

Boj proti koronavirusu: ključna vloga ciklodekstrinov pri zdravljenju in preventivi

Wen Chin Foo*, Tao Peng, Keat Theng Chow, Yogesh Kumar Mishra, Lena Stinsa

Ozadje

Nov sev koronavirusa (2019-nCoV) se je začel pojavljati konec decembra 2019 v Wuhanu, glavnem mestu province Hubei v osrednji Kitajski, ki ima 11 milijonov prebivalcev. Svetovna zdravstvena organizacija je bolezen, podobno pljučnici, ki se je od prvega pojava konec decembra 2019 hitro širila, razglasila za »izredno nevarnost za javno zdravje«. Od 10. februarja 2020 je virus na Kitajskem okužil več kot 40.000 ljudi, v drugih državah več kot 300 ljudi, umrlo pa je več kot 900 ljudi.

Po podatkih ameriškega Centra za nadzor nad nalezljivimi boleznimi CDC naj bi se »virus z osebe na osebo širil predvsem z dihalnimi kapljicami, ki nastanejo pri kašljanju ali kihanju okužene osebe, podobno kot se širijo gripa in drugi respiratorni patogeni. Te kapljice lahko pristanejo v ustih ali nosu ljudi, ki so v bližini, ali pa se vdihnejo v pljuča.« Na molekularni ravni analiza zaporedja in velika podobnost zaporedja 2019-nCoV z zaporedjem SARS-CoV kaže, da je angiotenzin pretvarjajoči encim 2 (ACE2) receptor za vstop v človeške celice.¹

Družba Roquette je zavezana k pomoči bolnikom v stiski. Roquette ima bogate izkušnje in dolgo zgodovino dobave hidroksipropil beta-ciklodekstrinov KLEPTOSE® (HPβCD) kot funkcionalne pomožne snovi in posebne aktivne farmacevtske sestavine (API). Regulatorni organi EU, ZDA in Kitajske so ga odobrili za peroralno in parenteralno uporabo pri ljudeh. V tem kratkem sporočilu bomo pregledali strategije zdravljenja in potencialno vlogo ciklodekstrinov v boju proti bolezni kot pomožna snov, pomožno sredstvo in potencialno API.

Strategije zdravljenja

Več protivirusnih zdravil, namenjenih na primer eboli in virusu HIV, je bilo ponovno uporabljenih in so pri bolnikih pokazala obetavne rezultate, vendar ni odobrenega specifičnega zdravljenja za 2019-nCoV. Okuženi bolniki se zdravijo za lajšanje značilnih simptomov. Kriza zahteva razvoj novih zdravil za reševanje življenj. Znanstveniki, zdravniki in vlade po vsem svetu usmerjajo vsa svoja prizadevanja v pospešitev kliničnega razvoja in izvajanja zdravljenja z zdravili za 2019-nCoV za reševanje življenj.

Protivirusna zdravila

Kombinacije protivirusnih zdravil so bile ponovno uporabljene za zdravljenje 2019-nCoV in so pokazale pozitivne rezultate. Vendar lahko razvoj protivirusnih zdravil ovirajo določeni izzivi pri izdelavi formulacije, predvsem slaba vodna topnost aktivne spojine.² Ustrezna topnost zdravila je nujna za zagotavljanje biološke uporabnosti in posledično učinkovitosti peroralnih protivirusnih zdravil. Pri parenteralnem zdravljenju, ki pri kritično bolnih bolnikih omogoča hiter začetek zdravljenja, je topnost zdravila še pomembnejša, saj morajo biti intravenske raztopine brez delcev in puferirane na fiziološki pH.

Tabele 1 prikazuje protivirusna zdravila, ki se trenutno preskušajo ali razvijajo za zdravljenje 2019-nCoV. Ciklodekstrinski sistemi za dostavo zdravil lahko učinkovito premagajo izzive pri izdelavi formulacije protivirusnega zdravila, saj zagotavljajo boljšo topnost in biološko uporabnost. HPβCD je naveden na seznamu neaktivnih farmacevtskih sestavin ameriške Uprave za hrano in zdravila FDA in je odobren za uporabo v peroralnih in parenteralnih oblikah zaradi visoke vodne topnosti in odličnega varnostnega profila tudi pri razmeroma velikih odmerkih.³

API	Regulativni status	Izziv pri izdelavi formulacije	Predlagani ciklodekstrini
Remdesivir	Sočutna uporaba/klinična preskušanja	Omejena topnost	SBE-CD4
Lopinavir + ritonavir*	Odobreno zdravilo proti HIV	Omejena topnost	HPβCD5
Oseltamivir*	Odobreno zdravilo proti gripi	Grenak okus	βCD6

*Na voljo kot komercialni izdelek

Tabela 1. Trenutna protivirusna zdravila, preizkušena ali v razvoju za zdravljenje 2019-nCoV, in predlagani ciklodekstrini za izboljšanje formulacije

Cepiva

Podjetja in institucije pospešeno izvajajo ukrepe za razvoj cepiv proti okužbi z 2019-nCoV, saj trenutno ni odobrenih cepiv. Od objave genetskega zaporedja 2019-nCoV v začetku januarja 2020 znanstveniki delajo brez predaha, da bi izdelali stabilne različice cepiv, ki večinoma temeljijo na tehnologijah neživih cepiv iz očiščenih mikroorganizmov in cepiva mRNA. Podjetja, med katerimi so Johnson & Johnson,⁷ Clover Pharmaceuticals⁸ in Novavax⁹, razvijajo cepiva iz očiščenih mikroorganizmov. Druga podjetja, kot sta Moderna in CureVac, razvijajo cepiva na osnovi informacijske RNA.^{10, 11}

Neživi antigeni cepiv, zlasti cepiva iz očiščenih mikroorganizmov, so slabo imunogeni in za spodbujanje imunosti potrebujejo dodatne adjuvantne sestavine. Iskanje adjuvansa, ki bi spodbudil učinkovit, dolgotrajen in varen imunski odziv, predstavlja izziv. HP β CD kot adjuvans inducira odziv celic T pomagalk tipa 2 (Th2), poveča titre za antigen (cepivo) specifičnih protiteles in vzdržuje daljši imunski odziv. Poleg tega HP β CD za razliko od običajno uporabljenih adjuvansov v cepivih za ljudi, kot je aluminijeva sol, povzroča majhno tvorbo imunoglobulina E (IgE), kar je dejavnik tveganja, ki vpliva na alergeni potencial cepiv.^{12,13} HP β CD lahko deluje kot varen in učinkovit adjuvans pri razvoju uspešnih cepiv za preprečevanje 2019-nCoV. Družba Daiichi Sankyo na Japonskem izvaja klinično preskušanje 1. faze za svoje deljeno cepivo proti gripi z adjuvansom HP β CD.¹⁴

Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa so lahko posebej usmerjena proti virusu in imajo dolgoročne učinke. Glede na uspešno zdravljenje drugih bolezni je nekaj podjetij, kot so Regeneron (protitelesa MERS-CoV),¹⁵ Wuxi Biologics (nov razvoj),¹⁶ CytoDyn (Ieronlimab),¹⁷ in Vir Biotechnology (protitelesa CoV),¹⁸ takoj sprejelo ukrepe za pospešitev razvoja nevtralizacijskih protiteles. Beljakovine so po naravi nestabilne, zato je izbira ustreznih pomožnih snovi za končno formulacijo ključnega pomena za ohranitev stabilnosti protiteles med skladiščenjem in dostavo. Številne študije primerov kažejo, da lahko HP β CD zaščiti beljakovine pred agregacijo v različnih stresnih pogojih.^{19,20} Poleg tega potrjen varnostni profil v odobrenih parenteralnih zdravilih z majhnimi molekulami in stabilnost samega HP β CD kažeta, da gre za vsestransko pomožno snov pri razvoju formulacij protiteles.

Modificiran ciklodekstrin z virucidnim delovanjem

Modificirani beta-ciklodekstrin lahko ima protivirusno delovanje. Za posnemanje heparinskih sulfatov – so protivirusno sredstvo širokega spektra, vendar neučinkoviti, ko se razredčijo – se na primer β -ciklodekstrin modificira z merkaptoundekansko sulfonsko kislino. Nove funkcionalne molekule imajo širok spekter delovanja, so biokompatibilne in virucidne pri mikromolarnih koncentracijah in vitro in vivo (mišji model) proti številnim virusom.²¹ Zaradi varnosti, biokompatibilnosti in edinstvene strukture se lahko ciklodekstrini modificirajo, da zagotovijo netoksično virucidno delovanje.

Ciklodekstrini za omejevanje okužb

Okužba z ovojnicami virusov, vključno s koronavirusom in virusom gripe, poteka z vezavo virusa na celične receptorje in zlitem virusne ovojnice z membrano gostiteljske celice. Dokazi kažejo, da je holesterol, prisoten v mikrodomenah v virusni ovojnici in celični membrani, potreben za uspešen vstop virusov z ovojnico v gostiteljsko celico.

Ciklodekstrini lahko iz virusnih delcev odvzamejo holesterol in s tem povzročijo motnje lipidnih splavov ter posledično strukturno deformacijo virusne ovojnice.²² Ciklodekstrini lahko tudi izčrpajo holesterol iz membran gostiteljskih celic, zaradi česar so te manj dovzetne za virusno okužbo. Dokazano je bilo na primer, da metilirani beta-ciklodekstrin (M β CD) z izčrpanjem holesterola zmanjša nalezljivost koronavirusov in virusov influence A.^{23,24} To lastnost ciklodekstrinov je mogoče izkoristiti za razvoj raztopin za razkuževanje kože. Poleg tega je mogoče razviti preventivna pršila za nos in grlo, da se prepreči prenos virusov po dihalni poti. Prednost ciklodekstrinskih pripravkov je njihova biokompatibilnost s kožo in sluznicami.

Zaključek

Virus 2019-nCoV se hitro širi po vsem svetu, zato nujno potrebujemo učinkovito zdravljenje. Podjetja pospešeno razvijajo zdravila za boj proti okužbi z virusom 2019-nCoV, kljub temu pa je razvoj formulacije za vsako kandidatno zdravilo kritičen in zahteven. HP β CD lahko učinkovito deluje kot varna pomožna snov, ki omogoča povečanje topnosti protivirusnih zdravil, izboljšanje stabilnosti terapevtskih monoklonskih protiteles in kot adjuvans za cepiva. Ciklodekstrini se lahko po strukturni modifikaciji potencialno uporabljajo za preprečevanje okužb ali kot virucidna sredstva.

Za več informacij o tem, kako lahko podjetje Roquette deli svoje strokovno znanje o HP β CD z vašo specifično formulacijo, se obrnite na WEN-CHIN.FOO@roquette.com.

Viri in literatura

1. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *Journal of Virology*, Jan 2020, JVI.00127-20; DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
2. Antiviral drugs: from basic discovery through clinical trials. John Wiley & Sons, 2011.
3. Cyclodextrins used as excipients (EMA/CHMP/495747/2013). European Medicines Agency, 2017.
4. Gilead uses SBECD-enabled remdesivir (GS-5734) for treating the first case of the 2019 novel coronavirus in the United States. *Cyclodextrin News*, 2020.
5. Complexation approach for fixed dose tablet formulation of lopinavir and ritonavir: an anomalous relationship between stability constant, dissolution rate and saturation solubility. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2012, 73: 75-85.
6. Novel inclusion complexes of Oseltamivir Phosphate with beta cyclodextrin: Physico-chemical characterization. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2010, 2: 583-589.
7. Johnson & Johnson's response to the 2019-nCoV crisis. <https://www.jnj.com/coronavirus>
8. Clover successfully produced 2019-nCoV subunit vaccine candidate and detected cross-reacting antibodies from sera of multiple infected patients.
<http://www.cloverbiopharma.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=11&id=41>
9. NovaVax working very hard on coronavirus vaccine, R&D president says. <https://www.bloomberg.com/news/videos/2020-01-30/novavax-working-very-hard-on-coronavirusvaccine-r-d-president-says-video>
10. Moderna president hopes to develop coronavirus vaccine in record setting time. <https://www.bloomberg.com/news/videos/2020-01-29/moderna-president-hopes-to-developcoronavirus-vaccine-in-record-setting-time-video>
11. CureVac bids to develop first mRNA Coronavirus Vaccine. <https://www.labiotech.eu/medical/curevaccoronavirus-outbreak-cepi/>
12. Intranasal HP(3CD-adjuvanted influenza vaccine protects against sub-heterologous virus infection, *Vaccine*, 2016, 34: 3191-3198.
13. HP(3CD spikes local inflammation that induces Th2 cell and T follicular helper cell responses to the coadministered antigen. *The Journal of Immunology*, 2015, 194: 2673-2682.
14. A phase 1 study of HP(3CD-adjuvanted influenza split vaccine. Available online: https://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=UMIN000028530 (accessed on 10 Feb 2020)
15. Regeneron announces expanded collaboration with HHS to develop antibody treatments for new coronavirus. <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneronannounces-expanded-collaboration-hhs-develop-antibody>
16. WuXi Biologics enables development of multiple neutralizing antibodies for novel coronavirus. <https://www.pharmaadvancement.com/manufacturing/wuxi-biologics-enables-development-ofmultiple-neutralizing-antibodies-for-novel-coronavirus/>
17. Leronlimab under evaluation for potential treatment of coronavirus.
<https://www.cytodyn.com/newsroom/press-releases/detail/379/leronlimab-under-evaluation-forpotential-treatment-of>
18. Vir biotechnology CEO on finding a coronavirus antibody.
<https://www.bloomberg.com/news/videos/2020-01-29/vir-biotechnology-ceo-confidentcoronavirus-vaccine-will-be-found-video>
19. Inhibition of agitation-induced aggregation of an IgG-antibody by hydroxypropyl-(3-cyclodextrin. *Journal of Pharmaceutical Science*, 2010, 99: 1193-1206.
20. Effects of hydrophilic cyclodextrins on aggregation of recombinant human growth hormone. *Pharmaceutical Research*, 2004, 21: 2369-2376.
21. Modified cyclodextrins as broad-spectrum antivirals. *Science Advances*, 2020, 6: eaax9318.
22. Lipid raft disruption by cholesterol depletion enhances influenza A virus budding from MDCK cells. *Journal of Virology*, 2007, 81: 12169-12178.
23. Role of the lipid rafts in the life cycle of canine coronavirus. *Journal of General Virology*, 2015, 96: 331-337.
24. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 369: 344-349.

Vsi avtorji tega dokumenta so zaposleni v družbi Roquette.