğer Gag polimorfizmlere karşı etkisiz

ViiV Healthcare: Global uzman HIV řirketi

Çoğunluk ortakları: GSK, Pfizer, Shionogi Limited

<u>Cabenuva®</u> Cabotegravir (integraz inhibitörü) ve rilpivirin	(Birlikte paketlenmiş) 21.1.2021.....FDA	HIV tedavisi Uzun etkili Bir aylık oral tedavi sonrası 2 ve 3.ayda im, sonra iki ayda bir doz
Cabenuva ®		HIV PrEP



ABBV-1882 =
ABBV-181 (anti-PD1) ve ABBV-382 (anti-a4b7 mAb) kombinasyonu

Faz 1

HIV için fonksiyonel kür

<https://www.abbvie.com/our-science/pipeline/ABBV-1882.html>



Ensovibep.. Protein temelli RBD blokeri.. Tek doz iv

Ensovibep şu ana kadar en potent ilaç.. Mikrobik fermentasyon ile elde edilmekte...

Aynı anda üç farklı bölgeyi hedefler.. Multi DARPin

Geniş etkinlik-varyant ve ilaç direncine karşı direnç

Faz 2

EMPATHY

COVID-19

Acil başvurusu, Hospitalizasyon, ve ölüm riskini %78 daha düşük bulunmuş

Aşıdan bağımsız olarak

Novartis 163 milyon dolar vermiş.. Lisans için Molecular Partners firmasına ödeme..

<https://www.novartis.com/research-development/novartis-pipeline>

Oral CoV ön-ilaç (GS-5245)	Faz 1	COVID-19	1 Şubat 2022
Lenakapavir capsid inhibitor (GS-6207).. Oral ilaç	Tamamlanmış	Yoğun tedavi deneyimli HIV enfeksiyonu olan kişilerde uzun tedavi	
Lenakapavir capsid inhibitor (GS-6207)	Faz 3	HIV PrEP ..	
Lenakapavir capsid inhibitor (GS-6207)	Faz 2	Virolojik baskılanması olan HIV'li hastalarda uzun etkili tedavi	
Lenakapavir/islatravir oral	Faz 2	Virolojik baskılanması olan HIV'li hastalarda uzun etkili tedavi	Gilead ve Merck anlaşma bekleniyor, geçici olarak durdurulmuş





<https://www.gilead.com/science-and-medicine/pipeline>

Vesatolimod TLR-7 agonist (GS-9620).. 14 günlük tablet	Faz 2	HIV kür
Long acting bictegravir (GS-9883)	Faz 1	Uzun etkili HIV tedavisi
Hepcludex® (Bulevirtide) Sc uygulama	Dosya hazır	HDV.. Kompanse sirozu olan HDV infeksiyonu Temmuz 2020'de CMA... EMA
Selgantolimod TLR-8 agonist (GS-9688)	Faz 2	HBV kür



DEPARTMENT OF THE ARMY FIELD MANUAL
DEPARTMENT OF THE NAVY PUBLICATION
DEPARTMENT OF THE AIR FORCE JOINT MANUAL

FM 8-9
NAVMED-P-5059
AFJMAN 44-151

NATO HANDBOOK ON THE MEDICAL ASPECTS OF NBC DEFENSIVE OPERATIONS A Med P-6(B)

PART I- NUCLEAR
PART II- BIOLOGICAL
PART III- CHEMICAL

DISTRIBUTION RESTRICTION: Distribution authorized to U.S. Government agencies only to protect technical or operational information from automatic dissemination under the International Exchange Program or by other means. This determination was made on 12 July 2001. Other request for this document will be referred to Commander, United States Army John F. Kennedy Special Warfare Center and School, ATTN: AOJK-DT-JAA, Fort Bragg, North Carolina 28310-5000.

DISTRIBUTION NOTICE: Destroy by any method that will prevent disclosure of contents or reconstruction of the document.

DEPARTMENTS OF THE ARMY, THE NAVY, AND THE AIR FORCE
FEBRUARY 1996





- Variola virus (smallpox virus). Rusya ve ABD’de resmi olarak saklanıyor
- Brincidofovir (CMX001), cidofovir ön ilacı, küçük hayvanlarda etkinlik (+). FDA onayı bekliyor
- Tecovirimat (ST246, TPOXX®).. 2018’de FDA onayı. İnsan dışı primatlarda çiçek tedavisi (+) ve ayrıca OPV maruz kalan insanlarda tedavi..
Irak Savaşı’ndan kalma korku ile geliştirilmiş.. Kinaz inhibitörü imatinib (Glivec®) ayrıca etki (+)
- TPOXX® ABD’de stoklanmış

Bugert JJ. Antivirals in medical biodefense.

Virus Genes. 2020 Apr;56(2):150-167.

Compound name	Virus/Target	Paper/ Author-Date	Regulatory Approval/ Dev. Stage
Poxviridae - VariolaV, other OPV (Baltimore Group I dsDNA) - section 3.1			
Tecovirimat (ST246, TPOXX)	OPV/ F13L - egress	Mucker 2013	FDA-appr. Orthopoxvirus
Cidofovir	OPV/ Pol	De Clerc 2002	FDA-appr. CMV Compassionate Use
Brincidofovir	OPV/ Pol	Parker 2008	IND
Alphaviridae – CHIKV, EEEV, VEEV (Baltimore Group IV ss+RNA) - section 3.3			
Ribavirin	CHIKV/ Pol, GTP depletion, mutagenic	Abdelnabi 2015	FDA-appr. HCV; RSV in vivo
Sofosbuvir	CHIKV/ Pol	Ferreira 2019	FDA-appr. HCV in vitro
Favipiravir (T705)	CHIKV/ Pol	Abdelnabi 2017	appr. in Japan - Influenza in vivo
Bunyaviridae – CCHFV, RVFV, other PhleboV (Baltimore Group V ss-RNA) - section 3.5			
Ribavirin	CCHFV/ Pol, GTP depletion, mutagenic	van Eeden 1985	FDA- appr. HCV; RSV Compassionate use CCHF
Favipiravir (T705)	PhleboV, CCHFV/ Pol	Gowen 2010 Hawman 2018	appr. in Japan - Influenza in vivo

Bugert JJ. Antivirals in medical biodefense.
Virus Genes. 2020 Apr;56(2):150-167.

Filoviridae - EBOV, MARV (Baltimore Group V ss-RNA) - section 3.2			
Remdesivir (GS-5734)	EBOV/ Pol	Warren 2016	IND in vitro Phase II clinical 2019
Favipiravir (T705)	EBOV/ Pol	Bixler 2018a	appr. in Japan - Influenza in vivo

Flaviviridae – TBEV, DENV, YFV + (Baltimore Group IV ss-RNA) section 3.6			
Ribavirin	YFV +/ Pol, GTP depletion, mutagenic	Malinoski 1990	FDA-appr. HCV; RSV Compassionate use YF
Sofosbuvir	ZikaV, YFV +/ Pol	Bullard- Feibelman 2017 De Freitas 2019	FDA-appr. HCV in vivo

Paramyxoviridae – MeaslesV, NipahV + (Baltimore Group V ss-RNA) - section 3.8			
Ribavirin	MeaslesV +/ Pol, GTP depletion, mutagenic	Jeulin 2009	FDA-appr. HCV; RSV in vivo
ERDRP-0519	MeaslesV/ Pol	Krumm 2014	in vivo
Favipiravir (T705)	NipahV/ Pol	Dawes 2018	appr. in Japan - Influenza in vivo

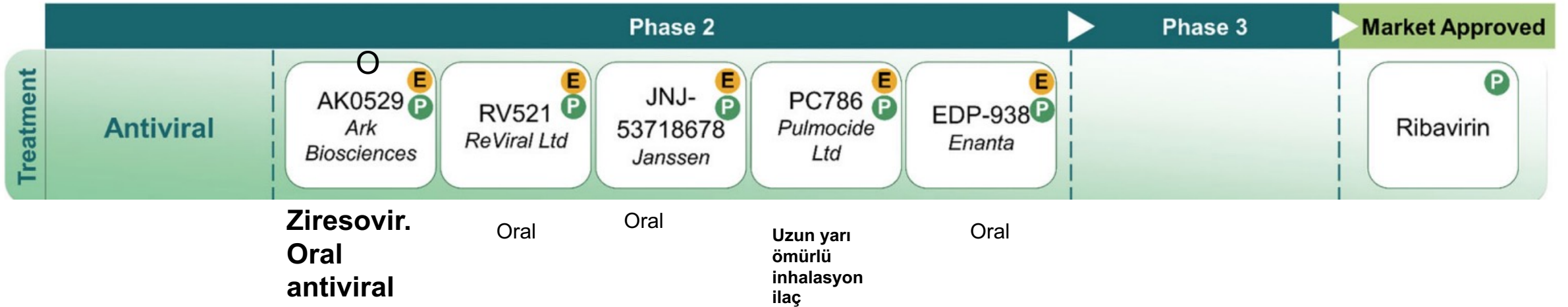
Bugert JJ. Antivirals in medical biodefense.
Virus Genes. 2020 Apr;56(2):150-167.

The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment

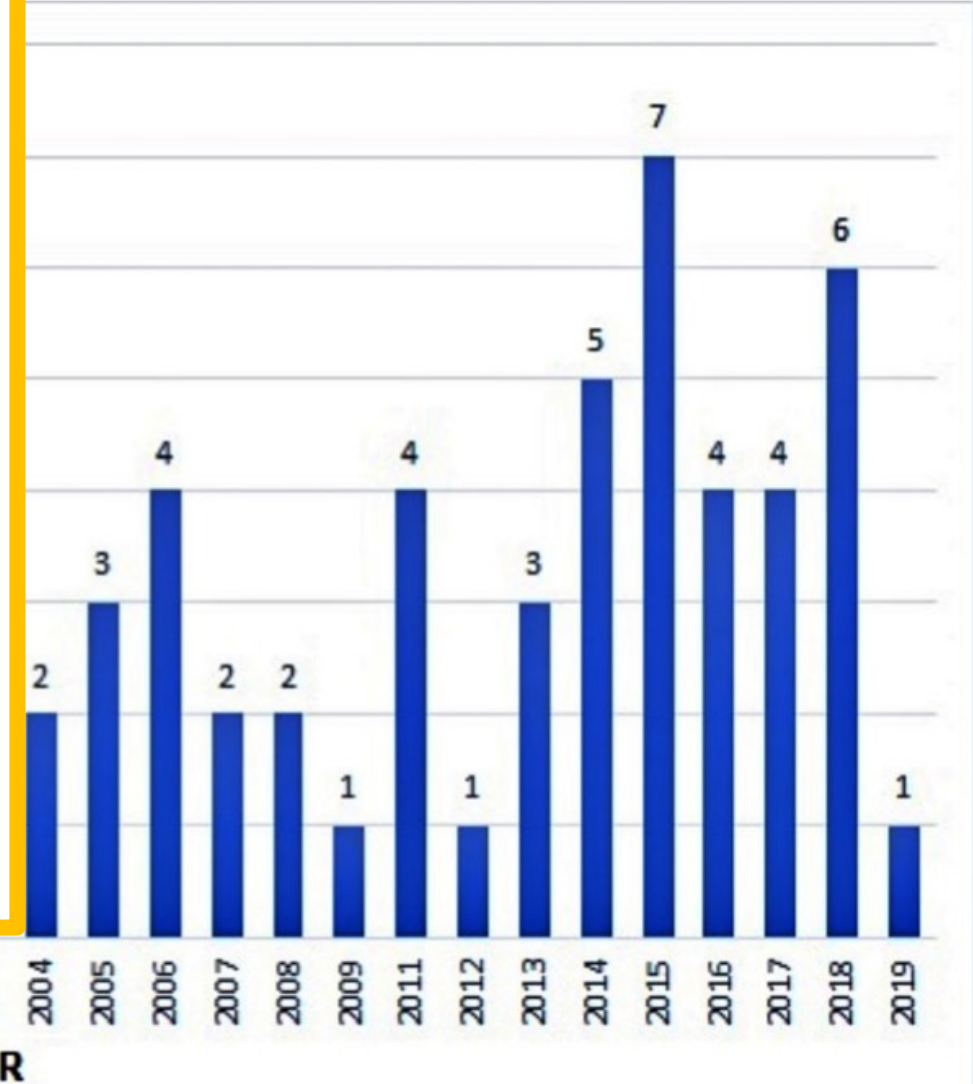
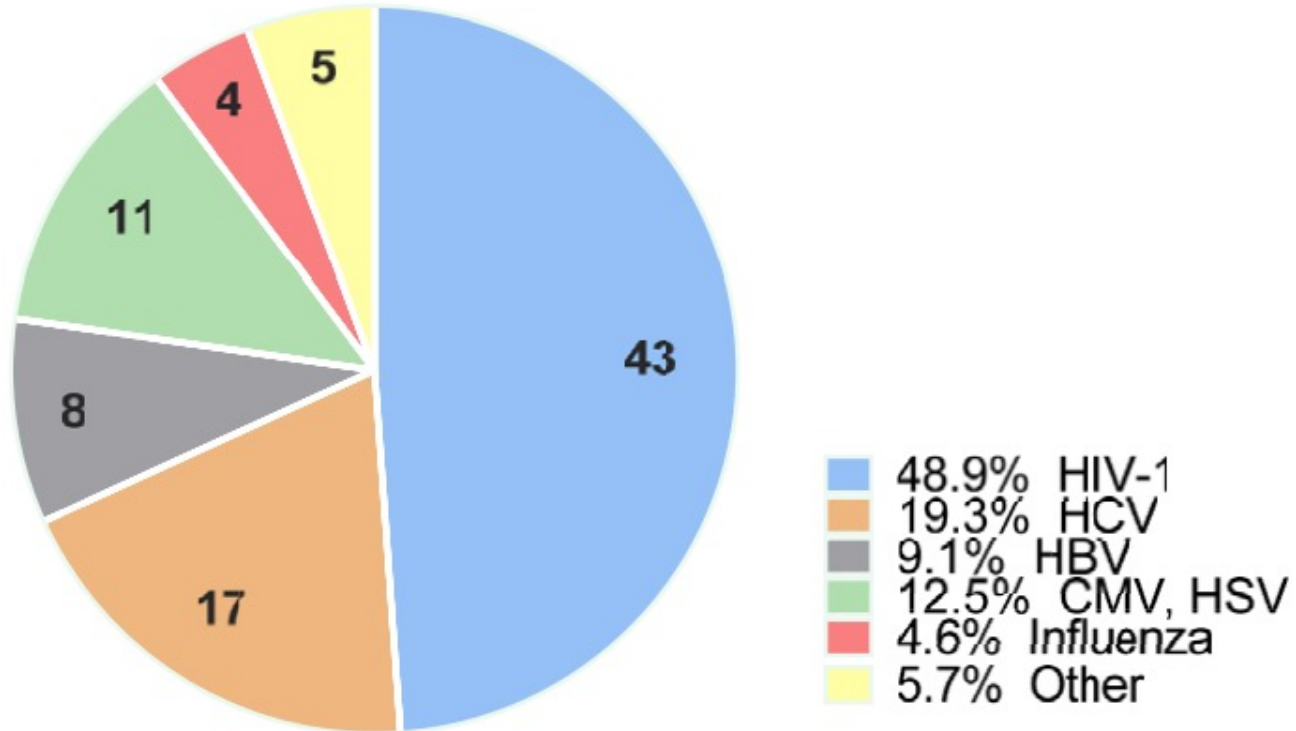
Joseph B. Domachowske · Evan J. Anderson · Mitchell Goldstein

Infect Dis Ther (2021) 10:S47–S60

S51



Endikasyona göre onay 1987-2017



Chaudhuri S et al. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987-2017 and beyond. *Antiviral Res.* 2018 Jul;155:76-88

2020'de EMA ve/veya FDA onayı alan antiviraller

Xofluza®	Baloksavir		EMA
Vocabria®	Cabotegravir		EMA
Rukobia®	Fostemsavir (HIV)		EMA
Rekambys®	Rilpirin		EMA
Hepcludex®	Bulevirtid		EMA
<u>Veklury®</u>	Remdesivir		EMA
<u>Veklury®</u> Viral RNA polimerazı inhibe eden bir nükleotid ön ilaç	Remdesivir	22.10.2020	FDA
<u>Inmazed®</u> Ebola tedavisi	atoltivimab, maftivimab ve odesivimab-ebgn	14.10.2020	FDA
<u>Rukobia®</u> HIV tedavisi	Fostemsavir	2.7.2020	FDA

- 1- <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>
- 2- https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2020_en.pdf

2021'de EMA ve/veya FDA onayı alan antiviraller

Tecovirimat SIGA			EMA
Cabenuva® HIV tedavisi	Cabotegravir ve rilpivirin (Birlikte paketlenmiş)	21.1.2021	FDA
Livtency® Transplant sonrası CMV enfeksiyonu/hastalığı Mevcut tedaviye dirençli	Maribavir	23.11.2021	FDA

1-<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>

2- https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2021_en.pdf

Review article

Development of nanoparticle-delivery systems for antiviral agents: A review

Rana Delshadi^{a,1}, Akbar Bahrami^{b,1}, David Julian McClements^{c,*}, Matthew D. Moor

-- Mevcut antivirallerin muzdarip olduğu alanlar: düşük çözünürlük, düşük geçirgenlik kötü biyoyararlanımı istenmeyen etkiler, antiviral direnç. Etkinliğini artırmak önemli

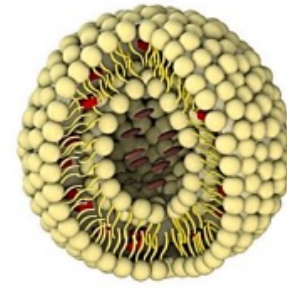
-- Miçeller, mikro ve nano- emülsiyon, nanolipozom, biyopolimer, nanojeller

-- Çoğu araştırmacı bu konuya önem vermiyor

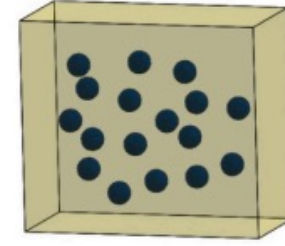
-- Antivirallerin her bir mazleme ile davranışı karşılaştırılmalı !

Top-down: Sonikatör, homojenizasyon vb.
Büyük kütleyi küçüğe ayırmak

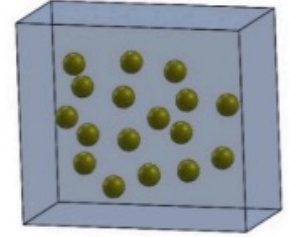
Step-up: Kristalizasyon, spontan emülsifikasyon vb



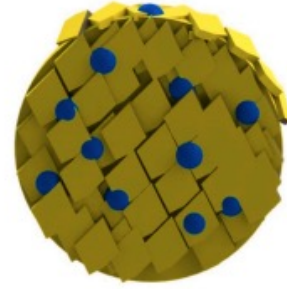
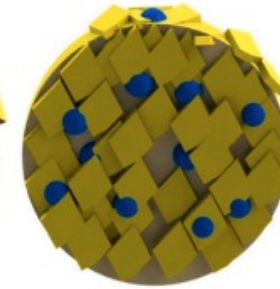
Nano-liposome



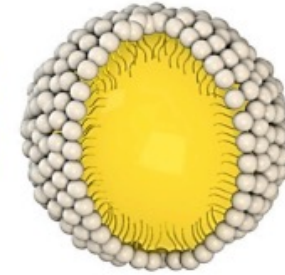
W/O emulsion



O/W emulsion

SLN
Solid nanoparticüller

LNC



Lipid micelle



Nanofiber



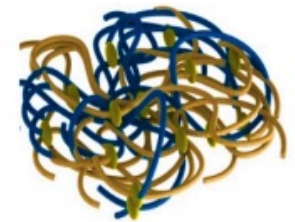
Chitosan nanoparticle



CD



Hybrid nanoparticle



Nanohydrogel

Fig. 3. Different nanoparticle-delivery systems of antivirals.

34th International Conference on Antiviral Research (ICAR)



Hosted by the International Society for Antiviral Research (ISAR)

ICAR2021

---- β -siklodekstrin bazlı nanopartiküller ile Dolutegravir sodyum, BOS geçişi hızlandırılmış. Sıçanlarda intranazal NP ler ile yüksek beyin ilaç transport yüzdesi (83.47%) elde edilmiş

---- Tiyole kitosan nanofibriller ile tenofovir vajinal uygulama (+) 40-60 kat daha fazla yapışan ortam

https://www.isar-icar.com/resources/Documents/ICAR2021/ICAR2021%20Program_Abstracts%20Book%20WEBFINAL.pdf

Ian Bejster et al.

Swellable Hydrogel Microneedles Backed by a Drug Reservoir Patch for Treatment and Prevention of the Flu

Zanamivir yüksek direnç profili vardır ancak sadece oral toz inhale uygulama (+)

Transdermal uygulama

TSR-066 2-part system.. ZAN ve hidrojel mikroigne

Sıçanlarda... 1 cm² yama ile

NPP-669: Elke Lipka et al.

A Novel Broad-Spectrum Antiviral Therapeutic with Excellent Cellular Uptake, Antiviral Potency, Oral Bioavailability, Preclinical Efficacy, and a Promising Safety Margin

Mükemmel çözünürlük, stabil ürün, artmış hücre geçirgenliği, hızlı hücre içi aktif dönüşüm gösteren **bir seri oral sidofovir analogu** geliştirmişler

İn vitro etkinlik (+)

Review

Immunity and Viral Infections: Modulating Antiviral Response via CRISPR–Cas Systems

Sergey Brezgin ^{1,2,3,†}, Anastasiya Kostyusheva ^{1,†}, Ekaterina Bayurova ⁴, Elena Volchkova ⁵,

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)

- CRISPR... bakterilerin fajlara karşı geliştirdiği moleküler sistemlerden geliştirildi
- CRISPR-Cas9 viral genomu veya konak genomuna ulaşır

CRISPR–Cas sistemi – Bekleyen Sorunlar

- 1- Hedef gözetmeyen yapısı... Cas varyantları üzerinde çalışılmakta
- 2- Cas proteinleri mikroorganizmalardan elde edilmekte; çok immünojen, hemen hedef olmaktadır, İmmünolojik açıdan sessiz olmaları sağlanmalı, patojen olmayan organizmalardan elde edilebilir
- 3- Vücutta uygulanma yolu