

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАВИПИРАВИРА И МОЛНУПИРАВИРА ПРОТИВ НОВЫХ ВАРИАНТОВ SARS-COV-2 В СИСТЕМАХ *IN VITRO* И *IN VIVO*

А. Э. Синявин<sup>1,2</sup> ✉, Л. И. Руссу<sup>1</sup>, Д. В. Васина<sup>1</sup>, Е. В. Шидловская<sup>1</sup>, Н. А. Кузнецова<sup>1</sup>, В. А. Гушчин<sup>1,3</sup>, А. Л. Гинцбург<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Москва, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Пандемия заболевания COVID-19 остается важной глобальной проблемой общественного здравоохранения, которая приводит к сотням миллионов случаев заболевания и миллионам летальных исходов. По всему миру активно идут разработка и исследования специфических ингибиторов SARS-CoV-2 для лечения данной инфекции. Такие препараты, как фавипиравир и молнупиравир, проявляющие специфичную противовирусную активность против SARS-CoV-2, уже применяют для лечения пациентов. Однако имеются ограниченные данные об их эффективности, особенно против новых генетических вариантов возбудителя COVID-19. Целью исследования было изучить противовирусный эффект этих препаратов с использованием экспериментальной модели инфекции SARS-CoV-2 на культуре клеток Vero E6 *in vitro* и животной модели инфекции с использованием сирийских хомячков. Установлено, что молнупиравир оказывает выраженное ингибирующее действие против различных вариантов вируса SARS-CoV-2 со значениями IC50 от 16,51 до 7,88  $\mu\text{M}$  *in vitro* и снижает инфекционный титр вируса в легких животных на  $\sim 1,5 \text{ Log}_{10}$  *in vivo*, в то время как фавипиравир проявляет более низкую активность и выраженную токсичность. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейших исследований в направлении подбора дозировок и кратности применения.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусная активность, фавипиравир, молнупиравир, Омикрон, противовирусные препараты

**Финансирование:** исследование выполнено при финансовой поддержке Минздрава России, грант № 12111200070-4 (П16).

**Благодарности:** авторы выражают благодарность сотрудникам НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи А. Захаровой и Т. Ремизову за организацию поставки реагентов для исследования.

**Вклад авторов:** А. Э. Синявин — планирование эксперимента, исследование противовирусной активности, анализ данных, написание текста; Л. И. Руссу — работа с вирусом и животными; Д. В. Васина — работа с животными; Е. В. Шидловская, Н. А. Кузнецова — ПЦР-анализ, обработка данных; В. А. Гушчин — руководство исследованием, редактирование текста; А.Л. Гинцбург — утверждение концепции исследования.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ (протокол № 27 от 6 июня 2022 г.); проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

✉ **Для корреспонденции:** Андрей Эдуардович Синявин  
ул. Гамалеи, д. 16, г. Москва, 123098, Россия; andreysi93@yandex.ru

**Статья получена:** 05.12.2022 **Статья принята к печати:** 20.12.2022 **Опубликована онлайн:** 31.12.2022

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2022.071

## EFFICACY OF FAVIPIRAVIR AND MOLNUPIRAVIR AGAINST NOVEL SARS-COV-2 VARIANTS *IN VITRO* AND *IN VIVO*

Sinyavin AE<sup>1,2</sup> ✉, Russu LI<sup>1</sup>, Vasina DV<sup>1</sup>, Shidlovskaya EV<sup>1</sup>, Kuznetsova NA<sup>1</sup>, Gushchin VA<sup>1,3</sup>, Gintsburg AL<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia.

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Sechenov University, Moscow, Russia

The COVID-19 disease pandemic remains a significant global problem, resulting in hundreds of millions of cases and millions of deaths. The search for specific inhibitors of SARS-CoV-2 for the treatment of this infection remains relevant. Drugs such as Favipiravir and Molnupiravir, which exhibit specific antiviral activity against SARS-CoV-2, are already being used to treat patients. However, there is limited evidence of their effectiveness, especially against novel genetic variants of the COVID-19 pathogen. The aim of this study was to investigate the antiviral effect of these drugs using an *in vitro* experimental model of SARS-CoV-2 infection in Vero E6 cell culture and an animal model of infection using Syrian hamsters. It has been established that Molnupiravir has an inhibitory effect against variants of the SARS-CoV-2 with IC50 values from 16.51 to 7.88  $\mu\text{M}$  *in vitro*, and reduces the infectious titer of the virus in the lungs of animals by  $\sim 1.5 \text{ Log}_{10}$  *in vivo*, in while Favipiravir shows lower activity and severe toxicity. Dose selection and frequency of use remain unexplored.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, antiviral activity, Favipiravir, Molnupiravir, Omicron, antivirals

**Funding:** the study was supported by the Russian Ministry of Health, grant № 12111200070-4 (P16).

**Acknowledgments:** the authors would like to thank the staff of N.I. N.F. Gamaleya A. Zakharova and T. Remizov for organizing the supply of reagents for the study.

**Author contribution:** Sinyavin AE — design of the experiment, study of antiviral activity, data analysis, writing the text; Russu LI — work with the virus and animals; Vasina DV — work with animals; Shidlovskaya EV, Kuznetsova NA — PCR analysis, data processing; Gushchin VA — research supervision, text editing; Gintsburg AL — approval of the research concept.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Institution "N.I. N.F. Gamaleya" of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol № 27 of June 6, 2022); conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

✉ **Correspondence should be addressed:** Andrey E. Sinyavin  
Gamalei, 16, Moscow, 123098, Russia; andreysi93@yandex.ru

**Received:** 05.12.2022 **Accepted:** 20.12.2022 **Published online:** 31.12.2022

**DOI:** 10.24075/brsmu.2022.071

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), продолжает представлять собой угрозу для общественного здравоохранения во всем мире и увеличивает экономическое бремя. Распространение вируса среди людей все еще продолжается, и постоянно появляются новые варианты SARS-CoV-2, что приводит к острой потребности в препаратах для лечения этого заболевания, а также в расширенных исследованиях эффективности одобренных средств для лечения COVID-19.

Для лечения COVID-19 в РФ рекомендуют использовать несколько препаратов, обладающих специфическим противовирусным действием, среди которых фавипиравир и молнупиравир. Остается неизвестным, как изменилась эффективность данных препаратов по мере появления новых вариантов SARS-CoV-2.

Противовирусный препарат широкого спектра действия фавипиравир [1] нацелен на вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp). Он эффективен как против сезонного вируса, так и против птичьего гриппа, а также SARS-CoV-2 в культуре клеток и *in vivo* в экспериментальных животных моделях. В организме человека фавипиравир фосфорилируется клеточными ферментами в его активную форму фавипиравир-рибофуранозил-5'-трифосфат (F-RTP). F-RTP не сильно влияет на клеточную транскрипцию. Существует несколько гипотез относительно того, как F-RTP взаимодействует с RdRp. Некоторые исследования показали, что при встраивании F-RTP в образующуюся цепь РНК он предотвращает удлинение цепи РНК и размножение вируса. Показано также, что присутствие аналогов пурина может снижать противовирусную активность фавипиравира, т. е. возможна конкуренция между F-RTP и пуриновыми нуклеотидами за связывание с RdRp. По результатам клинических исследований, фавипиравир не улучшает время излечения или клинические исходы и не демонстрирует противовирусного эффекта при лечении инфекции COVID-19 [2–4].

$\beta$ -D-N4-гидроксицитидин (NHC, EIDD-1931) представляет собой аналог рибонуклеозида, обладающий широким спектром активности против различных РНК-содержащих вирусов [5]. Молнупиравир (MK-4482/EIDD-2801), или  $\beta$ -D-N4-гидроксицитидин-5'-изопротиловый эфир, является биологически активным пролекарством NHC. Он является пероральным препаратом и более удобен для массового применения среди людей, чем ремдесивир или другие противовирусные агенты, такие как реконвалесцентная плазма и нейтрализующие антитела, которые требуют внутривенных или внутримышечных инъекций и использования в стационаре. Было показано, что NHC эффективен против различных РНК-вирусов, таких как грипп, вирус Эбола (EBOV), вирус венесуэльского энцефалита (VEEV), SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV и родственных зоонозных групп 2b или 2c Bat-CoV в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [6–8]. Серия доклинических и клинических испытаний доказала, что молнупиравир безопасен и эффективен для лечения инфекции SARS-CoV-2 [9, 10]. После перорального приема молнупиравир быстро превращается в активный NHC в плазме, распределяется в различных органах и превращается в соответствующий 5'-трифосфат с помощью киназ организма человека [11]. Известно, что 5'-трифосфат NHC является конкурентным субстратом для вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, интегрируется в вирусную

РНК и приводит к накоплению летальных мутаций в вирусном геноме [12].

С 2022 г. во всем мире доминирует новый вариант SARS-CoV-2 В.1.1.529 («Омикрон») и его дочерние подварианты, содержащие множественные мутации в вирусном геноме [13]. Мутации в RBD-домене S-гликопротеина снижают эффективность преобладающих антител, полученных при естественно перенесенном COVID-19 и вакцинации [14]. С учетом появления новых вариантов SARS-CoV-2 целью данной работы было оценить эффективность фавипиравира и молнупиравира против различных вариантов SARS-CoV-2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на клеточной линии Vero E6 (ATCC CRL-1586). Клетки культивировали в ростовой среде DMEM (Gibco; США), дополненной 5%-й эмбриональной бычьей сывороткой (FBS; HyClone, США), 1× раствор антибиотика-антимикотика (Capricorn Scientific GmbH; Germany) и 1× GlutaMAX (Gibco; США). Для исследования антивирусного эффекта к монослою клеток добавляли различные разведения исследуемого соединения и инкубировали в течение 1 ч при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub>. После этого производили заражение вирусом SARS-CoV-2 при 100 TCID<sub>50</sub> (TCID<sub>50</sub> — тканевая цитопатогенная доза, вызывающая гибель 50% клеток монослоя). В данном эксперименте использовали следующие варианты вируса SARS-CoV-2: «Ухань» В.1.1 (PMVL-4), «Омикрон» BA.4.6 (PMVL-55), «Омикрон» BA.5 (PMVL-52) и «Омикрон» BA.5.2 (PMVL-54). Ингибирование вирус-индуцированного цитопатического эффекта (CPE) под действием соединения определяли с помощью МТТ-теста [15].

Для животной модели инфекции использовали самок сирийских хомячков (питомник «Столбовая»; Россия). Животных содержали в индивидуально-вентилируемых клетках (температура 21–25 °C, влажность 20%, давление –0,1 кПа), со свободным доступом к еде и воде. Световой режим составлял 12 ч света и 12 ч темноты. Животные были разделены на экспериментальные группы (по 5–8 особей), которым перорально вводили молнупиравир (200 мг/кг), фавипиравир (200–300 мг/кг), и контрольную группу инфицированных животных. Производили интраназальное заражение животных при 10<sup>5</sup> TCID<sub>50</sub> SARS-CoV-2 штаммом PMVL-4 или PMVL-52. В течение четырех дней животным вводили исследуемые препараты два раза в день. На пятый день эксперимента животных подвергали эвтаназии ингаляцией CO<sub>2</sub> и цервикальной дислокации, производили их вскрытие и забор легких. Легкие хомячков подвергали гомогенизации с последующим отделением супернатанта низкоскоростным центрифугированием при 12 000 об./мин в течение 10 мин. Титр вируса определяли в монослое клеток Vero E6. Для каждого образца гомогената легких титр вируса определяли спустя 72 ч, и выражали в виде БОЕ/мг легкого (бляшкообразующие единицы). Тотальную РНК из гомогенатов легких выделяли с помощью реагента ExtractRNA («Евроген»; Россия) согласно инструкции производителя. Реакцию обратной транскрипции выполняли с помощью набора реагентов для количественного определения РНК коронавируса SARS-CoV-2 «SARS-CoV-2 FRT» с использованием панели охарактеризованных по количеству копий амплифицируемого фрагмента SARS-CoV-2 (НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи; Россия). Результаты выражали в виде чисел, преобразованных в log<sub>10</sub> вирусной нагрузки SARS-CoV-2 на 1 мг ткани легкого.

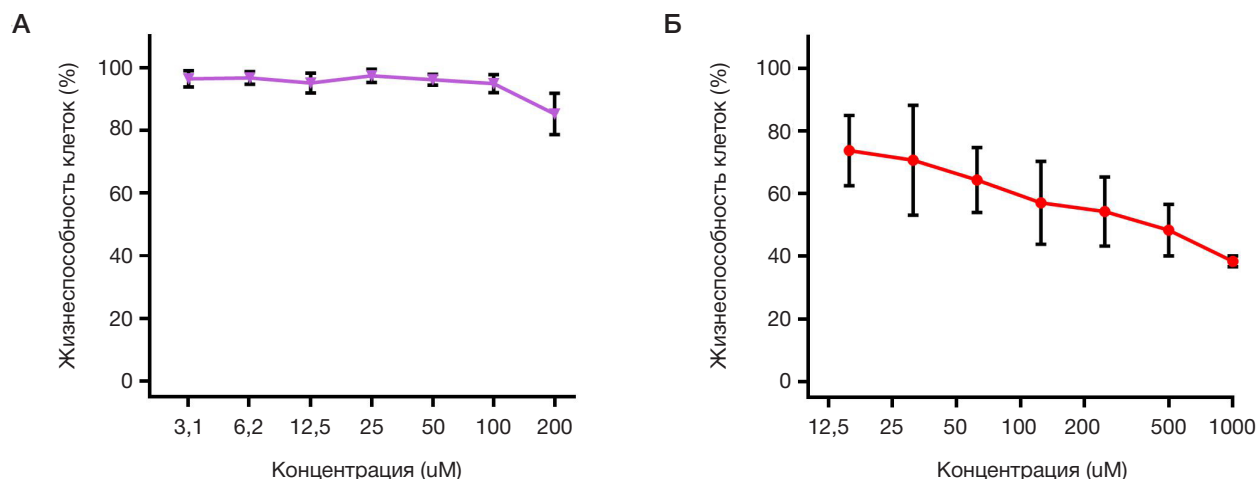


Рис. 1. Исследование цитотоксичности молнупиравира (А) и фавипиравира (Б) с использованием клеток Vero E6

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследований проведена оценка цитотоксичности фавипиравира и молнупиравира в отношении клеток Vero E6. Было выяснено, что фавипиравир обладает выраженным цитотоксическим эффектом, в значительной степени ингибируя пролиферацию клеток в концентрации 1000 µM (снижение жизнеспособности клеток до 60%). При всех остальных протестированных концентрациях фавипиравир дозозависимо проявлял цитотоксический эффект (рис. 1). Молнупиравир не оказывал заметного влияния на жизнеспособность клеток, ингибируя их пролиферацию при 200 µM в среднем на 10%.

Исследование антивирусной активности препаратов фавипиравир и молнупиравир в отношении SARS-CoV-2 проводили с использованием четырех вариантов вируса: референс-штамм варианта «Ухань» (генетическая линия B.1.1) и трех вариантов вируса «Омикрон», циркулирующих в данный момент как в РФ, так и во всем мире (BA.4.6, BA.5 и BA.5.2) (рис. 2). Установлено, что в концентрации 1000 µM фавипиравир не проявлял активности против референс-штамма из линии B.1.1. Ингибирование ~50% при той же концентрации (~160 мг/мл) выявлено для вариантов вируса «Омикрон» BA.5 и BA.5.2. Ингибирование варианта вируса «Омикрон» BA.4.6 не превышало 20%. Молнупиравир показал широкий спектр антивирусной активности, ингибируя все используемые варианты вируса со значениями  $IC_{50}$  от 16.51 до 7.88 µM.

Далее эффективность препаратов была исследована с использованием инфекционной животной модели. Сирийским хомякам перорально через зонд вводили

300 мг/кг фавипиравира или 200 мг/кг молнупиравира. Затем животных подвергали интраназальному заражению вирусом SARS-CoV-2 вариант «Ухань». Препараты давали животным два раза в день, в течение четырех дней. В ходе инфекции животные из контрольной инфицированной группы потеряли вес более чем на 20% ( $p < 0,01$ ). Животные, получавшие фавипиравир, потеряли вес на 10% ( $p > 0,05$ ), проявляли апатию и отказ от корма, что указывает на токсический эффект препарата. Животные, получавшие молнупиравир, набрали вес в ходе эксперимента (рис. 3). Исследование вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в легких животных показало, что как молнупиравир, так и фавипиравир снижают количество РНК ( $1 \text{ Log}_{10}$ ). При определении инфекционного титра SARS-CoV-2 в легких животных было установлено, что все препараты подавляют репликацию вируса. Лечение животных с помощью молнупиравира и фавипиравира в значительной степени снижало титр вируса ( $\sim 1,5 \text{ Log}_{10}$ ). При исследовании эффективности препаратов на животных с использованием варианта вируса «Омикрон» BA.5 было обнаружено, что данный вариант менее патогенен, по сравнению с вариантом вируса «Ухань». Испытуемым особям вводили одинаковые дозы препаратов (200 мг/кг). В ходе эксперимента животные набрали вес во всех исследуемых группах. Выявлено снижение вирусной нагрузки в легких на  $1,5 \text{ Log}_{10}$  для группы животных, получавших молнупиравир (EIDD-2801), однако данные статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). При этом молнупиравир достоверно подавлял репликацию вируса в легких, что отобразилось снижением БОЕ ( $\sim 1,5 \text{ Log}_{10}$ ;  $p < 0,05$ ). Для фавипиравира снижение вирусной нагрузки ( $0,5 \text{ Log}_{10}$ ) и титра жизнеспособного

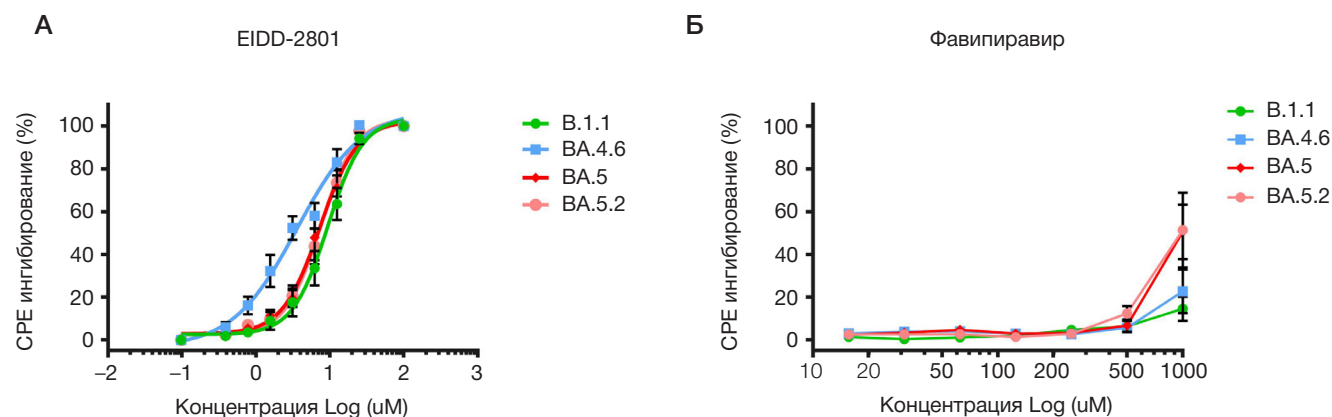


Рис. 2. Антивирусная активность молнупиравира (EIDD-2801) (А) и фавипиравира (Б) против четырех различных вариантов вируса SARS-CoV-2

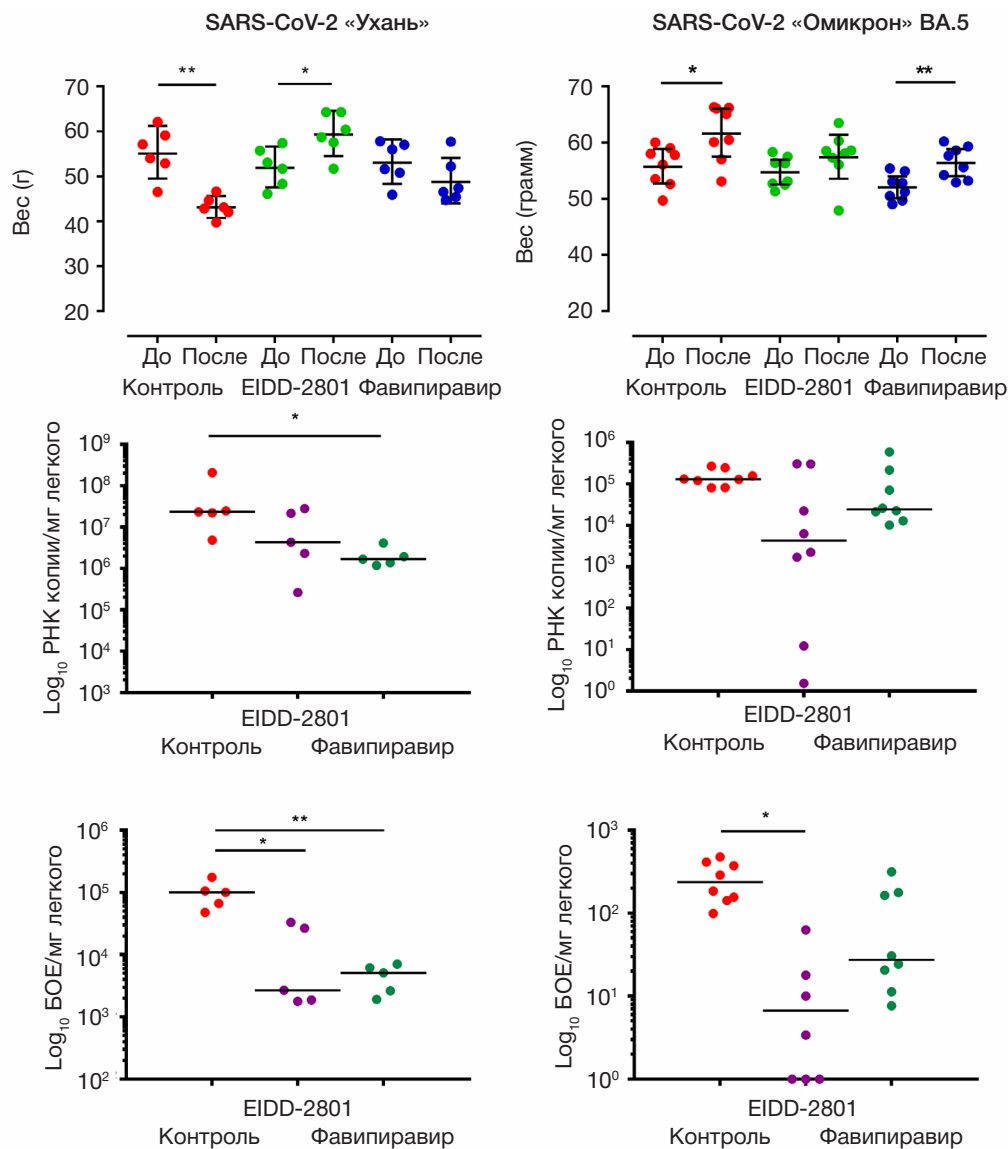
вируса ( $1 \text{ Log}_{10}$ ) было менее выраженным и оказалось статистически недостоверным ( $p > 0,05$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преыдущие исследования антивирусной активности фавипиравира против SARS-CoV-2 показывают, что он обладает невысоким противовирусным эффектом со значениями  $EC_{50} > 200 \mu\text{M}$ . Высокие дозы фавипиравира были связаны с признаками токсичности у животных при исследовании эффективности препарата [16], поскольку *in vivo* фавипиравир проявляет антивирусный эффект при двукратной дозировке в 300 мг/кг, со снижением инфекционного титра вируса в легких на  $\sim 1,5 \text{ Log}_{10}$  [17]. В других работах показано, что фавипиравир проявляет активность со значением  $EC_{50} \sim 62 \mu\text{M}$  [18]. Полученные в ходе нашего исследования результаты тоже указывают на ограниченный противовирусный потенциал фавипиравира. При инфицировании клеток Vero E6 вирусом SARS-CoV-2 установлено, что данный препарат не обладает антивирусной активностью *in vitro*, а также проявляет цитотоксичность. Нами показана эффективность данного

препарата в дозе 300 мг/кг два раза в день на животной модели инфекции с применением варианта вируса «Ухань». На животной модели с применением варианта вируса «Омикрон» при использовании сниженной до 200 мг/кг дозировки эффект оказался недостоверным. Однако изменения в поведении животных и снижение их веса при лечении фавипиравиром в дозе 300 мг/кг указывают на его токсический эффект и необходимость дальнейшего подбора дозы, чтобы сочетать отсутствие токсичности и сохранение активности препарата.

Исследования с использованием первичных клеток человека и других клеточных линий подтвердили, что НМС (активный метаболит молнупиравира) обладает мощной противовирусной активностью против различных коронавирусов, таких как SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV. Значения  $IC_{50}$  для молнупиравира против SARS-CoV-2 составляли 0,3–0,08  $\mu\text{M}$  [19]. Нами установлено, что молнупиравир проявляет противовирусную активность для всех исследованных вариантов вируса SARS-CoV-2, с проявлением низкой цитотоксичности. Молнупиравир проявлял противовирусную активность на животных, инфицированных вирусом как варианта «Ухань», так и



**Рис. 3.** Исследование эффективности препаратов против варианта вируса «Ухань» и «Омикрон» BA.5 с использованием животной модели инфекции. Представлены графики изменения веса животных, а также значения вирусной нагрузки и титра вируса в легких для каждого животного в соответствующей группе. ANOVA with Tukey's post hoc test: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$

«Омикрон» BA.5. В недавно проведенном исследовании молнупиравир тоже ингибировал репликацию вируса в легких хомяков, инфицированных вариантом вируса «Омикрон» [20]. Молнупиравир значительно ингибировал репликацию вируса в верхних и нижних дыхательных путях хомяков. При этом исследователи установили, что «Омикрон» менее патогенен для животных, по сравнению с более ранними генетическими линиями SARS-CoV-2 [21].

## ВЫВОДЫ

Препарат фавипиравир проявлял достаточно низкий антивирусный эффект против SARS-CoV-2 в максимальной протестированной концентрации, которая обладала наиболее выраженным цитотоксическим эффектом. В связи с выраженным цитотоксическим потенциалом и слабой антивирусной активностью *in vitro* и *in vivo* требуется

проведение дополнительных исследований безопасности и эффективности фавипиравира, проведение подбора дозировок, кратности применения, а также уточнение показаний к применению, чтобы сочетать эффективность с минимальной токсичностью для организма человека. В случае молнупиравира мы наблюдали более выраженную эффективность и безопасность с использованием моделей *in vitro* и *in vivo*. Результаты в отношении активности против варианта «Омикрон» расширяют ранее полученные данные для обоих препаратов. Требуются дальнейшие усилия в поиске новых ингибиторов и их композиций, обладающих более высокой специфичной противовирусной активностью. Необходимы дальнейшие исследования допущенных к применению средств фавипиравир и молнупиравир с целью подбора оптимальных схем лечения для достижения максимального противовирусного эффекта.

## Литература

1. Yousuke F, Takashi K, Takaaki N. Favipiravir (T-705), a broad-spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93 (7): 449–63.
2. McMahon JH, Lau JS, Coldham A, et al. Favipiravir in early symptomatic COVID-19, a randomised placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2022; 20 (54): 101703.
3. Yanagisawa K, Takara K, Suga H, et al. The Assessment of the Efficacy and Safety of Favipiravir for Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Non-randomized, Uncontrolled Single-arm Prospective Study. *Intern Med.* 2022; 61 (21): 3197–204.
4. Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, et al. Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28 (4): 602–8.
5. Lee CC, Hsieh CC, Ko WC. Molnupiravir-A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10 (11): 1294.
6. Toots M, Yoon JJ, Hart M, Natchus MG, Painter GR, Plemper RK. Quantitative efficacy paradigms of the influenza clinical drug candidate EIDD-2801 in the ferret model. *Transl Res.* 2020; 218: 16–28.
7. Yoon JJ, Toots M, Lee S, et al. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62 (8): e00766–18.
8. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med.* 2020; 12 (541): eabb5883.
9. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature.* 2021; 591 (7850): 451–7.
10. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NC, Morin MJ, Szewczyk LJ, Painter GR. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66 (5): e02428–20.
11. Imran M, Arora MK, Asdaq SM, et al. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules.* 2021; 26 (19): 5795.
12. Kabinger A, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, Höbartner C, Cramer P. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 2021; 28 (9): 740–746.
13. Mohapatra RK, Kupplil S, Suvvari TK, et al. SARS-CoV-2 and its variants of concern including Omicron: A never ending pandemic. *Chem Biol Drug Des.* 2022; 99 (5): 769–88.
14. Gushchin VA, Pochtovyi AA, Kustova DD, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 Major Genetic Lineages in Moscow in the Context of Vaccine Prophylaxis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (23): 14670.
15. Siniavin AE, Streltsova MA, Nikiforova MA, et al. Snake venom phospholipase A2s exhibit strong virucidal activity against SARS-CoV-2 and inhibit the viral spike glycoprotein interaction with ACE2. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78 (23): 7777–94.
16. Driouch JS, Cochin M, Lingas G, et al. Favipiravir antiviral efficacy against SARS-CoV-2 in a hamster model. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 1735.
17. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJ, et al. The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. *EBioMedicine.* 2021; 72: 103595.
18. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020; 30 (3): 269–71.
19. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med.* 2020; 12 (541): eabb5883.
20. Rosenke K, Okumura A, Lewis MC, Feldmann F, Meade-White K, Bohler WF, Griffin A, Rosenke R, Shaia C, A Jarvis MA, Feldmann H. Molnupiravir inhibits SARS-CoV-2 variants including Omicron in the hamster model. *JCI Insight.* 2022; 7 (13): e160108.
21. Yuan S, Ye ZW, Liang R, et al. Pathogenicity, transmissibility, and fitness of SARS-CoV-2 Omicron in Syrian hamsters. *Science.* 2022; 377 (6604): 428–33.

## References

1. Yousuke F, Takashi K, Takaaki N. Favipiravir (T-705), a broad-spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93 (7): 449–63.
2. McMahon JH, Lau JS, Coldham A, et al. Favipiravir in early symptomatic COVID-19, a randomised placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2022; 20 (54): 101703.
3. Yanagisawa K, Takara K, Suga H, et al. The Assessment of the Efficacy and Safety of Favipiravir for Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Non-randomized, Uncontrolled Single-arm Prospective Study. *Intern Med.* 2022; 61 (21): 3197–204.
4. Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, et al. Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28 (4): 602–8.

5. Lee CC, Hsieh CC, Ko WC. Molnupiravir-A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10 (11): 1294.
6. Toots M, Yoon JJ, Hart M, Natchus MG, Painter GR, Plemper RK. Quantitative efficacy paradigms of the influenza clinical drug candidate EIDD-2801 in the ferret model. *Transl Res*. 2020; 218: 16–28.
7. Yoon JJ, Toots M, Lee S, et al. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (8): e00766–18.
8. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med*. 2020; 12 (541): eabb5883.
9. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021; 591 (7850): 451–7.
10. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NC, Morin MJ, Szewczyk LJ, Painter GR. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65 (5): e02428–20.
11. Imran M, Arora MK, Asdaq SM, et al. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules*. 2021; 26 (19): 5795.
12. Kabinger A, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kocic G, Hillen HS, Höbartner C, Cramer P. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol*. 2021; 28 (9): 740–746.
13. Mohapatra RK, Kuppli S, Suvvari TK, et al. SARS-CoV-2 and its variants of concern including Omicron: A never ending pandemic. *Chem Biol Drug Des*. 2022; 99 (5): 769–88.
14. Gushchin VA, Pochtovyi AA, Kustova DD, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 Major Genetic Lineages in Moscow in the Context of Vaccine Prophylaxis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (23): 14670.
15. Siniavin AE, Streltsova MA, Nikiforova MA, et al. Snake venom phospholipase A2s exhibit strong virucidal activity against SARS-CoV-2 and inhibit the viral spike glycoprotein interaction with ACE2. *Cell Mol Life Sci*. 2021; 78 (23): 7777–94.
16. Driouch JS, Cochin M, Lingas G, et al. Favipiravir antiviral efficacy against SARS-CoV-2 in a hamster model. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 1735.
17. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJ, et al. The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. *EBioMedicine*. 2021; 72: 103595.
18. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30 (3): 269–71.
19. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med*. 2020; 12 (541): eabb5883.
20. Rosenke K, Okumura A, Lewis MC, Feldmann F, Meade-White K, Bohler WF, Griffin A, Rosenke R, Shaia C, A Jarvis MA, Feldmann H. Molnupiravir inhibits SARS-CoV-2 variants including Omicron in the hamster model. *JCI Insight*. 2022; 7 (13): e160108.
21. Yuan S, Ye ZW, Liang R, et al. Pathogenicity, transmissibility, and fitness of SARS-CoV-2 Omicron in Syrian hamsters. *Science*. 2022; 377 (6604): 428–33.