

# Molnupiravir y Paxlovid®, nueva terapéutica oral contra COVID-19; Revisión de Literatura

**Cóbar, Oscar<sup>1,2,3</sup>; Cobar, Stella<sup>4</sup>**

*1. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Istmo.*

*2. Unidades de Investigación en Química Teórica y Computacional y Farmacogenómica y Farmacogenética de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.*

*3. Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Pautas de Farmacogenómica clínica (RELIVAF-CYTED).*

*4. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.*

## CONTENIDO

<b>Resumen</b> .....	02
<b>1. Genoma del SARS-CoV-2</b> .....	03
<b>2. Ciclo de Vida del Virus</b> .....	03
<b>3. Estrategias Terapéuticas contra COVID-19</b> .....	06
• Análogos de Nucleósidos; Remdesivir, Favipiravir Sofosbuvir.	
• Moduladores de Interacciones Virus-Célula; Lopinavir/Ritonavir, Nitazoxanida.	
• Anticuerpos Monoclonales; Tocilizumab, Casirivimab e Imdevimab, Bamlanivimab y Etesevimab.	
• Inhibidores de TMPRSS2; Mesilatos de Camostat y Nafamostat.	
<b>4. Molnupiravir y Paxlovid</b> .....	21
<b>5. Referencias</b> .....	25

## Resumen

En esta revisión bibliográfica, mostraremos el mecanismo de acción de Molnupiravir (Lagevrio®) y Paxlovid®, medicamentos propuestos por Merck, Sharp & Dome y Pfizer Inc. respectivamente, para administración oral en etapas tempranas de COVID-19, resultados de los ensayos clínicos en proceso, seguimiento a su aprobación por Agencias Reguladoras de Medicamentos y efectividad terapéutica.

Se realizó una revisión extensa de publicaciones en organismos como OMS, EMA, Medicines & Healthcare products Regulatory Agency de Reino Unido, bases de datos institucionales y públicas como RSCB-Protein Data Bank, NCBI (PubMed, PMC), PubChem, Science Direct e instituciones como CDC, NIH, FDA, ClinicalTrials y revistas especializadas, sobre los avances en la búsqueda de nueva terapéutica contra COVID-19 y especialmente sobre Molnupiravir y Paxlovid.

Se inicia con una visión general del genoma del SARS-CoV-2, su ciclo de vida dentro de la célula humana y las estrategias terapéuticas actuales para combatir a COVID-19, enfatizando en la terapéutica antiviral.

Se detectaron más de 40,000 publicaciones sobre SARS-CoV-2/COVID-19 y cerca de 100 relacionadas a Molnupiravir y Paxlovid hasta el 20 de noviembre de 2021, las consideradas más relevantes fueron analizadas e incluidas en este artículo.

## 1. Genoma del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 codifica alrededor de 16 proteínas no estructurales (nsp), incluidas ARN-dependiente ARN Polimersa (RdRp) y 3-Chemotripsin-Like Proteasa (3-CL Pro).

RdRp del SARS-CoV-2, comparte múltiples secuencias en su genoma y estructuras terciarias con todos los virus de ARN, lo que las convierte en uno de los principales objetivos para el desarrollo de potenciales inhibidores al desempeñar un papel importante en la transcripción y replicación de genes virales dentro de la célula humana (Mohammed et al., 2021; Saha et al.; 2021).

El sitio catalítico de RdRp en los virus, se conserva entre diferentes organismos y tiene dos residuos sucesivos de Ácido Aspártico superficialmente expuestos, los que se proyectan vía una hoja plegada Beta (Doublie and Ellenberger, 1998; Elfiky and Ismail, 2018; Elfiky and Azzam, 2020; V'kovski et al.; 2021).

A pesar de que más de que a la fecha están actualmente en desarrollo los estudios de cerca de 200 candidatos a vacunas con 8 ya aprobadas para uso de emergencia por la Organización Mundial de la Salud contra la COVID-19 en todo el mundo, siendo éstas; Pfizer/BionTech, ModeRNA, Johnson y Johnson, Astra Zeneca/Oxford, Covishield, Covaxin, Sinopharm y Sinovac - Coronavac- (WHO, COVID-19 Vaccine Tracker. November 12<sup>th</sup> 2021), la búsqueda de moléculas pequeñas que puedan convertirse en medicamentos específicos y efectivos de para el tratamiento de COVID-19 está en marcha.

## 2. Ciclo de Vida del SARS-CoV-2

Al igual que otros coronavirus, la transmisión del SARS-CoV-2 ocurre principalmente a través de gotitas respiratorias infectadas a través del contacto directo, indirecto o cercano con individuos infectados.

El virus se dirige e infecta las células en la mucosa nasal, conjuntival u oral, una vez que las partículas respiratorias se inhalan o depositan en estos lugares.

Aproximadamente cinco días después de la infección, el huésped es contagioso y puede transmitir el virus fácilmente a través de la exhalación.

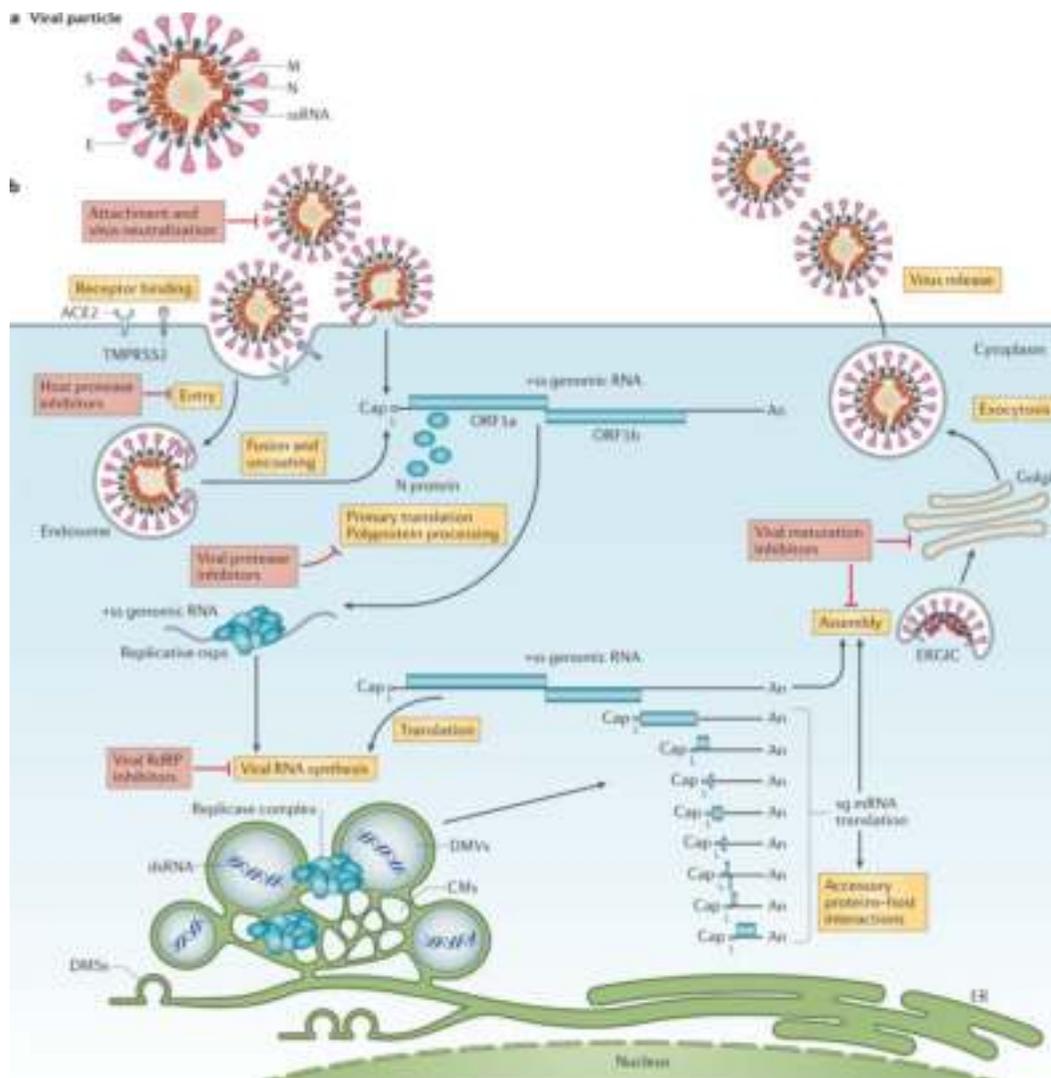
Los síntomas asociados con la infección por el virus se deben al daño transitorio a las células susceptibles en varios órganos, incluidos los pulmones, los intestinos, los riñones y los vasos sanguíneos (Emrany et al. 2021).

Todos los virus, incluido el SARS-CoV-2, ingresan en las células huésped y tienen la capacidad de modular eficientemente los factores celulares para facilitar sus procesos de transcripción, traducción y replicación (Choudhry et. al. 2020).

El SARS-CoV-2 infecta las células de dos maneras; ingresando a través de mecanismos endocíticos o de la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática de la célula huésped (V'kovski et al. 2021).

En ambos casos, S1 y S2 de la Proteína S, regulan el enlace con los receptores celulares; la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 -ACE2- y Trans-Membrana Proteasa Serina 2 -TMPRSS2- (Figura 1).

Figura 1. Ciclo de Vida del SARS-CoV-2.



La figura muestra detalladamente el ciclo de vida del SARS-CoV-2 desde su ingreso a la célula humana hasta la salida de los viriones formados para continuar infectando otras células. Se hace énfasis en los sitios donde actúan diferentes inhibidores terapéuticos del virus. Fuente: V'kovski et al. 2021.

En **a** se muestra la estructura del SARS-CoV-2 y en **b** detalladamente el ciclo de vida del virus desde su ingreso a la célula humana hasta la salida de los viriones para continuar infectando otras células.

1. El virión del SARS-CoV-2 consiste en las proteínas estructurales espiga (**S**), envoltura (**E**), membrana (**M**) y nucleocápside (**N**).  
El genoma de ARN de cadena simple en sentido positivo (**+ssRNA**), está encapsulado por N, mientras que M y E aseguran su incorporación en la partícula viral durante el proceso de ensamblaje.

La proteína S sobresale de la envoltura viral y es la responsable de unirse a los receptores celulares Enzima Convertidora de Angiotensina 2 -**ACE2**- y Trans-Membrana Proteasa Serina 2 -**TMPRSS2**- y permitir la entrada del virus a la célula humana, facilitando la captación viral y la fusión en la membrana celular.

2. Luego de su ingreso, el ARN genómico es traducido inmediatamente en dos grandes marcos de lectura abiertos, **ORF1a** y **ORF1b**.
3. Las poliproteínas resultantes de la traducción, **pp1a** y **pp1ab**, se procesan en proteínas no estructurales individuales (**nsp**) que forman el complejo de replicación y transcripción viral.
4. De acuerdo con la expresión de las nsp, se generan orgánulos de replicación viral, que consisten en vesículas perinucleares de doble membrana (**DMV**), membranas complejas (**CMs**) y pequeñas esférulas abiertas de doble membrana (**DMS**), que crean un microambiente protector para la replicación del ARN genómico viral y la transcripción de ARNm subgenómicos (**SG mRNAs**), que constituyen el conjunto característico de mARNs del coronavirus.
5. Las proteínas estructurales traducidas se translocan dentro de las membranas del retículo endoplásmico (**RE**) y transitan a través del compartimento intermedio ER-a-Golgi (**ERGIC**), donde la interacción con el ARN genómico N-encapsulado recién producido, da como resultado que sobresalga de los compartimentos vesiculares secretorios.
6. Finalmente, los viriones son secretados por la célula infectada (**exocitosis**).

Nota. **An** en la figura se refiere al proceso de secuencia 3' polyA; **cobertura (cap)** se refiere a la estructura de cobertura 5'; **dsRNA** a la doble cadena RNA; **L** es la secuencia líder; **RdRP** es RNA-dependiente RNA polimerasa.

Las etapas clave en las que se estudia potenciales inhibidores terapéuticos se muestran en rojo.

### 3. Estrategias Terapéuticas contra COVID-19.

Cóbar y Vargas en su revisión de literatura sobre la acelerada búsqueda de candidatos terapéuticos contra SARS-CoV-2, métodos *in silico*, detectan más de 40,000 publicaciones sobre SARS-CoV-2 y cerca de 200 relacionadas a dichos estudios.

Destacan los avances alcanzados en los últimos años en el diseño *in silico* de fármacos y especialmente el análisis de 4,384 moléculas, utilizando dinámica molecular y cálculos de energía libre de su unión con la enzima 3C-like protease (3CL<sup>pro</sup>) o Main Protease (M<sup>pro</sup>) (Cóbar, Vargas 2020).

De las moléculas de origen natural, Quercetina-3-vicianosido mostró, en este estudio, la mayor afinidad al receptor (-8.3 kcal/ mol para MPRO y -11.0 kcal/mol para ACE2) (Joshi et al., 2020).

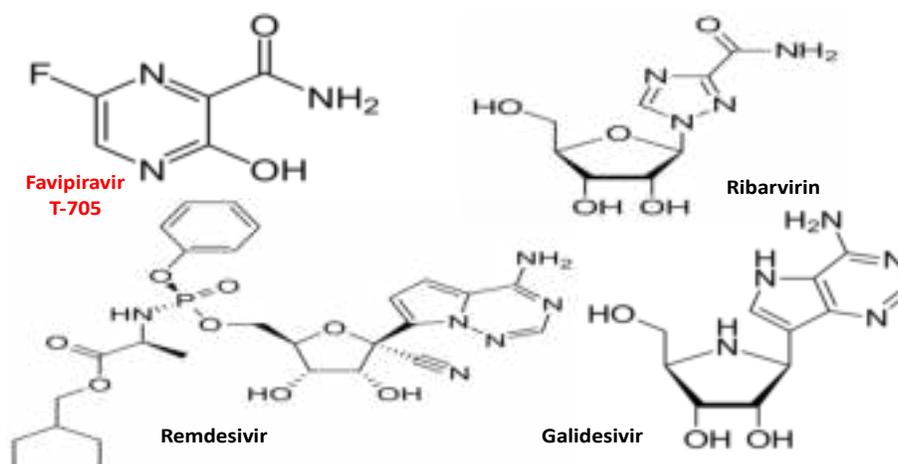
#### Análogos de Nucleósidos.

El Nucleótido (Base Nitrogenada, Azúcar de 5C y grupo Fosfato) y el Nucleósido (Base Nitrogenada y Azúcar de 5C), son los pilares estructurales de los Ácidos Nucleicos, por lo tanto, sus análogos estructurales “compiten” con ellos en su función estructural y metabólica.

Los Análogos de Nucleósidos, en su forma de derivados de Adenina o Guanina, actúan sobre RdRp, bloqueando la síntesis del ARN viral, evitando su copiado y posterior replicación (Al-Tawfiq et al., 2020).

Los Análogos de Nucleósidos han sido probados con algún éxito en un amplio espectro de virus, incluyendo coronavirus humano, sugiriéndose en 2020, que Favipavir y Ribarvirin (aprobados por FDA) y los experimentales Remdesivir, Galidesivir y Sofosbuvir, pueden tener algún potencial contra el COVID-19.

Figura 2. Estructura de algunos Análogos de Nucleósidos.



Fuente: Elaboración propia.

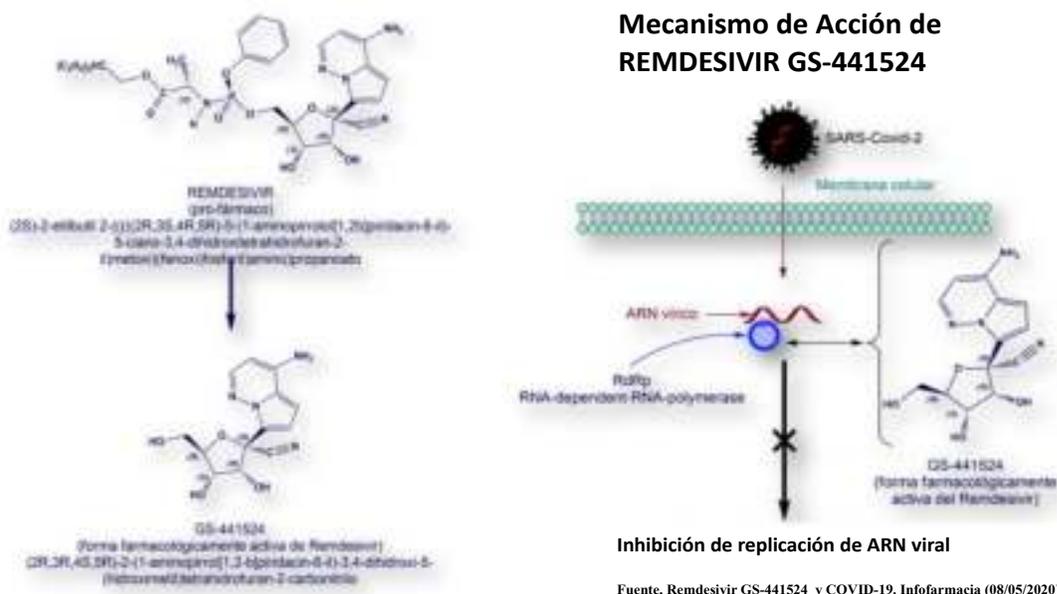
## Remdesivir.

**Remdesivir** (GS-5734) es un fosfoamidato análogo de nucleósido (**Figura 3**), pro-droga de un derivado de Adenina, con estructura similar al Tenofovir Alafenamida (aprobado como un inhibidor de la HIV Transcriptasa Reversa).

Remdesivir ha mostrado un amplio espectro de actividades “in vitro” contra ARN viral (MERS y SARS) y probado en ensayos clínicos contra el Ébola, teniendo resultados negativos.

Por ser un inhibidor de la enzima ARN-dependiente ARN Polimerasa, se plantea su utilización en contra del COVID-19 (**Figura 3**).

**Figura 3. Estructura y Mecanismo de Acción de Remdesivir.**



Fuente: [Remdesivir GS-441524 y COVID-19. Infarmacia \(08/05/2020\)](#).

Estudios iniciados en 2020, reportan que inhibe las células Vero E6 ( $EC_{50} = 0.77 \mu M$ ) y disminuye en un 13% el tiempo de recuperación de pacientes con COVID-19 ([Wang et al., 2020](#); [Holshue et al, 2020](#)).

Dos ensayos clínicos en Fase III iniciados en febrero 2020, evalúan la administración de Remdesivir intravenoso (dosis de 200 mg el primer día y 100 mg diarios los siguientes 9 días) en pacientes con COVID-19 ([NCT04252664](#) y [NCT04257656](#)), los cuales fueron suspendidos por falta de disponibilidad de pacientes en China para estudiar.

El 22 de mayo de 2020, se publica en el “New England Journal of Medicine”, el estudio “Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report”, presentando resultados de

Estudio Clínico, en que la aplicación de Remdesivir en 1063 pacientes en 13 países del mundo (Biegel et al., 2020), disminuye de 11 a 15 días el tiempo de recuperación de los pacientes infectados con el SARS-CoV-2 (ClinicalTrials.gov number [NCT04280705](#)).

Gilead Sciences Inc. anuncia en junio de 2020, que resultados de Fase III de su estudio clínico, indican que a los 5 días de aplicar tratamiento, el 65% de pacientes mejora a los 11 días en comparación con el grupo control (OR 1.65 [95% CI 1.09-2.48]; p=0.017) (Gilead Sci. Inc. Press Releases, June 1<sup>st</sup> 2020).

Recientemente, un grupo de investigación Facultad de Medicina de la Universidad de Yale en USA, presentó el caso de un paciente femenino inmunocomprometido con deficiencia detectada de linfocitos de B, que permitió el desarrollo de un curso prolongado de infección por neumonía asiática (Gandhi et al. 2021).

Este caso es el primero que se documenta sobre “resistencia” del virus a un medicamento contra COVID-19.

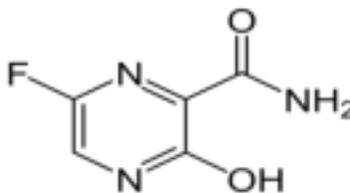
### Favipiravir.

**Favipiravir** (Avigan®) fue creado en Japón en 2014 por Fujifilm Toyama Chemical Co. como antiviral contra la gripe, activo frente a H1N1, H5N1 y H7N9, su producción y distribución es controlada por el gobierno japonés.

En su forma T-705 (**Figura 4**), aprobado por FDA para el tratamiento de la Influenza, inhibe la Polimerasa-ARN ARN Dependiente de virus como el Ébola, Fiebre Amarilla, Chikungunya, Norovirus y Enterovirus (De Clercq, 2019).

A mediados del año 2020 (Wang et al., 2020), reporta actividad de Favipiravir contra SARS-CoV-2 ( $EC_{50}=61.88 \mu\text{M}$  contra células Vero E6).

**Figura 4. Estructura de Favipiravir (Forma T-705).**



Fuente: Elaboración propia.

En 2016 Fujifilm otorgó los derechos de comercialización bajo la consideración de API (Active Pharmaceutical Ingredient) a la farmacéutica china Zhejiang Hisan.

Se comercializa en tabletas de 200mg por la compañía productora de medicamentos genéricos Clinigen Ltd. basada en Japón y otros 14 países.

Se llevan a cabo ensayos clínicos en varios países (USA, Japón, China, India, México), mostrando resultados preliminares prometedores.

En el Ensayo Clínico -FAITH- actualmente en Fase III, (Glenmark Pharm. Co y LASA Generics, India), de 158 pacientes, el 56% mostró mejoría en 4 días y recuperación total en 11, en contraposición al grupo control (7/14) ([Clinical Trials News 05/01/20](#)).

El 30 de mayo de 2020, el Ministerio de Salud de Rusia, lo aprueba para uso contra el COVID-19 bajo el nombre comercial de Avifavir®.

Resultados de su aplicación en ese país, muestran que su eficacia es superior al 80% ([ChemRar Group, June 13<sup>th</sup> 2020](#)).

Después de los primeros 4 días de tratamiento, el 65% de los 40 pacientes que tomaron Avifavir® dieron negativo al coronavirus, el doble que en el grupo control y para el día 10, el número de pacientes cuyas pruebas dieron resultados negativos alcanzó el 90%.

A inicios del mes de mayo de 2020, el Primer Ministro Japonés, anunció la donación con fines humanitarios de Favipiravir a 40 países (25 de Europa, 6 de Asia, 5 de Oriente Medio y 4 de otras regiones) para realizar pruebas clínicas en pacientes COVID-19 -Gobierno Japonés-.

Se dosifica por cinco días (1.8 g dos veces al día el primer día y luego 800 mg dos veces al día).

El costo de la materia prima (al ser genérico) es de aprox. USD 1,200 el Kg), por lo que pueden prepararse tabletas con distinto contenido de principio activo (USD 2.4 tableta de 200 mg).

Actualmente se estudia la combinación de Favipiravir con Umifenovir -Arbidol®- (aprobado por FDA y utilizado en China y Rusia contra Influenza tipos A y B) y con Marboxilo de Baloxavir - [ChiCTR2000029544](#)-.

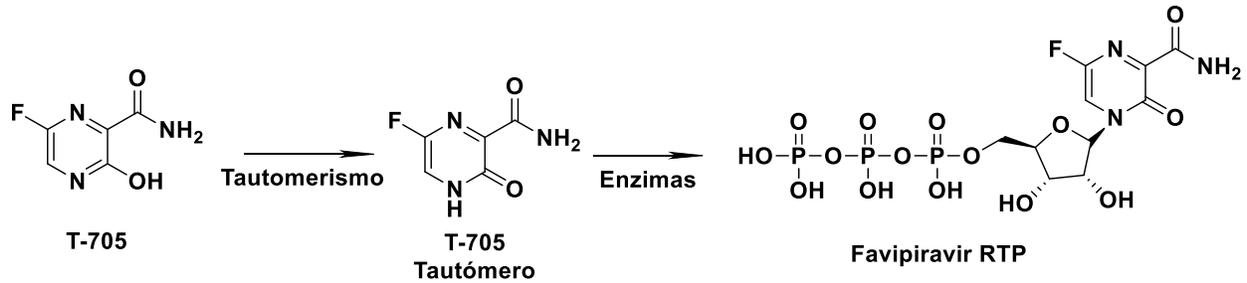
Adicionalmente se estudia su combinación con Interferón  $\alpha$  para fortalecer simultáneamente al sistema inmunológico ([ChiCTR2000029600](#)).

T-705 es un pro-fármaco (**Figura 5**), ya que es tri-fosforilado enzimáticamente a su principio activo, Favipiravir-ribafuranosil-5'-trifosfato (Faviripavir-RTP).

Alrededor de 60 ensayos clínicos aleatorizados en todo el mundo se registran actualmente en [clinicaltrial.gov](#) para evaluar la eficacia de favipiravir en pacientes infectados por SARS-CoV-2, ya sea en monoterapia o en combinación.

En la mayoría de los estudios, la dosis utilizada fue de 600-800 mg BID, que es la dosis utilizada en el desarrollo clínico de favipiravir contra la infección por el virus de la influenza pandémica y la enfermedad grave por influenza.

**Figura 5. Mecanismo de conversión de T-705 en su Principio Activo.**

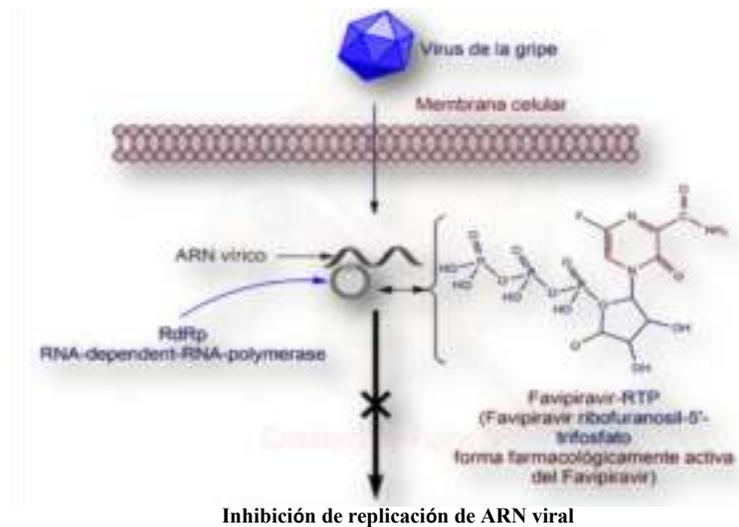


Fuente: Elaboración Propia.

Estos estudios muestran una gran heterogeneidad con respecto a la población (pacientes hospitalizados y ambulatorios) y el criterio de valoración primario (viroológico o clínico).

Aunque algunos estudios sugieren que favipiravir podría disminuir el tiempo hasta la eliminación de la carga viral en pacientes con COVID-19 leve o moderado (Ivashchenko et al. 2021), o bien el tiempo hasta la mejoría clínica (Shinkai et al 2021), la ausencia de aleatorización de la mayoría de los estudios impide tener una opinión definitiva sobre la eficacia de favipiravir.

**Figura 6. Mecanismo de Acción de Favipiravir-RTP.**



Fuente: Favipiravir (T-705) y COVID-19. Infofarmacia (12/05/2020).

### Sofosbuvir.

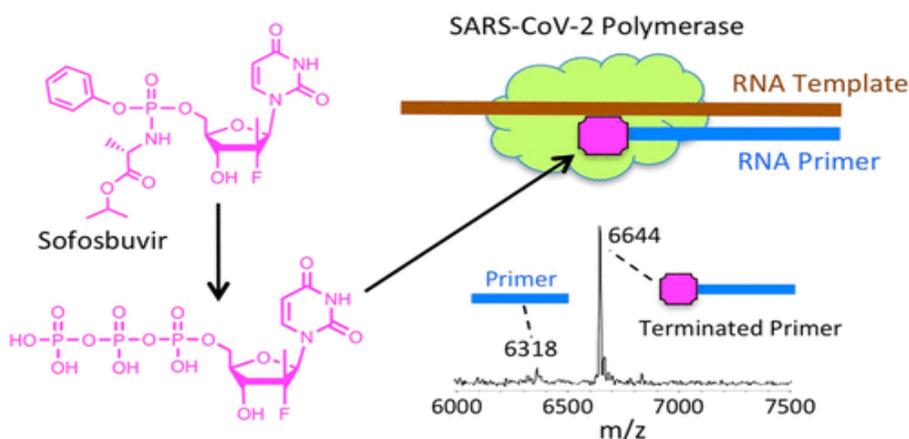
Es un medicamento ya aprobado por FDA para el tratamiento de la Hepatitis C, con nombres comerciales como Sovaldi® y Virunon®.

Su forma bioactiva es el trifosfato, cuyo mecanismo de acción es el de los Análogos de Nucleósidos, actuando sobre RdRp -Figura 7- (Roosbeh et al. 2021).

Jingyue Ju y colaboradores del Centro de Tecnología Genómica e Ingeniería Biomolecular de la Universidad de Columbia en Nueva York, estudiaron *in silico* la interacción entre varios Análogos de Nucleósidos y RdRp, mostrando que Sofosbuvir inhibe suficientemente a la enzima para considerarlo un medicamento potencial contra COVID-19.

Lamentablemente, sofosbuvir no alivió significativamente los síntomas del COVID-19 después de 7 días de tratamiento en comparación con el grupo control y, aunque se observó una reducción de hospitalizaciones, ello no fue estadísticamente significativo, sin embargo, redujo significativamente el número de pacientes con fatiga y disnea después de 1 mes de tratamiento (Al-karmalawy, 2021).

**Figura 7. Mecanismo de acción de Sofosbuvir-rtp.**



Fuente: Chien et al. 2021.

### Moduladores de interacciones virus-célula.

**Lopinavir y Ritonavir (Figura 8)**, se hipotizaron como inhibidores de Proteasas 3-Quimiotripsina (encontradas en SARS y MERS), sin embargo, resultados iniciales de ensayos clínicos no muestran resultados favorables (ChiCTR2000029539).

Moléculas aprobadas para el tratamiento de otras enfermedades humanas, se estudian como posibles medicamentos contra el COVID-19.

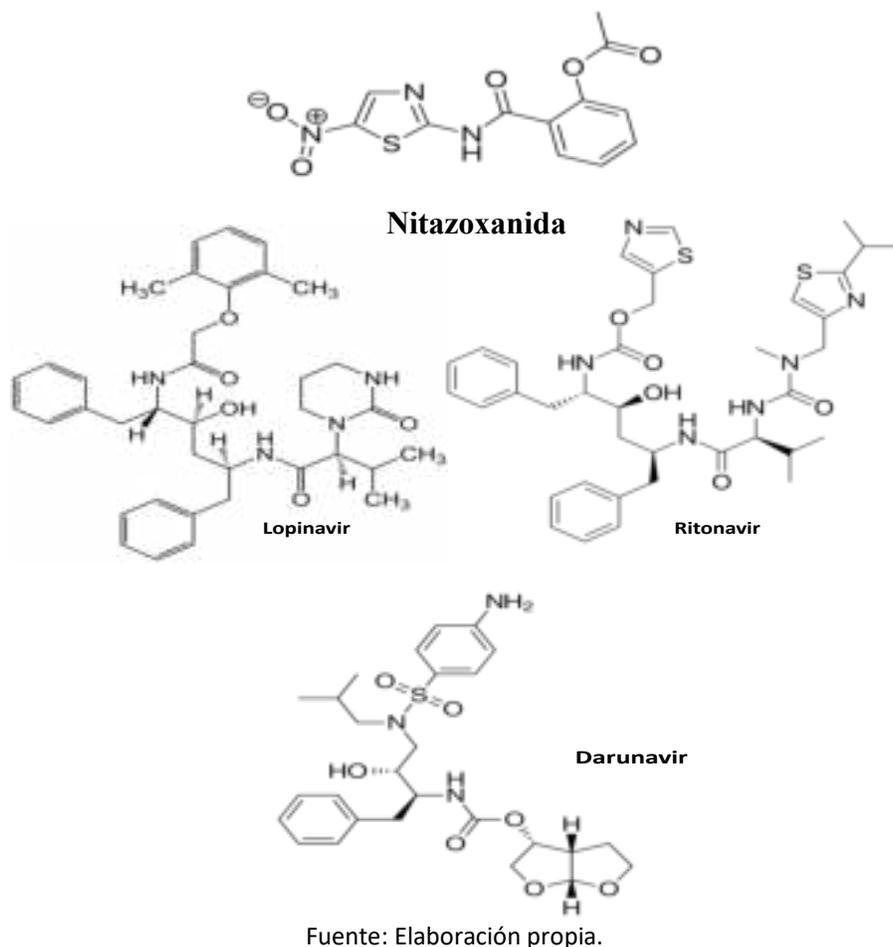
Recientemente, Pfizer y Medicines Patent Pool, una organización con respaldo de Naciones Unidas que busca mejorar el acceso a medicamentos en países en vías de desarrollo, firman un acuerdo para facilitar a MPP la producción y distribución de la combinación Paxlovid-Ritonavir en dichos países (Pfizer, noviembre 16, 2021).

**Nitazoxanida**, aprobada para el tratamiento de diarreas, es capaz de inhibir al COVID-19 ( $EC_{50}=2.12 \mu\text{M}$  contra células Vero E6), teniéndose pendiente el inicio de ensayos clínicos (Wang et al., 2020).

Nitazoxanida vendido bajo la marca Alinia® entre otros, es un medicamento antiparasitario y antiviral de amplio espectro, que se utiliza para el tratamiento de diversas infecciones helmínticas, protozoarias y virales.

Está indicado para el tratamiento de la infección por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia* en individuos inmunocompetentes y ha sido reutilizado para el tratamiento de la gripe (Rossignol et al. 2014).

Figura 8. Estructura de Nitazoxanida, Lopinavir, Ritonavir y Darunavir



## Anticuerpos Monoclonales

### TOCILIZUMAB.

**Tocilizumab (TCZ)** es un anticuerpo monoclonal humanizado (**Figura 9**) dirigido contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6) desarrollado entre la farmacéutica japonesa Chugai y la suiza Roche (Blanco, Agudo 2009).

En Japón tiene ya indicación de su uso contra la Enfermedad de Castleman, Artritis Reumatoidea y Artritis Idiopática Juvenil.

Se une a los receptores de Interleucinas sIL-6R y mIL-6R con gran afinidad, compitiendo con Interleucina 6, aliviando con ello la respuesta inflamatoria en pacientes con COVID 19, en los que se activan Linfocitos T y macrófagos mononucleares, sobre-expresando IL-6 e induciendo la “Tormenta de Citokinas”.

**Figura 9. Estructura y Mecanismo de Acción de Tocilizumab.**



Fuente: [CC BY-SA 4.0](#). 24 de febrero de 2018.

A 20 pacientes críticos con COVID-19 en dos hospitales chinos, se les administró 400 mg por vía intravenosa de Tocilizumab por 10 días en febrero en 2020 (Xu et al. 2020).

A los 5 días de su aplicación, 15 de 20 pacientes (75.0%) mejoraron la oxigenación pulmonar y 1 abandonó la terapia.

Tomografía Computarizada, mostró mejora en lesiones pulmonares en 19 pacientes (90.5%).

El porcentaje de linfocitos en sangre periférica disminuyó en el 85.0% (17/20).

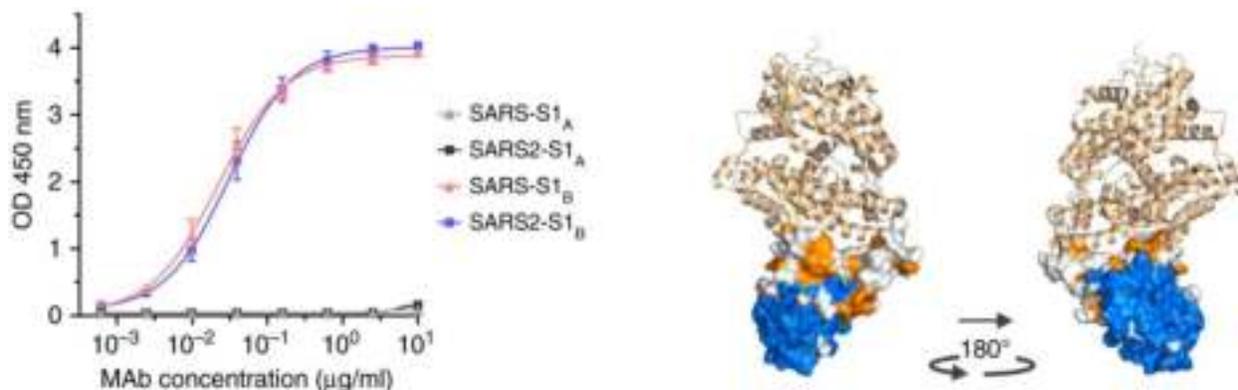
Al quinto día de tratamiento, el 52.6% se recuperó (10/19).

Todos los pacientes se recuperaron en un promedio de 15.1 días de inicio del tratamiento con Tocilizumab, no observándose reacciones adversas evidentes.

El Anticuerpo Humanizado 47D11 neutraliza, de acuerdo a Wang y Colaboradores, al SARS-CoV y SARS-CoV-2 por un mecanismo aun por elucidar, distinto a la inhibición del enlace virus-ACE2, tomando en cuenta las diferencias estructurales entre la Sub-unidad S1 de la proteína S del SARS-CoV y SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020).

En la **Figura 10**, se muestra la estructura del dominio S1<sub>B</sub> RBD de la proteína S del SARS-CoV y SARS-CoV-2 y su complejo con el receptor celular ACE2.

**Figura 10. Efecto del Anticuerpo Humanizado 47D11 sobre la unión Proteína S del SARS-CoV-2 con ACE2.**



Fuente. Wang, C. *et al. Nat Commun.* **11**, 2251 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y> y estructura (PDB: 2AJF downloaded November 02, 2021).

### Casirivimab e Imdevimab.

Con el nombre comercial REGEN-COV<sup>®</sup>, la compañía Regeneron<sup>®</sup> desarrolla una combinación de anticuerpos (Casirivimab e Imdevimab) como un neutralizante del virus.

Esta combinación se une de manera no competitiva al RBD al receptor de la proteína S del virus, evitando que el ARNm se transcriba, protegiendo incluso contra las distintas variantes y sus mutaciones, ya que actúan sobre distintos epítopes en la proteína S (**Figura 11**).

El 9 de noviembre de 2020, la FDA emitió una Autorización de Emergencia, autorizando a Eli Lilly and Co. el uso de emergencia de bamlanivimab para el tratamiento del COVID-19 de leve a moderado en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años o más que pesen al menos 40 kg) con den resultados positivos a SARS-CoV-2 y en alto riesgo de progresar al COVID-19 grave.

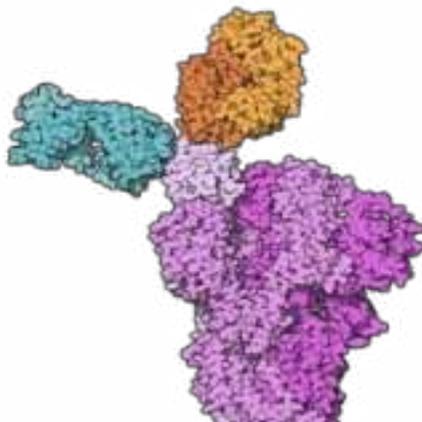
El 16 de abril de 2021, FDA revoca la autorización ([FDA, Emergency Use Autorization 090, April 16<sup>th</sup> 2021](#)), indicando que “los beneficios conocidos y potenciales del bamlanivimab, cuando se administra solo, ya no superan los riesgos conocidos y potenciales para su uso autorizado”.

Sin embargo, las terapias alternativas de anticuerpos monoclonales siguen estando disponibles bajo la EUA, incluyendo REGEN-COV<sup>®</sup> (Casirivimab e imdevimab, además de bamlivimab y etesevimab administrados en conjunto).

El 20 de agosto de 2020, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido ([Gob.UK. August 20<sup>th</sup>, 2020](#)), aprobó el uso de REGEN-COV<sup>®</sup> y en 2021, FDA aprobó su uso de emergencia para permitir que ciertos adultos y niños de 12 años en adelante no

hospitalizados, reciban inyecciones subcutáneas o infusiones intravenosas de casirivimab e imdevimab durante 20 a 50 minutos ([FDA, Emergency Use Autorization 091, April 17<sup>th</sup> 2021](#); [MedLine Plus. October 25<sup>th</sup>, 2021](#)).

**Figura 11. Estructura de Casirivimav (azul) y Imdevimab (naranja) unidos a diferentes epítopes en S-RBD.**



Fuente: [Protein Data Bank \(6VSB and 6XDG structures\)](#), downloaded November 18<sup>th</sup>, 2021.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se ha pronunciado a favor del uso de casirivimab/imdevimab en personas con riesgo de formas graves de Covid-19 ([Medscape 15 de noviembre de 2021](#)).

Se comercializan como Ronapreve<sup>®</sup> de Roche (casirivimab / imdevimab) también conocido como REGEN-COV<sup>®</sup> en los Estados Unidos y Regkirona<sup>®</sup> de la compañía surcoreana Celltrion Healthcare (regdanvimab).

La EMA recomienda Ronapreve<sup>®</sup> en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años de edad con al menos 40 kilogramos de peso) que no necesitan Oxígeno y están en riesgo de una forma grave de la enfermedad.

Recomienda a Regkirona<sup>®</sup> como tratamiento para adultos con COVID-19 que no necesitan Oxígeno y con mayor riesgo de agravar su enfermedad.

### **Bamlanivimab y Etesevimab.**

Bamlanivimab (LY-CoV555) fue diseñado por Lilly Co. para bloquear la unión viral y su receptor celular ACE2 para evitar su ingreso a la célula humana.

Etesenimab (LY-CoV016), se une a un epítoto diferente en S-RBD que bamlanivimab estudiándose su combinación ensayo clínico BLAZE-1 ([NCT04427501](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04427501)).

Es un anticuerpo neutralizante monoclonal recombinante totalmente humano, con alta afinidad en su unión a S-RBD con capacidad de bloquear la unión del virus al receptor de superficie de la célula huésped ACE2 ([ClinicalTrials.Gov. October 12<sup>th</sup> 2021](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04427501)).

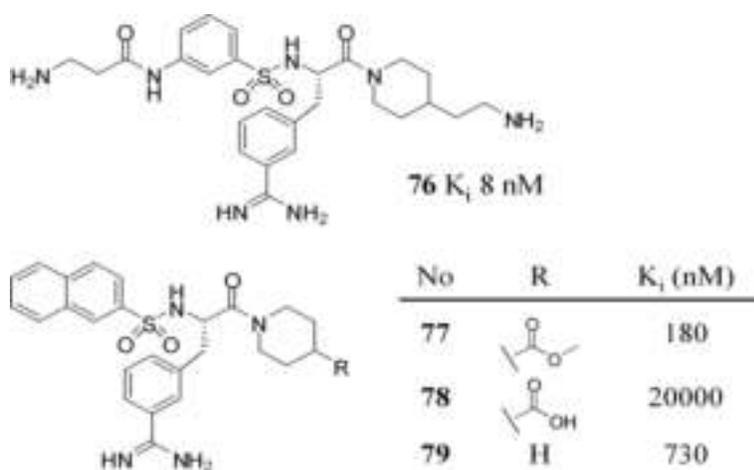
### Inhibidores de TMPRSS2.

**TMPRSS2** (Transmembrane Serine Protease 2) es una “Transmembrana Serina Proteasa Tipo II” que escinde de forma monobásica, la Glicoproteína HA (Hemaglutinina) de los virus de influenza y la fusión de la Proteína S del SARS-COV con la membrana celular, proceso esencial para la fusión del virus con la membrana celular ([Paoloni-Giacobino et al., 1997](#)).

Estructuralmente posee una cadena N-Terminal corta y un “dominio” trans-membrana largo, un cuerpo de extensión variable y una cadena C-Terminal Serina-Proteasa ([Netzel-Arnett et al., 2003](#); [Szabo, Bugge 2008](#)).

Por su participación en el proceso de ingreso de virus a la célula, se ha estudiado “in silico” el diseño de inhibidores de la enzima, siendo las primeras propuestas (**Figura 12**), derivados de amidino-bencilamida y de 4-sulfonil-3-aminofenilalanilamida ([Meyer et al., 2013](#)).

**Figura 12. Estructura de derivados 4-sulfonil-3-aminofenilalanilamida con mayor inhibición contra TMPRSS2 del SARS-CoV.**

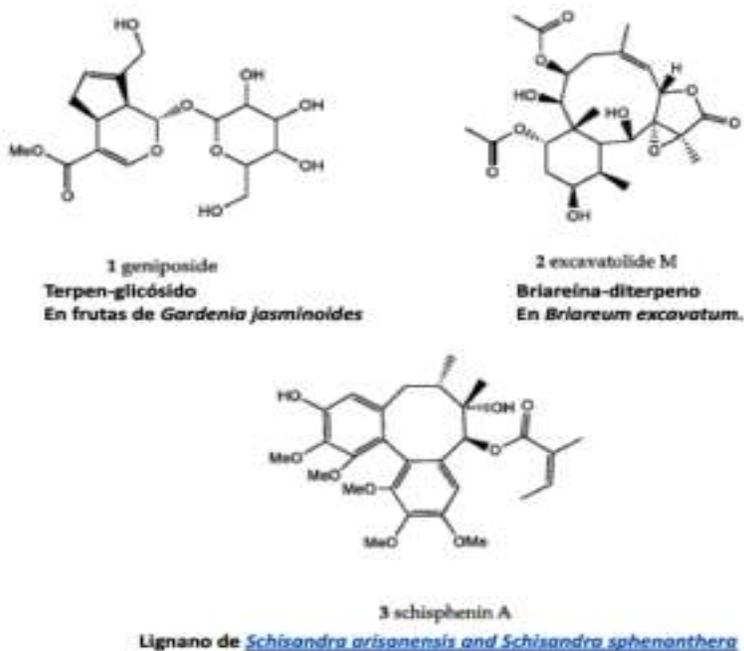


Fuente: [Meyer, et al., 2020. https://doi.org/10.1042/BJ20130101](#)

Rahman y colaboradores ([Rahman et al. 2020](#)), estudiaron “in silico” inhibición de metabolitos secundarios de plantas medicinales contra la enzima (**Figura 13**).

Resaltan compuestos como el lignano schisphenin A y el diterpeno de origen marino excavatolide M.

**Figura 13. Metabolitos Secundarios de Plantas Medicinales que Inhiben “in silico” a TMPRSS2 del SARS-CoV-2.**



Fuente. Rahman et al. 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25102271>

La estructura 3D de TMPRSS2 se construyó utilizando SWISS-MODEL y validado con RAMPAGE y las moléculas a estudiar, de la base de datos NPASS -*Natural Product Activity and Species Source-*, que contiene 30,927 compuestos.

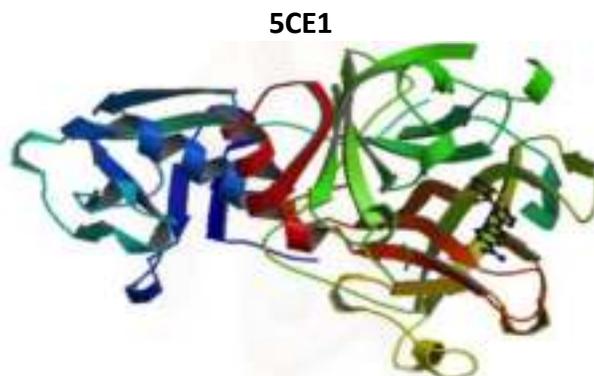
En la parte final del estudio, analizaron 85 moléculas con valores de *docking* comparables o mayores que el mesilato de camostat (Docking Score de -11.06).

Los 12 mejor posicionados, fueron analizados en sus propiedades fisicoquímicas, farmacofóricas y sus propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADME-TOX). Los productos naturales genipósido, excavatólido M y schisfenina A, mostraron los mejores resultados (Docking Score: -14.69, -14.38 y -14.27 respectivamente).

Al no conocerse la estructura de TMPRSS2 del SARS-CoV-2, Nguyen utiliza la Serina Proteasa Hepsina (PDB 5CE1), como receptor rígido en sus estudios “in silico” de inhibición del antiviral Nafamostat (Nguyen 2020).

En 5CE1 (Figura 14), se muestra dicha enzima acoplada con un inhibidor de hidrolasas (<https://doi.org/10.2210/pdb5CE1/pdb>).

**Figura 14. Estructura de 5CE1 Acoplada a Inhibidor de Hidrolasas.**

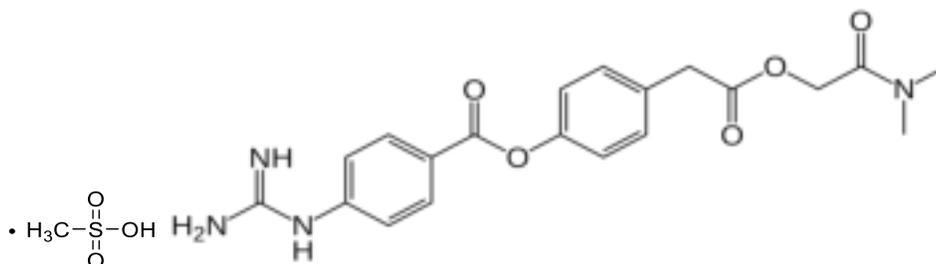


Fuente; [Protein Data Bank \(5CE1\)](#) downloaded November 05<sup>th</sup> 2021.

### Mesilatos de Camostat y Nafamostat.

El **mesilato de camostat** ([4-[2-[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]-2-oxoethyl]phenyl] 4-(diaminomethylideneamino)benzoate; methanesulfonic acid) -**Figura 15**-, es un sólido cristalino soluble en solventes orgánicos como DMSO y DMF (25mg/mL), catalogado como un Inhibidor de Proteasas.

**Figura 15. Estructura del Mesilato de Camostat.**



Fuente: Elaboración propia.

El mesilato de camostat ha mostrado que inhibe a TMPRSS2 en el SARS-COV y el Coronavirus Humano NL63 ([Kawase et al., 2012](#)) y reduce la infección de las células pulmonares Calu-3 en el SARS-CoV-2 ([Hoffman et al. 2020](#)).

Se utiliza en la Pancreatitis Crónica en dosis de 600 mg diarios y en “reflux-esophagitis” postoperatoria (300 mg diarios). Ambas dosis divididas en 3 luego de cada comida.

<http://www.shijiebiaopin.net/upload/product/201272318373223>

Se comercializa como FOIPAN® tabletas de 100mg, producido por Ono Pharmaceutical Co., Ltd. Japan y Nichi-Iko Pharmaceutical (SAWAY®) a un costo estimado de USD 34.79 las 100 tabletas –menos de Q3 por tableta-.

Estudio “in vitro” utilizando líneas celulares pulmonares primarias, muestra que inhibe el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula epitelial pulmonar ([Kawase et al., 2012](#)).

Desde el 6 de abril de 2020, se realiza el estudio clínico NCT04321096 ([ClinicalTrials.gov, NCT04321096](#)).

Igual que su homólogo **nafamostat (Figura 16)**, al mostrar que inhiben a TMRSS2, han sido utilizados farmacológicamente en algunos países, buscando ser utilizados como “Repositioning Drugs” ([Meehyun et al., 2020](#)).

El mesilato de nafamostat (6-carbamimidoylnaphthalen-2-yl) 4-(diaminomethylideneamino) benzoate; methanesulfonic acid), es un sólido cristalino, soluble en solventes orgánicos como DMSO y DMF (25mg/mL), es un Inhibidor de Proteasas.

El mesilato de nafamostat está aprobado para uso humano en Japón, al inhibir a TMPRSS2 en el MERS-CoV ([Yamamoto et al., 2016](#)).

Hoffman y colaboradores del Instituto Leibniz en Alemania ([Hoffman et al., 2020](#)), indican que inhibe el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula humana 15 veces más que el mesilato de camostat, mostrando una EC<sub>50</sub> de 5 nM vs. 87 nM de su homólogo, no mostrando ambos compuestos, como se esperaba, actividad contra la estomatitis vesicular ocasionada por el virus.

El año recién pasado, se publicó un análisis comparativo sobre la eficacia antiviral de 24 compuestos aprobados por FDA en contra del SARS-CoV-2 en células pulmonares Calu-3 ([Jeon et al., 2020](#)), incluyendo lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina y remdesivir (IC<sub>50</sub> de 7.28, 9.12 y 11.41 μM, respectivamente).

Tres ensayos clínicos están en desarrollo (Japón, Corea del Sur e Italia), resultados preliminares sobre células VERO revelan que nafamostat es el mas potente (IC<sub>50</sub> = 0.0022μM) ([Meehyun et al., 2020](#)).

Se comercializa como Berabu® (Tobishi Pharmaceutical, Japón), Buseron® (Sawai Seiyaku, Japón) y Nafatat® (Nichi-Iko Pharmaceutical, Japón) entre otros (DrugBank 2020), a un costo estimado de USD 120 (ampolla de 10 mg), USD 200 (ampolla de 50 mg) y USD 350 (ampolla de 100 mg).

Estudios sugieren que puede utilizarse contra el COVID-19, una dosis de nafamostat de 180-200 mg al día (dividido en 3 dosis) durante una semana o hasta disminuir significativamente la carga viral ([Asakura, Ogawa. 2020](#)).

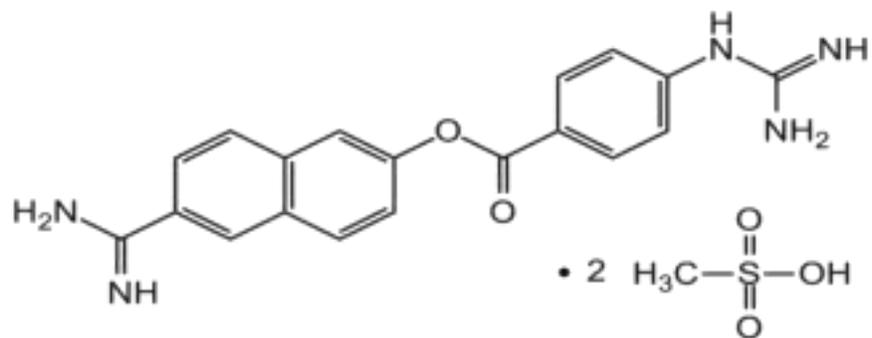
Investigaciones en Japón desde los 80s, muestran su efectividad contra Coagulación Diseminada Intravascular (DIC) con fibrinólisis aumentada, incluso en pacientes con aneurisma aórtico o tumores malignos ([Aoyama et al., 1984; Takahashi et al., 2021](#)).

Lo anterior sugiere su utilización contra el COVID-19, entre cuyas manifestaciones está DIC con fibrinólisis aumentada.

Su desventaja estriba en sus débiles propiedades anticoagulantes, por lo que se propone su uso combinado con heparina.

Lo anterior, aunado a sus propiedades de Inhibidor de la TMPRSS, puede aprovecharse para aplicar una terapia combinada a los pacientes con COVID-19 (Asakura, Ogawa, 2020).

**Figura 16. Estructura del Mesilato de Nafamostat.**



Fuente: Elaboración propia.

#### 4. Molnupiravir y Paxlovid.

Recientemente dos medicamentos contra COVID-19 de uso oral están en las etapas finales de aprobación por la Organización Mundial de la Salud y la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos; Molnupiravir (Lagevrio®) por Merck Sharp & Dohme en conjunto con la compañía biotecnológica Rigdeback Biotherapeutics y Paxlovid® por Pfizer Inc.

**Molnupiravir** actúa como un inhibidor de la enzima RNA-dependiente RNA Polimerasa -RdRp- ([Kabinger et al. 2021](#)) y Paxlovid de 3-Chemotripsin Like Protease -3CL Pro- ([Pavan et al 2021](#)).

El 4 de noviembre de 2021, el Reino Unido se convirtió en el primer país en aprobar molnupiravir contra COVID-19.

La aprobación se produjo poco más de un mes después que la empresa anunciara que el medicamento antiviral, que se denominará Lagevrio®, redujo a la mitad el riesgo de hospitalización en personas con formas leves o moderadas de COVID-19 ([Nature News Explainer. Nov. 10<sup>th</sup> 2021](#)).

Un día después de la aprobación del Reino Unido, Pfizer, con sede en la ciudad de Nueva York, anunció que su medicamento antiviral Paxlovid® redujo las hospitalizaciones en un 89%.

Tanto Pfizer como Merck han informado que sus antivirales fueron bien tolerados por los participantes en los estudios clínicos, y que los posibles efectos secundarios fueron menores.

Un tratamiento completo con molnupiravir dura solo cinco días (al igual que Paxlovid®), estando aún en evaluación su administración en personas embarazadas, debido principalmente a su mecanismo de acción.

El 19 de noviembre de 2021, la Agencia Europea del Medicamento -EMA-, emitió un comunicado sobre el uso de Lagevrio® (MK 4482) para el tratamiento de COVID-19.

El medicamento, que aún no está autorizado en la Unión Europea, se puede usar para tratar a adultos con COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave.

En el comunicado, se aconseja a las autoridades nacionales que pueden decidir sobre el posible uso temprano del medicamento antes de la autorización de su comercialización, utilizándolo en uso de emergencia, a la luz del aumento de las tasas de infección y muertes debido a COVID-19 en toda la Unión Europea ([European Medicines Agency. News 19/11/21](#)).

El consejo se deriva a una revisión de los datos, incluidos los datos sobre la calidad del medicamento y los resultados de los estudios concluidos y en curso.

Se indica que Lagevrio<sup>®</sup>, cuando se administra a una dosis de 800 mg dos veces al día, reduce el riesgo de hospitalización y muerte cuando el tratamiento se inició dentro de los 5 días posteriores al apareamiento de los síntomas.

Aproximadamente un mes después de iniciado el tratamiento, el 7.3% de los pacientes (28 de 385) que tomaron Lagevrio<sup>®</sup> en comparación con el 14.1% (53 de 377) de los pacientes que tomaron placebo habían sido hospitalizados o habían muerto, ninguno de los pacientes en el grupo de Lagevrio<sup>®</sup> murió en comparación con ocho pacientes en el grupo de placebo.

En cuanto a la seguridad, los efectos secundarios más frecuentes notificados durante el tratamiento y dentro de los 14 días posteriores a la última dosis de Lagevrio<sup>®</sup> fueron diarrea, náuseas, mareos y dolor de cabeza, todos los cuales fueron leves o moderados.

En un comunicado de prensa del 17 de noviembre de 2021, Merck anunció nueva data de su Fase 3 del ensayo clínico para molnupiravir (#LB-5319), en la Reunión Anual 2021 de la Sociedad Americana de Medicina Tropical e Higiene -ASTMH- ([Merck News Release. 17/11/21](#)).

Añaden que el 7.3 por ciento de los pacientes que recibieron molnupiravir fueron hospitalizados hasta el día 29, en comparación con el 14.1 por ciento de los pacientes tratados con placebo que fueron hospitalizados o murieron.

En este evento confirmaron los datos que han presentado a las distintas Agencias Reguladoras de Medicamentos como fundamento científico para solicitar su Uso de Emergencia contra COVID-19.

Merck y Ridgeback anunciaron el 11 de octubre ([Merck News Release. 11/10/21](#)), la presentación de su solicitud a la FDA de los Estados Unidos para el uso de molnupiravir como tratamiento de COVID-19 de leve a moderado en adultos con riesgo de progresar a estadíos graves de la enfermedad incluyendo hospitalización.

La solicitud se discutirá en la reunión del Comité Asesor de Medicamentos Antimicrobianos de la FDA el 30 de noviembre de 2021.

El costo de un tratamiento de 5 días con Lagevrio<sup>®</sup>, se estima cueste en Estados Unidos alrededor de USD 700, aunque Merck, Sharp & Dome no los ha oficializado.

El medicamento se espera inicie su distribución en Europa, Asia, Estados Unidos y América Latina en diciembre de 2021.

**Paxlovid<sup>®</sup>** actúa inhibiendo a 3-CL Pro (Mpro) que procesa pp1a y pp1ab y las convierte en proteínas no estructurales que catalizan los procesos de transcripción y replicación viral.

El medicamento se utiliza en combinación con ritonavir, antiviral estudiando para combatir el HIV y que ayuda a evitar que las enzimas del hígado descompongan a Paxlovid® antes de que éste actúe.

Estudios anteriores de ritonavir en combinación con lopinavir (antiviral similar en su mecanismo de acción) no han mostrado efectividad contra el virus y no continuaron estudiándolos ([Cao et al. 2020](#)).

Adicionalmente se ha indicado que ritonavir no debe administrarse junto con una amplia gama de medicamentos utilizados para tratar afecciones cardíacas, suprimir el sistema inmunológico y reducir el dolor.

Lo anterior sugiere que un buen número de personas no podrán tolerar esta combinación de antivirales.

Al durar solo cinco días el tratamiento, puede que no se presenten efectos secundarios fuertes, especulándose que los ensayos clínicos en curso indicarán “cuándo se puede usar y cuándo no”.

Pfizer ha solicitado la Autorización de Uso de Emergencia (EUA por sus siglas en Inglés) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos -FDA- para su píldora antiviral oral experimental Paxlovid® (PF-07321332; ritonavir), para tratar a personas con Covid-19 de leve a moderado ([Pfizer press release 17/11/21](#)).

El ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego llamado EPIC-HR, está diseñado para enrolar a sujetos adultos no hospitalizados con COVID-19 y con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad.

Los sujetos se clasificaron en una proporción de 1:1 para recibir dosis orales de Paxlovid® o placebo cada 12 horas durante cinco días.

El análisis inicial evaluó los resultados de 1,219 sujetos adultos que se inscribieron antes del 29 de septiembre de este año.

Los sujetos que recibieron el tratamiento con Paxlovid® dentro de los tres días posteriores al desarrollo de los síntomas, tuvieron una disminución del 89% en la hospitalización asociada a COVID-19 o el riesgo de mortalidad por cualquier causa en comparación con placebo.

Además, el 0.8% de los sujetos administrados con Paxlovid®, fueron admitidos en el hospital al día 28 frente al 7% en el grupo placebo que fueron hospitalizados o murieron ([Clinical Trials Arena. 05/11/21](#)).

Solo el 1% de pacientes tratados con Paxlovid®, ingresaron en el hospital al día 28 frente al 6.7% que recibió el placebo.

Para el día 28, no se observaron casos de muerte en pacientes administrados con Paxlovid® frente a 10 en el grupo placebo.

Se esperan los resultados finales del estudio clínico y la opinión del Comité de Monitoreo de Datos y el Consejo de la Administración de Alimentos y Medicamentos de la FDA este 30 de noviembre.

Pfizer, si bien no ha esbozado un precio para Paxlovid®, ha prometido que será "asequible" y estará sujeto a un enfoque de precios escalonados, basado en el nivel de ingresos económicos de los países, aunque se considera que tendría un costo por tratamiento similar al de Lagevrio® -USD 600 a 700- ([Pfizer, November 05, 2021](#)).

Recordar que estos medicamentos antivirales de uso oral, no sustituyen a la vacunación, no son medicamentos a utilizarse en forma preventiva y son un tratamiento para personas a quienes se les diagnosticó COVID-19 y tienen riesgo de evolucionar a enfermedad severa o muerte.

En conclusión, estos dos medicamentos llenarían una necesidad que no ha sido satisfecha por otros medicamentos anti COVID-19, los que son difíciles de administrar o solo se administran en pacientes hospitalizados.

El éxito terapéutico de molnupiravir (Lagevrio®) y Paxlovid®, potencialmente marcará una nueva era en la prevención de consecuencias severas por la infección con SARS-CoV-2.

## 5. REFERENCIAS

- Al-karmalawy A. et al. Molecular Docking and Dynamics Simulations Reveal the Potential of Anti-HCV Drugs to Inhibit COVID-19 Main Protease. *Pharmaceutical Sciences*. 2021. <https://doi.org/10.34172/PS.2021.3>
- Al-Tawfiq, J. et al. Prevalence and fatality rates of COVID-19: What are the reasons for the wide variations worldwide? *Travel medicine and infectious disease*. 2020. 35, 101711. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101711>
- Aoyama T., et al. Pharmacological studies of FUT-175, nafamostat mesilate. I. Inhibition of protease activity in in vitro and in vivo experiments. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1984. 35(3), 203-227. <https://doi.org/10.1254/jjp.35.203>
- Asakura, H., Ogawa, H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. 18(6), 1521-1522. <https://doi.org/10.1111/jth.14858>
- Blanco, R. y Agudo, M. La inhibición de la interleucina-6, una nueva opción terapéutica en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2009. 5(3), 95-142.
- Cao, B. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020. 382, 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Chien, M. et al. Nucleotide Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 Polymerase, a Key Drug Target for COVID-19. *Journal of Proteome Research*. 2020. 19(11), 4690–4697. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00392>
- Choudhry, N. et. al. Chinese therapeutic strategy for fighting COVID-19 and potential small-molecule inhibitors against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. 63(22), 13205-13227. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00626>
- Cobar, O., & Vargas, R. La acelerada búsqueda de candidatos terapéuticos contra SARS-CoV-2, métodos in silico: Revisión. *Ciencia, Tecnología y Salud*. 2020. 7(3), 347-362. <https://doi.org/10.36829/63CTS.v7i3.1002>
- Dai W, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*. 2020. 368(6497), 1331-1335. <https://doi.org/doi:10.1126/science.abb4489>
- De Clercq, E. (2019). New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chemical Asian Journal*. 14, 3962-3968. <https://doi.org/10.1002/asia.201900841>

Doublié, S., Ellenberger, T. The mechanism of action of T7 DNA polymerase. *Current Opinion in Structure Biology*. 1998. 8(6), 704-712. [https://doi.org/10.1016/s0959-440x\(98\)80089-4](https://doi.org/10.1016/s0959-440x(98)80089-4)

Elfiky, A., Azzam, E. Novel Guanosine Derivatives against MERS CoV polymerase: an in silico perspective. *Journal of Biomolecular Structure Dynamics*. 2020. 1-12. <https://doi.org/10.1080/07391102/2020.1758789>

Elfiky, A., Ismail, A. Molecular docking revealed the binding of nucleotide/side inhibitors to Zika viral polymerase solved structures. *SAR QSAR Environmental Research*. 2018. 29(5), 409-418. <https://doi.org/10.1080/1062936X/2018.1454981>

Emrani, J. et al. SARS-COV-2, infection, transmission, transcription, translation, proteins, and treatment: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.172>

Fehr, A., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2015. 1282, 1-23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)

Gandhi, Sh. et al. De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: A case report. *medRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.11.08.21266069>

Hoffmann, M. et al. Nafamostat mesylate blocks activation of SARS-CoV-2: new treatment option for COVID- 19. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2020. 64, e00754-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00754-20>

Holshue, M. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>

Ivashchenko A. et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19): interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clinical infectious diseases*. 2021. 73, 531-534. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>

Jeon, S. et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020. <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-20>

Joshi, T. et al. *In silico* screening of natural compounds against COVID-19 by targeting Mpro and ACE2 using molecular docking. 2021. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(8), 4529-4536. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202004\\_21036](https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_21036)

Kabinger, F., Stiller, C., Schmitzová, J. et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol* **28**, 740–746 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>

Kawase, M. et al. Simultaneous Treatment of Human Bronchial Epithelial Cells with Serine and Cysteine Protease Inhibitors Prevents Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Entry. *Journal of Virology*. 2012. 86(12), 6537-45. <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>

Liu, Y. et al. The development of coronavirus 3C-like protease (3CLpro) inhibitors from 2010 to 2020. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. 206, 112711. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112711>

Meehyun, K. et al. Comparative analysis of antiviral efficacy of FDA-approved drugs against SARS-CoV-2 in human lung cells. *Journal of Medical Virology*. 2020. 93(3), 1403-1408. <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.090035>

Meyer, D. et al. Identification of the first synthetic inhibitors of the type II transmembrane serine protease TMPRSS2 suitable for inhibition of influenza virus activation. *Biochemical Journal*. 2013. 452, 331-343. <https://doi.org/10.1042/BJ20130101>

Mohammed, T, et. al. A critical analysis of the impacts of COVID-19 on the global economy and ecosystems and opportunities for circular economy strategies. *Resources Conservation and Recycling*. 2021. 164(39):10516. <https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2020.105169>

Nature News Explainer. November 10<sup>th</sup> 2021.

Netzel-Arnett, S. et al. Membrane anchored serine proteases: a rapidly expanding group of cell surface proteolytic enzymes with potential roles in cancer. *Cancer Metastasis Reviews*. 2003. 22, 237-258. <https://doi.org/10.1023/a:1023003616848>

Nguyen, B. et al. In Silico Pharmacophore Study and Structural Optimization of Nafamostat Yield Potentially Novel Transmembrane Protease Serine 2 (TMPRSS2) Inhibitors Which Block the Entry of SARS-CoV-2 Virus into Human Cells. *ChemRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12340001.v1>

Paoloni-Giacobino, A. et al. Cloning of the TMPRSS2 gene, which encodes a novel serine protease with transmembrane, LDLRA, and SRCR domains and maps to 21q22.3. *Genomics*. 1997. 44, 309-320. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4845>

Pavan, M. et al. Supervised Molecular Dynamics (SuMD) Insights into the mechanism of action of SARS-CoV-2 main protease inhibitor PF-07321332. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2021. 36(1), 1646-1650. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1954919>

Rahman, M. et al. *In Silico*, Molecular Docking and *In Vitro* Antimicrobial Activity of the Major Rapeseed Seed Storage Proteins. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01340>

Rahman, M. et al. *Virtual Screening of Natural Products Against Type II Trans Membrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. *Molecules*. 2020, 25(10), 2271. <https://doi.org/10.3390/molecules25102271>

Roosbeh, F. et al. Sofosbuvir and daclatasvir for the treatment of COVID-19 outpatients: a double-blind, randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021. 11, 76(3), 753-757. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa501>

Rossignol, J. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Research*. 2014. 110, 94-103 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.07.014>

Saha, S. et al. Discovering Potential RNA Dependent RNA Polymerase Inhibitors as Prospective Drugs Against COVID-19: An in silico Approach. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.634047>

Shinkai M. et al. Efficacy and safety of favipiravir in moderate COVID-19 pneumonia patients without oxygen therapy: a randomized, phase III clinical trial. *Infectious Disease Therapy*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00517-4>

Szabo, R., Bugge, T. Type II transmembrane serine proteases in development and disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2008. 40, 1297-1316. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.11.013>

Takahashi, W. et al. Potential mechanisms of nafamostat therapy for severe COVID-19 pneumonia with disseminated intravascular coagulation. *International journal of infectious diseases*. 2021. 102, 529–531. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.093>

V'kovski, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*. 2021. 19, 155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>

Wang, X. et al. Broad-Spectrum Coronavirus Fusion Inhibitors to Combat COVID-19 and Other Emerging Coronavirus Diseases. 2020. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(11), 3843; <https://doi.org/10.3390/ijms21113843>

WHO, COVID-19 Vaccine Tracker. November 12<sup>th</sup> 2021.

Xiong, M. et al. What coronavirus 3C-like protease tells us: From structure, substrate selectivity, to inhibitor design. *Medical Research Reviews*. 2021. 41(4), 1965-1998. <https://doi.org/10.1002/med.21783>

Yamamoto, M. et al. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of Middle East respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016. 60, 6532-6539. <https://doi.org/10.1128/AAC.01043-16>