

· 述评 ·

## 新型神经氨酸酶抑制剂——抗流感药物 AV5080

陈思奥<sup>1,2</sup>, 钟武<sup>2\*</sup>

(1. 武汉工程大学 化工与制药学院, 武汉 430205; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 北京 100850)

**【摘要】** AV5080 是一种新型的流感病毒神经氨酸酶抑制剂, 由俄罗斯 ChemRar 公司研制的, 口服给药。临床前研究表明, AV5080 具有显著的体内外抗流感病毒活性, 能有效抑制多种对奥司他韦耐药的病毒, 且耐受性良好。2017 年 11 月由俄罗斯联邦卫生部批准 IPHARMA 公司开展 II 期临床试验研究, 以进一步评估 AV5080 在流感患者体内的有效性、安全性和有效剂量。本文概述 AV5080 的基本信息、作用机制、药效学、药代动力学和临床研究等方面的研究进展, 以期能为临床治疗和药物研究开发提供参考。

**【关键词】** AV5080; 神经氨酸酶抑制剂; 抗流感病毒

**【中图分类号】** R978.7

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)05-0019-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.005

### A novel influenza virus neuraminidase inhibitor —— AV5080

CHEN Si-ao<sup>1,2</sup>, ZHONG Wu<sup>2\*</sup>

(1. School of Chemistry Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China; 2. National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Chinese PLA Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** AV5080 is a novel oral neuraminidase inhibitor developed by the Russian ChemRar Group, for treatment of influenza infections. AV5080 exhibited high activity against influenza virus neuraminidase in vitro and in vivo, including oseltamivir-resistant types, and was well tolerated. IPHARMA was authorized by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation to conduct the Phase II clinical study of AV5080. The study objective is to evaluate the efficacy, safety, and optimal dose of AV5080 in patients with influenza. The properties, mechanism, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical trials of AV5080 were reviewed in this article, which could provide reference to the researchers.

**【Key words】** AV5080; neuraminidase inhibitor; anti-influenza

流感是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染性疾病, 据 WHO 统计, 每年约有 500 万人感染流感病毒, 其中 25 万~50 万人死于流感及其并发症<sup>[1-2]</sup>。近年来, 随着各种属间流感病毒基因重组概率增大, 流感变异性增强, 不断产生高致病性的新型流感病毒<sup>[3]</sup>。目前, 国内外已批准上市的抗流感病毒药物有三大类, 包括靶向 A 型流感病毒 M2 蛋白离子通道阻断剂(金刚烷胺、金刚乙胺)、神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦)和病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶抑制剂(法匹拉韦)。由于流感病毒的高变异特性和长期使用

出现耐药的毒株, 临床上迫切需要新型的抗流感病毒药物以满足治疗的潜在需求。

AV5080<sup>[4]</sup>是由俄罗斯 ChemRar 公司研制的新口服神经氨酸酶抑制剂, 临床前研究表明其具有显著的体外抗病毒活性, 并且对多种奥司他韦耐药病毒株具有良好的抑制作用。2016 年 3 月完成 I 期临床试验研究, 结果表明以 30 mg·d<sup>-1</sup> 的给药剂量, 5 d 期间平均血药浓度能接近或显著超过其体外实验中的 EC<sub>50</sub> 值, 且未观察到明显的不良反应。2017 年 11 月由俄罗斯联邦卫生部批准 IPHARMA 公司开展行 II 期临床研究, 进一步评估 AV5080 在

**【收稿日期】** 2018-03-25

**【基金项目】** 重大新药创制重大专项课题(2018ZX09711003)

**【作者简介】** 陈思奥, 男, 硕士研究生; 研究方向: 药物设计与合成; Tel: 18695067764; E-mail: csa0414@163.com

**【通讯作者】** \* 钟武, 男, 研究员, 博士生导师; 研究方向: 药物设计与合成; Tel: (010)66932624; E-mail: zhongwu@bmi.ac.cn

流感患者体内的有效性、安全性和有效剂量。本文概述了 AV5080 的基本信息、作用机制、药效学、药代动力学、临床研究等研究进展。

## 1 基本信息

AV5080 是一种新型流感病毒神经氨酸酶抑制剂，其结构与奥司他韦类似，为类白色结晶粉末，可溶于水、乙醇和二甲基甲酰胺，在常温储存条件下性质稳定。分子式： $C_{15}H_{25}FN_4O_4$ ，化学名称：(3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-胍基-4-(2-氟乙酰氨基)-3-(1-乙基丙氧基)环己-1-烯甲酸，相对分子质量：344.38， $\log D$  (pH=7.4)=-3.101， $\log Sw$  (pH=7.4)=-1.131，化学结构见图 1。

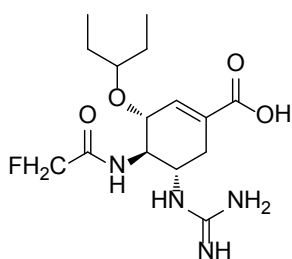


图 1 AV5080 化学结构式

## 2 作用机制

流感病毒的包膜上含有两种重要糖蛋白——血凝素和神经氨酸酶 (neuraminidase, NA)。在病毒入侵宿主细胞时，血凝素会识别并结合宿主细胞表面唾液酸受体，介导病毒包膜与宿主细胞膜融合，释放病毒 RNA 进入胞浆。病毒完成复制组装后，由 NA 水解细胞表面的唾液酸，释放成熟的新病毒<sup>[5]</sup>。AV5080 能选择性结合人 A 型和 B 型流感病毒 NA，抑制其水解唾液酸，阻断病毒在宿主体内的释放。

研究表明，AV5080 对流感病毒 NA 的抑制作用优于磷酸奥司他韦，且对多种奥司他韦耐药病株 NA 表现出良好的抑制活性， $IC_{50}$ =0.19~6.65 nM，见表 1。

## 3 药效学

### 3.1 体外抗病毒活性

在感染 A/California/07/2009/H1N1 或 A/Duck/Minnesota/1525/1981/H5N1 的 MDCK 细胞中，AV5080 的  $EC_{50}$  分别为 0.75 nM 和 2.6 nM，是奥司他韦羧酸盐的 13 倍和 31 倍，且没有观察到明显的细胞毒性 (见表 2)。

表 1 使用化学发光测定法测定 AV5080 对多种流感病毒 NA 抑制活性

| 病毒株   | AV5080 | 奥司他韦羧酸盐 $IC_{50}$ (nM) | 扎那米韦    |
|---|--------|------------------------|---------|
| A/California/07/09/H1N1                       | 0.063  | 0.065                  | 0.23    |
| A/Duck/MN/1525/81/H5N1                        | 0.027  | 0.10                   | 0.20    |
| A/California/07/2009/H1N1 pdm                 | 0.19   | 0.76                   | 0.260 6 |
| A/Aichi/2/1969/H3N2                           | 0.69   | 0.43                   | 0.595 3 |
| A/Vladivostok/16/2009/H1N1 (Oselt.-resistant) | 4.45   | 844.4                  | 0.603 5 |
| A/Perth/16/2009/H3N2 (Rimantadine-resistant)  | 0.46   | 0.92                   | 0.04    |
| A/Chicken/Rostov-on-Don/35/2007/H5N1          | 0.20   | 1.78                   | 0.59    |
| A/Perth/265/2009/H1N1/275H (Oselt.-resistant) | 0.07   | 1.002                  | 0.46    |
| A/Perth/265/2009/H1N1/275Y (Oselt.-resistant) | 1.39   | 359.8                  | 0.72    |
| B/Florida/4/2006                              | 0.61   | 0.53                   | 1.1     |
| B/Brisbane/60/2008                            | 1.27   | 25.42                  | 1.87    |
| B/Perth/211/2001/179D                         | 2.08   | 39.24                  | 3.67    |
| B/Perth/211/2001/179E (Oselt.-resistant)      | 6.65   | 230.3                  | 21.98   |

表 2  $EC_{50}$  在 MDCK 细胞中的活性和毒性

| 名称      | A/California/07/2009/H1N1 |                      |          | A/Duck/Minnesota/1525/1981/H5N1 |                      |          |
|---------|---------------------------|----------------------|----------|---------------------------------|----------------------|----------|
|         | $EC_{50}$ (nM)            | $CC_{50}$ ( $\mu$ M) | SI       | $EC_{50}$ (nM)                  | $CC_{50}$ ( $\mu$ M) | SI       |
| AV5080  | 0.75                      | >690                 | >920 000 | 2.50                            | >568                 | >227 200 |
| 扎那米韦    | 15.95                     | >30                  | >1881    | 51.16                           | >30                  | >586     |
| 奥司他韦羧酸盐 | 9.85                      | >35                  | >520     | 77.37                           | >35                  | >452     |

### 3.2 体内抗病毒活性

口服 AV5080 能显著提高感染 A/Aichi/2/1969/H3N2 小鼠的存活率。在 25~50  $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  的给药剂量范围内，小鼠存活率为 70%~90% (见表 3)。

在感染 A/Puerto Rico/8/1934/H1N1 的小鼠模型中，口服 AV5080 的药效与磷酸奥司他韦相当，存活率为 60% (见表 3)。

## 4 药代动力学

AV5080 对大鼠血浆蛋白和人血浆蛋白的结合率较低，分别为 31% 和 35%。

雄性大鼠模型中，单次静脉内注射进药 10  $mg \cdot kg^{-1}$  时， $T_{1/2}$ =0.69 h；单次口服进药 100  $mg \cdot kg^{-1}$  时， $T_{max}$ =0.5 h， $T_{1/2}$ =5.7 h。Beagle 犬模型中，AV5080 以胶囊剂形式给药，单次进药 10  $mg \cdot kg^{-1}$  时， $T_{max}$ =1.2 h， $T_{1/2}$ =6.7 h。AV5080 在大鼠和犬类模型

表 3 分别口服 AV5080 和磷酸奥司他韦对感染流感病毒小鼠的治疗效果

| 病毒株                          | 名称     | 剂量<br>( $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) | 存活数   | 平均存活时<br>长 (d) |
|------------------------------|--------|--|-------|----------------|
| A/Aic-<br>hi/2/1969/<br>H3N2 | 对照组    |  | 0/12  | 7.58           |
|                              | 磷酸奥司他韦 | 5  | 5/10  | 10.40          |
|                              | AV5080 | 5  | 2/10  | 9.60           |
|                              | 磷酸奥司他韦 | 10   | 7/9   | 11.78          |
|                              | AV5080 | 10   | 4/9   | 10.00          |
|                              | 磷酸奥司他韦 | 15   | 9/10  | 13.00          |
|                              | AV5080 | 15   | 6/10  | 11.10          |
|                              | 磷酸奥司他韦 | 25   | 10/10 | 14.00          |
|                              | AV5080 | 25   | 9/10  | 13.10          |
|                              | 磷酸奥司他韦 | 35   | 8/10  | 12.20          |
|                              | AV5080 | 35   | 7/10  | 12.00          |
|                              | 磷酸奥司他韦 | 40   | 8/10  | 12.70          |
|                              | AV5080 | 40   | 9/10  | 13.00          |
|                              | 磷酸奥司他韦 | 50   | 9/10  | 13.30          |
|                              | AV5080 | 50   | 8/10  | 12.40          |
| A/Aic-<br>hi/2/1969/<br>H3N2 | 对照组    |  | 0/10  | 7.50           |
|                              | 磷酸奥司他韦 | 25   | 9/10  | 12.30          |
| A/PR/8/34/<br>H1N1           | AV5080 | 25   | 10/10 | 13.00          |
|                              | 对照组    |  | 0/10  | 6.00           |
|                              | 磷酸奥司他韦 | 10   | 7/10  | 12.7           |
|                              | AV5080 | 10   | 6/10  | 11.7           |

中的生物利用度较低, 分别为 2.5% 和 4.3% (见表 4)。

## 5 安全性评价

### 5.1 安全性药理试验

AV5080 体外和体内安全药理学研究 (AMES

试验, 染色体畸变, hERG 试验) 未观察到基因毒性或心脏毒性。

### 5.2 单次给药毒性试验

大鼠单次静脉给药  $LD_{50}=750 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 单次口服给药的  $LD_{50}>5\ 000 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

### 5.3 重复给药毒性试验

连续 30 d 大鼠重复口服给药毒性试验, 给药剂量分为 15、50、150  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 结果显示 AV5080 在大鼠中有良好的安全性和耐受性。

连续 30 d Beagle 犬重复口服给药毒性试验, 给药剂量分为 0、7、35  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 结果显示在 35  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  的给药剂量下, 有轻微可逆的肝肾毒性。

## 6 临床研究

I 期临床试验研究以“双盲、随机、安慰剂对照”形式展开, 评估不同剂量的 AV5080 对 32 名健康志愿者在单次和多次口服条件下的安全性和耐受性。研究设计为: 30 mg/粒 AV5080 胶囊剂或安慰剂, 每日 1 次, 1 次 1 粒, 受试者比例 4:2; 80 mg/粒 AV5080 胶囊剂或安慰剂, 每日 1 次, 1 次 1 粒, 受试者比例 4:2; 80 mg/粒 AV5080 胶囊剂或安慰剂, 每日 2 次, 1 次 1 粒, 受试者比例 8:2; 80 mg/粒 AV5080 胶囊剂或安慰剂, 每日 2 次, 1 次 2 粒, 受试者比例 8:2。研究结果显示, 在 30  $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  的用药剂量下, 5 d 疗程期间的日平均血药浓度能接近或明显超过体外实验中抑制神经氨酸酶的  $EC_{50}$ 。

表 4 口服或静脉内注射 AV5080 时的药代动力学参数

| 药动学参数   | 小鼠    |       | 大鼠     |      | 狗       |       |
|---|-------|-------|--------|------|---------|-------|
|   | 注射    | 口服    | 注射     | 口服   | 注射      | 口服    |
| 剂量 ( $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )                       | 5     | 5     | 10     | 100  | 2       | 10    |
| $K_e$ ( $\text{h}^{-1}$ )   | 0.547 | 0.190 | 1.0    | 0.12 | 0.053   | 0.11  |
| $T_{1/2}$ (h)   | 1.3   | 3.7   | 0.69   | 5.7  | 13.0    | 6.7   |
| $T_{\max}$ (h)  | 0.083 | 2     | 0.083  | 0.5  | -       | 1.2   |
| $C_0$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )                                    | 7 428 | -     | 11 055 | -    | 2 845.7 | -     |
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )                               | -     | 21.7  | -      | 127  | -       | 223.3 |
| $AUC_{0\rightarrow t}$ ( $\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )      | 3 399 | 91    | 2 751  | 728  | 4 111   | 882   |
| $AUC_{0\rightarrow\infty}$ ( $\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )  | 3 427 | 125   | 4 795  | 769  | 4 141   | 901   |
| $CL$ ( $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )                      | 1.5   | -     | 2.1    | -    | 0.5     | -     |
| $V_d$ ( $\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ )                                       | 2.7   | -     | 2.1    | -    | 9.3     | -     |
| $V_{ss}$ ( $\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) | 1.6   | -     | 1.4    | -    | -       | -     |
| $MRT$ (h)   | 1.0   | 3.2   | 0.6    | 5.8  | 2.0     | 3.7   |
| $F$ (%)   | 2.7   |       | 1.3    |      | 4.3     |       |

(下转 36 页)

(上接 21 页)

Ⅱ期临床试验研究正在开展,为“多中心、随机、双盲、安慰剂对照”的设计,以进一步评估 AV5080 在流感患者的有效性、安全性和有效剂量。

## 7 结语

AV5080 是一种新型唾液酸类抗流感病毒药物,对流感病毒 NA 有良好的抑制作用,可有效对抗对奥司他韦产生耐药的 A 型和 B 型流感病毒亚型。AV5080 为口服给药,在健康受试者体内具有良好的安全性和耐受性,现已进入Ⅱ期临床试验研究,有望发展成为一个新结构的强效口服抗病毒药物,为全球新型和耐药流感疫情的防控发挥重要作用。

## 【参考文献】

- [1] Hayden F. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals During Influenza Pandemics. Annex 5—Considerations for the Use of Antivirals During an Influenza Pandemic, Geneva, 2–4 October 2002[EB/OL]. (2013-09-27) [2018-03-25]. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_CDS\\_CSR\\_RMD\\_2004.8\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CSR_RMD_2004.8_eng.pdf).
- [2] Monto A. Viral susceptibility and the choice of influenza antivirals[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(3):346-348.
- [3] Li C, Chen H. Enhancement of influenza virus transmission by gene reassortment[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2014(385):185-204.
- [4] Ivachtchenko A V, Ivanenkov Y A, Mitkin O D, et al. Novel oral anti-influenza drug candidate AV5080[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(7):1892-1902.
- [5] Stencel-Baerenwald J, Reiss E K, Reiter D M, et al. The sweet spot: defining virus—sialic acid interactions[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 12(11):739-749.