



## COVID-19 VE İLAÇLARI

### BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ KİMYA BÖLÜMÜ

MÜJGE ÖZTÜRK



#### COVID-19 NEDİR?

Yeni Koronavirüs (COVID-19), ilk olarak Çin'in Wuhan Eyaleti'nde Aralık ayının sonlarında solunum yolu belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanan bir virüsdür.

Salgın başlangıçta bu bölgedeki deniz ürünleri ve hayvan pazarında bulunanlarda tespit edilmiştir. Daha sonra insandan insana bulaşarak Wuhan başta olmak üzere Hubei eyaletindeki diğer şehirlere ve Çin Halk Cumhuriyeti'nin diğer eyaletlerine ve diğer dünya ülkelerine yayılmıştır. Koronavirüsler, hayvanlarda veya insanlarda hastalığa neden olabilecek büyük bir virüs ailesidir.

#### COVID-19 NASIL BULAŞIR?

Hasta bireylerin öksürmeleri aksırmaları ile ortama saçılan damlacıkların solunması ile bulaşır. Hastaların solunum parçacıkları ile kirlenmiş yüzeylere dokunulduktan sonra ellerin yıkanmadan yüz, göz, burun veya ağıza götürülmesi ile de virüs alınabilir. Kirli ellerle göz, burun veya ağıza temas etme risklidir.

Oldukça hızlı bir yayılıma potansiyeline sahip yeni koronavirüs ile mücadelede korunma oldukça önem taşımaktadır. COVID-19'dan bireysel anlamda korunmak için Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan tüm bilgilendirmelere, özellikle "Yeni Koronavirüs Riskine Karşı 14 Kural" bildirisinde yer alan hususlara uyulması gerekmektedir.

## YENİ KORONAVİRÜS RİSKİNE KARŞI #14 KURAL

Ellerinizi sık sık su ve sabun ile en az 20 saniye boyunca ovarak yıkayın.	Öksürme veya hapırma sırasında ağız ve burunuzu tek kullanımlık mendille kapatın, mendil yoksa dirseğin iç kısmını kullanın.	Ellerinizi gösterinize, ağrınıza ve burnunuza dokunmayın.
Soğuk algınlığı belirtileri gösteren kişilerle aranızda en az 3-4 adım mesafe koyun.	Yurt dışı seyahatlerinizi iptal edin ya da erteleyin.	Yurt dışından dönüştükten sonra ilk 14 gün evinizde geçirin.
Bulduğunuz ortamın sık sık havalandırın.	Kapı kolları, armatürler, lavabolar gibi sık dokunulmuş yüzeyleri su ve deterjanla her gün temizleyin.	Hiçbir kişisel eşyanızı (havlu gibi gündelik eşyaları) ortak kullanmayın.
Kuyafelerinizi 60-90°C'de normal deterjanla yıkayın.	Tokalaşma, sarılma gibi yakın temaslardan kaçının.	Bol sıvı tüketin, dengeli beslenin, uyku düzeninize dikkat edin.
Ateş, öksürük, nefes darlığı gibi şikayetleriniz varsa, maske takarak bir sağlık kuruluşuna başvurun.	Soğuk algınlığı belirtileriniz varsa yapışık ve kronik hastalılarla temas etmeyin, maske takmadan dışarı çıkmayın.	Dr. FAHRETTİN KOCA T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

#### ANTİVİRAL İLAÇLAR

##### LOPINAVİR 200 mg /RİTONAVİR 50 mg TABLET

HIV AIDS tedavisi ve profilaksisinde kullanılan Lopnavir/ritonavir ilaç kombinasyonu oral yolla alınmaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 erişkin ve çocuk hasta tedavi rehberinde, lopinavir/ritonavir ilaç kombinasyonunun kullanımını önermektedir.

##### FAVİPİRAVİR 200 mg TABLET

Japonya'da 2014 yılında geliştirilen ve influenza tedavisinde kullanılan, oral yolla alınan antiviral ajandır.

Genellikle iyi tolere edilmektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 erişkin hasta tedavi rehberinde, ilk tedaviye yanıt vermeyen ağır seyirli hastalarda favipiravir kullanımı önerilmektedir.

##### OSELTAMİVİR FOSFAT 75 mg KAPSÜL, 12 mg/ml SÜSPANSİYON

Nöraminidaz inhibitörü antiviral ilaçtır. İnflüzanın tedavi ve profilaksisinde kullanılmaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19'lu erişkin ve çocuk hastaların tedavisinde oseltamivir kullanımını önermektedir.

Viral pnömoni düşünülen hastalarda tedaviye eklenmektedir.

##### REMDESİVİR (GS-5734)

RNA polimeraz inhibitörü nükleosid analogu geniş spektrumlu bir antivirdir. İntravenöz olarak kullanılır.COVID-19 tedavisinde Amerika ve Çin'de klinik çalışmalar yapılan araştırma ilacıdır. Ebola virüs enfeksiyonunun tedavisi ve profilaksisinde kullanılmıştır.

##### RİBAVİRİN 200 mg TABLET

Ribavirin pürin nükleozid analogu bir antivirdir. Birçok DNA ve RNA virüsüne etkilidir. Oral olarak kullanılır. Özellikle hepatit C tedavisinde diğer antiviral ilaçlar, interferonla alfa veya peginterferon ile birlikte kullanılmaktadır.

#### COVID-19 hastalarını tedavi etmek için yüksek dozda C vitamini kullanılır mı?

COVID-19 olan bazı kritik hastalar, iyileşmeyi hızlandıracağı umuduyla yüksek dozda intravenöz (IV) C vitamini ile tedavi edilmiştir. Bununla birlikte, COVID-19 enfeksiyonları için çalıştığına dair açık veya ikna edici bir bilimsel kanıt yoktur ve bu yeni enfeksiyon için tedavinin standart bir parçası değildir. Çin'de, bu tedavinin şiddetli COVID-19 olan hastalar için yararlı olup olmadığını belirlemek için bir çalışma devam etmektedir; sonbaharda sonuçlar bekleniyor.

#### D vitamini COVID-19'a karşı korur mu?

D vitamininin covid-19 ile enfekte olmaya ve ciddi semptomlar geliştirmeye karşı korunmaya yardımcı olabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Örneğin, düşük D vitamini seviyesine sahip kişilerin üst solunum yolu enfeksiyonlarına daha duyarlı olabileceğini biliyoruz. Bir meta-analiz, D vitamini takviyesi alan kişilerin, özellikle de düşük D vitamini seviyelerine sahip olanların, akut solunum yolu enfeksiyonları geliştirme olasılığının, olmayanlara göre daha düşük olduğunu buldu.

D vitamini COVID-19'a karşı iki şekilde koruma sağlayabilir. İlk olarak, vücudumuzun virüslere ve bakterilere karşı doğal savunmasını artırmaya yardımcı olabilir. İkincisi, COVID-19 olan bazı kişilerde ciddi hastalığa katkıda bulunduğu gösterilen abartılı bir enflamatuar yanıtı önlemeye yardımcı olabilir.

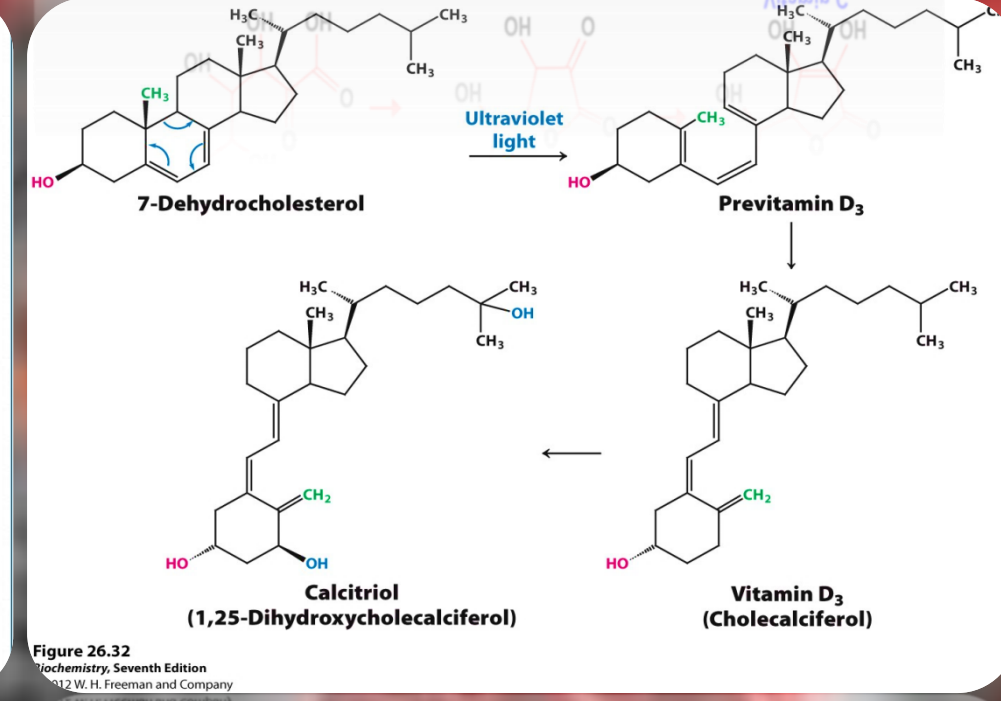
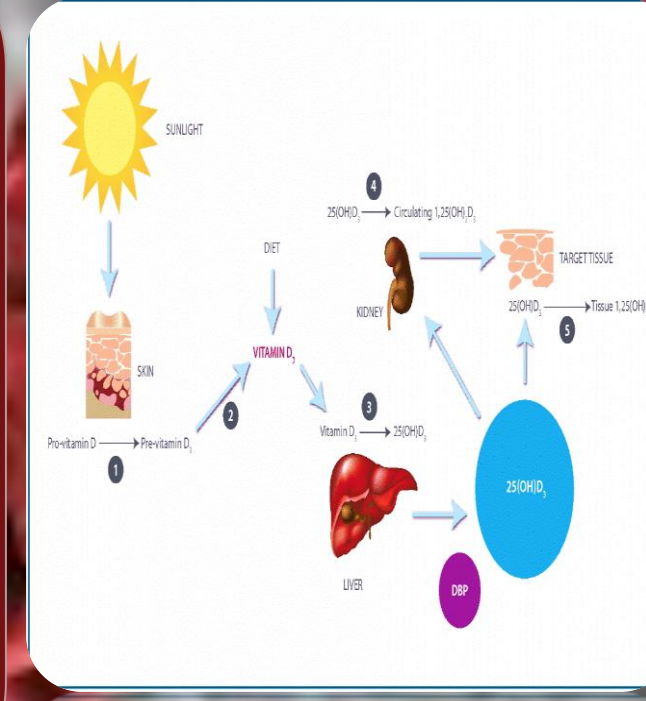
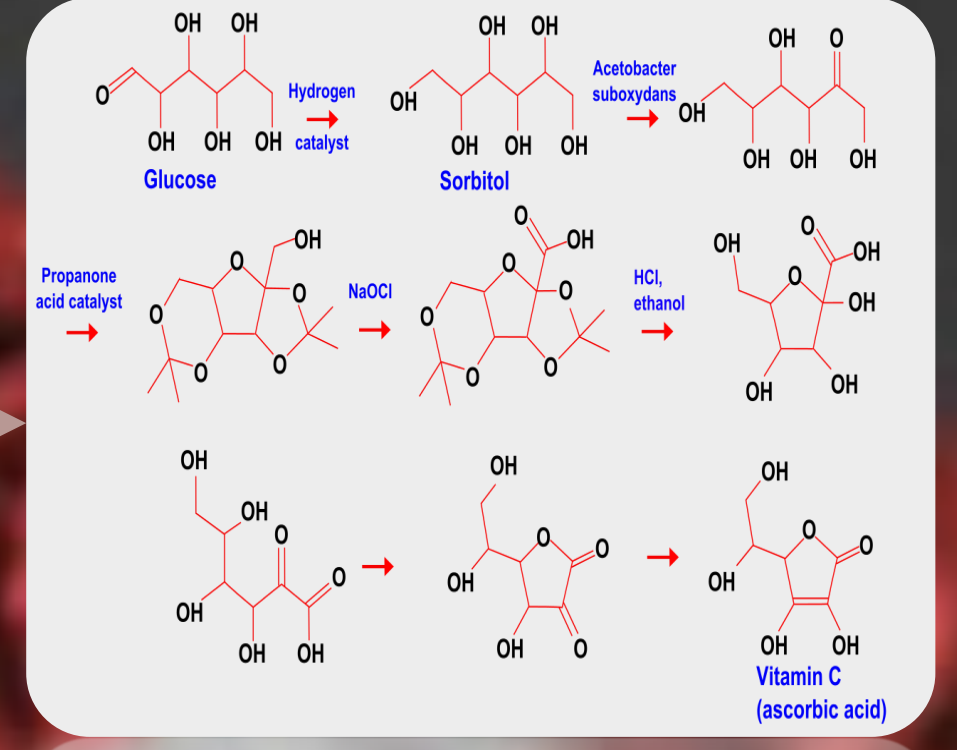
1) Favipiravir (t-705, 6-floro-3-hidroksipirazin-2-karboxamid), influenza virüsünün RNA'ya bağımlı RNA polimerazını seçici olarak inhibe eden yeni bir anti-influenza ilacıdır (Furuta ve ark. 2013). T-705 ribofuranosil trifosfat (t-705 RTP, şek. 1) Ana ilaçtan bir dizi hücre içi enzim tarafından üretilen aktif formdur (Sanaa ve ark. 2013; bu ve ark. 2013). Favipiravir ayrıca arena virüsü, bayaz, flavivirüs, alfavirüs ve norovirüs gibi bir dizi başka patojenik RNA viral enfeksiyonuna karşı inhibitör aktivite gösterir. Ayrıca, Ebola virüsü enfeksiyonu için umut verici bir terapötik aday olduğuna inanılmaktadır. Ebola virüsünün salgını-sessiz Katili sırasında yapılan retrospektif bir klinik çalışmada, t-705 alan hastalar kontrol grubuna kıyasla önemli bir viral yük düşüşüne sahipti.

Favipiravir, yerinde üç ikame maddesi (-F, -OH, -CONH2) içeren küçük bir pirazin bileşiğidir. Hidroksil grubu nedeniyle, bu bileşik asidik özellikler sergiler. Sentez ile ilgili olarak, şu anda üç yol var. Rota 1, metil 3-amino-6-bromopirazin-2-karboxilat 1'den başlayarak orijinal olanıdır ve beş aşamalıdır: diazotizasyon-alkolizim, PD katalizli imin ikamesi/hidrolyz, aminoliz, Schiemann florlama ve demetilasyon (şema 1). Diazotizasyonun ilk aşaması-alkolizin konsantrasyon sülfürik asitte yapılması gerekir ve sadece %35'lik bir verim verir. Bir sonraki adım, 3 sentezi için sıkı ve verimsiz olan iki reaksiyon dizisidir. Dahası, 4'ün 5'e dönüştürülmesi, son derece aşındırıcı Olah reaktifini içerir. Bu dezavantajlar göz önüne alındığında, bu rota favipiravir'in ölçeklenebilir üretimi için hoş karşılanmamaktadır.

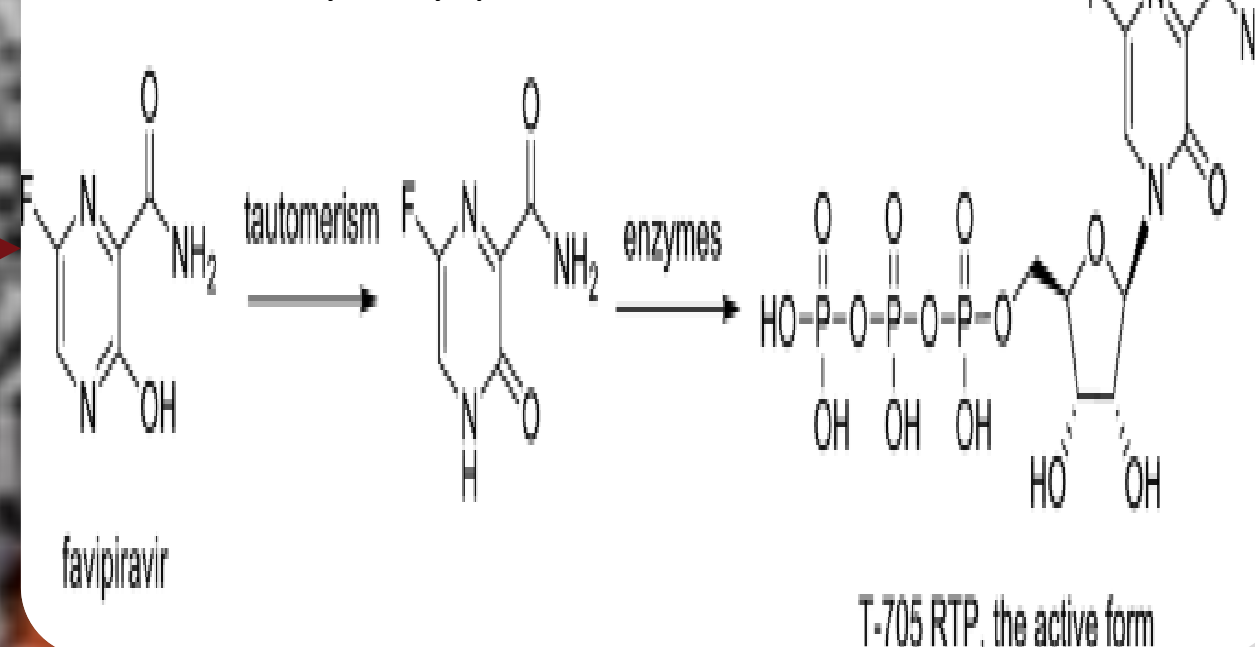
Rota 2 ve rota 3, 3-hidroksipirazin-2-karboxamid 6 veya 3-aminopirazin-2-karboxilik asit 11'den hazırlanan aynı önemli ara, 3,6-dikloropirazin-2-karbonitril 8'i paylaşır. Bu dikloro-ara madde daha sonra KF ile reaksiyona girerek 9'a dönüştürülür ve daha sonra konsantrasyon hidroklorik asitte nitril hidrasyonu veya h2o2'nin alkali bir çözeltisi ile muamele edilmesi 10 verir. 10 C3 flor daha reaktiftir ve nihai ürünü vermek için hidroksil grubu ile kolayca değiştirilebilir. Buna karşılık, rota 2, adım sayısı açısından caziptir, ancak düşük verim (deney bölümünde gösterilen 6 nitrasyon için %18 verim) ve başlangıç malzemesinin yüksek maliyeti nedeniyle 8'in hazırlanması için ekonomik olarak uygun değildir.Rota 3, son zamanlarda daha ucuz 3-aminopirazin-2-karboxilik asit 11 ile başlangıç malzemesi olarak bildirildi; bu, %37'lik bir verimde 8 elde etmek için beş adım gerektiriydi.

#### 2-amino-5-kloropirazin (17) hazırlanması

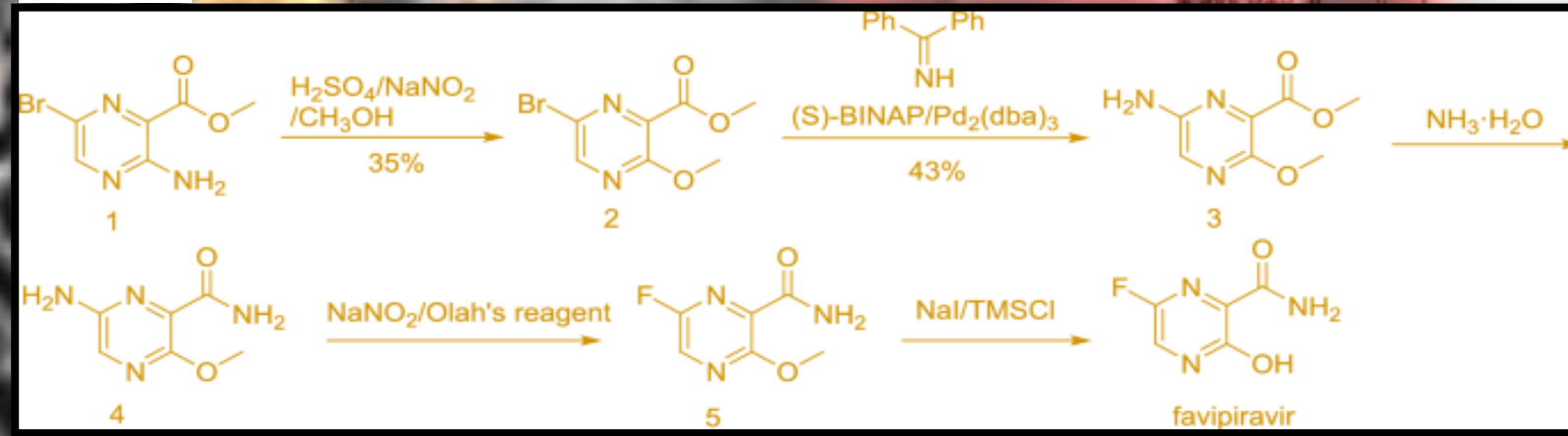
Yöntem A. asetonitril (15 mL) içinde 2-aminopirazin (1.84 g, 19.4 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında gruplar halinde NCS (2.59 g, 19.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 saat boyunca karıştırıldı ve diatomlu toprak (Celite®) ile süzülür. Filtre keki Etil asetat (20 mL x 2) ile yıkandı. Kombine süzülme vakum altında konsantrasyon edildi ve daha sonra doymuş sulu Na2CO3 çözeltisi (20 mL) ilave edildi. Karışım Etil asetat (100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik tabaka susuz Na2SO4 üzerinde kurutuldu, aktif kömür (0.5 g) ile renksizleştirildi ve konsantrasyon edildi. Kalıntı, açık sarı bir katı (1.38 g, verim %55) elde etmek için petrol eteri (PE)-Etil asetat (EA) (10:1-2:1) ile silika jel elüsyonunda kromatografi ile saflaştırılmıştır.Yöntem B. asetonitril (50 mL) içinde 2-aminopirazin (3 g, 31.6 mmol) süspansiyonuna oda sıcaklığında gruplar halinde n-kloro-n-metoksi-4-metilbenzensülfonamid (TSA, 8.2 g, 34.7 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 40 °C'de ısıtıldı. daha sonra çözücü vakumda buharlaştırıldı ve kalıntı Etil asetat (50 mL) ile doymuş sulu Na2CO3 çözeltisi (20 mL) arasında bölündü. Organik tabaka susuz Na2SO4 üzerinde kurutuldu, aktif kömür (0.8 g) ile renksizleştirildi ve konsantrasyon edildi. TLC tarafından değerlendirilen ~%5 diklorlu safsızlık içeren ham ürün, açık sarı bir katı (3.3 g, verim %80) elde etmek için PE/EA (10:1-2:1) ile silika jel elüsyonunda kromatografi ile saflaştırılmıştır.Yöntem C. 2-aminopirazin (3 g, 31.6 mmol) N-kloro-N-metoksibenzensülfonamid (BSA, 7.7 g, 34.7 mmol) ile aynı yöntem B prosedürünü takiben reaksiyonu, %77'lik bir verimde 3.1 g sağladı.



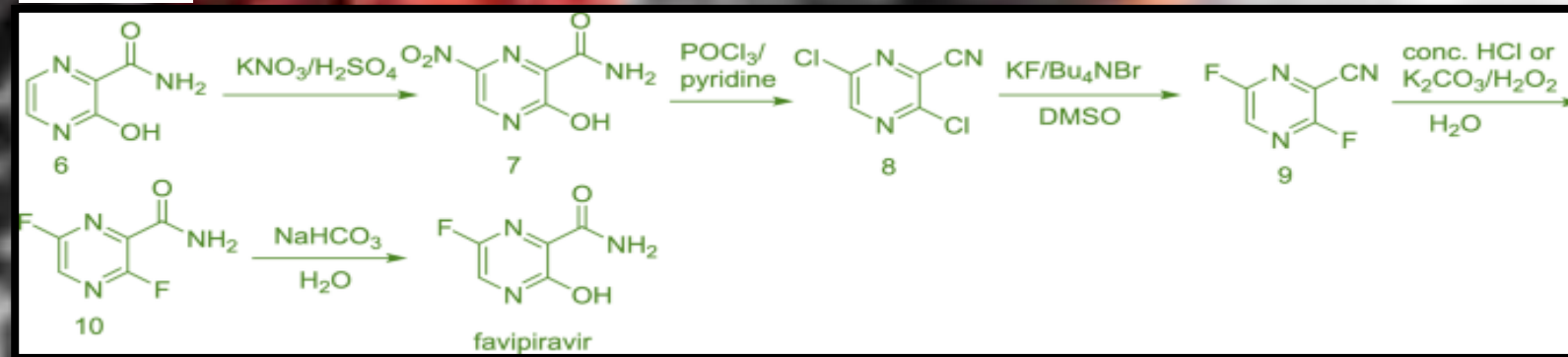
#### Favipiravir (t-705) ve t-705 RTP'nin kimyasal yapıları



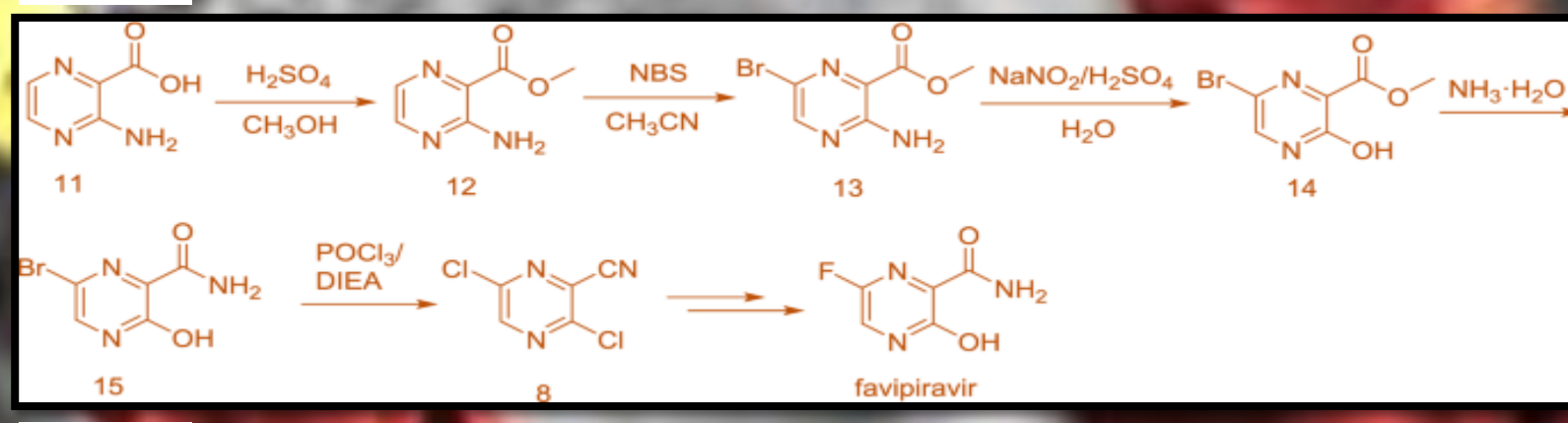
#### STEP 1



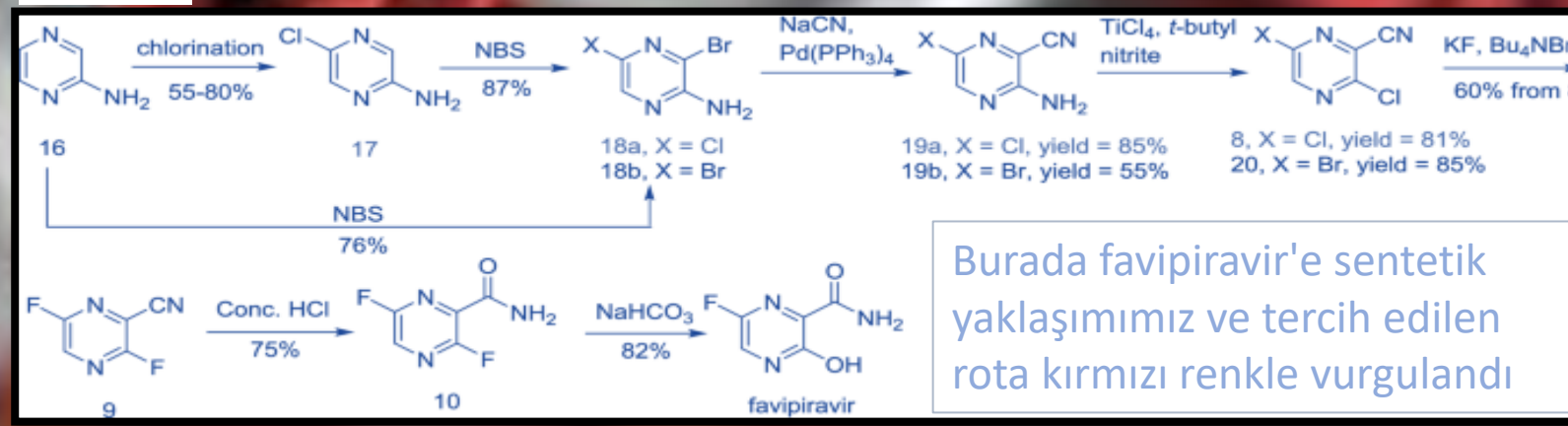
#### STEP 2



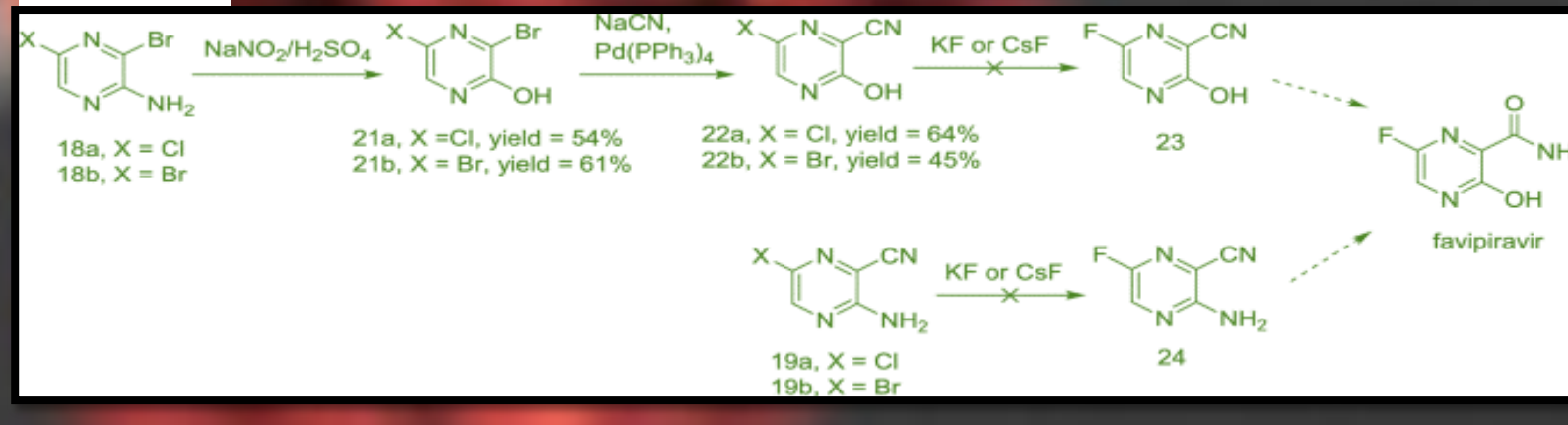
#### STEP 3



#### STEP 4



#### STEP 5



KAYNAKÇALAR :  
SPRINGER LİNK  
TIMESNOWNEWS  
COVID-19/DPV  
HARVARD HEALTH PUBLISHING/HARVARD  
MEDICAL SCHOOL

DANIŞMAN:PROF.DR BAKI  
ÇİÇEK  
ANABİLİM DALI : ORGANİK  
KİMYA