

CIKLODEXTRINEK SZEREPE A COVID-19 ELLENI KÜZDELEMBEN

Réti-Nagy Katalin*, Bácskay Ildikó, Vecsernyés Miklós, Fenyvesi Ferenc
Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai Tanszék



Absztrakt

A SARS-CoV-2 vírus 2019. év végi felbukkanása óta nagyszámú terápiás stratégia látott napvilágot a kórokozó miatt sokszor nagyon súlyos állapotba kerülő betegek kezelésére. Ahogy egyre több ismeret áll rendelkezésre a vírusról, annál jobban lehet a terápia kapcsán felmerülő lehetőségeket is finomítani. A ciklodextrinek már régóta ismert molekulák a gyógyszeriparban, különleges szerkezetükből adódóan sokféleképpen felhasználhatók gyógyszerfejlesztés során. Tekintettel a jelenlegi pandémiás helyzetre fontosnak gondoltuk összefoglalni, hogy a kutatócsoportunk által már évek óta vizsgált ciklodextrin molekuláknak milyen szerepe lehet a COVID-19 betegség terápiájában.

Kulcsszavak: ciklodextrin, COVID-19, SARS-CoV-2

ROLE OF CYCLODEXTRINS IN THERAPEUTIC STRATEGIES OF COVID-19

Abstract

Since the emergence of the SARS-CoV-2 virus in late 2019, several therapeutic possibilities have appeared to treat patients who are often in severe condition due to the pathogen. As more information becomes available about the virus, the therapeutic strategies can be more specific. Cyclodextrins are well known molecules in the pharmaceutical industry. Due to their special structure they can be widely used in drug development. One of our main research topic is the application of cyclodextrins, so considering the current pandemic situation, it was relevant for us to summarize the role of cyclodextrin molecules in the therapy of COVID-19 disease.

Keywords: cyclodextrin, COVID-19, SARS-CoV-2

BEVEZETÉS

Napjainkban minden olyan kutatócsoport - amelynek kicsit is kapcsolódhat a kutatási területe a COVID-19 pandémiához – azon dolgozik, hogy miképpen lehetne a világvárványt megállítani. Ahogy telik az idő, egyre több és több hipotézis merül fel, majd egyre több kutatási eredmény áll rendelkezésünkre és a teljes képnek egyre nagyobb része válik ismertté.

A Debreceni Egyetem Gyógyszertechnológiai Tanszékén működő kutatócsoportunk egyik fő kutatási területe a ciklodextrinek alkalmazása és biológiai hatásaik feltérképezése. Felmerült bennünk a

kérdés, vajon a ciklodextrineket hogyan lehetne bevetni a SARS-CoV-2 elleni küzdelemben? Szakirodalmi kutatómunkánk eredményét ebben a rövid összefoglaló cikkben szeretnénk megosztani.

A ciklodextrinekről

A ciklodextrinek ciklikus oligoszacharidok, kémiai szerkezetük alapján három csoportra oszthatók: az α -ciklodextrinek 6-, a β -ciklodextrinek 7-, a γ -ciklodextrinek 8 glükopiranoz egységből állnak (1. ábra), és α -(1→4) interglükozidos kötést tartalmaznak. A ciklodextrinekben valamennyi glükopiranoz egység C-1 konformációt vesz fel, ebből adódóan a molekulák belső ürege apoláros,

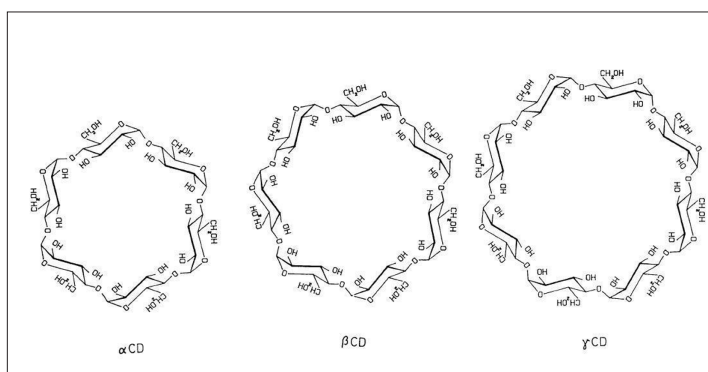
* A levelező szerző elérhetősége: Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai Tanszék; 4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.; retinagykatalin@pharm.unideb.hu

míg a külső rész inkább poláros, azaz vízben jól oldódó.⁷ A szerkezetből adódóan megfelelő méretű, lipofil sajátságú molekulákat képesek üregükbe zárni, úgynevezett zárványkomplexet képezve. A komplexált molekula (pl.: gyógyszer hatóanyagok) vízdékonysága jelentősen megnőhet. Természetes eredetű molekulákat is komplexálhatnak, melyek közül legismertebb a β -ciklodextrinek koleszterinkötő képessége. Ez a tulajdonságuk felhasználható a koleszterin kivonására a sejtmembránból, ezen keresztül további sejtmembránhoz kapcsolódó hatás váltható ki.

Sokoldalú felhasználhatóságuk nem csak a gyűrűs szerkezetnek, hanem szubsztituálhatóságuknak is köszönhető. A szubsztituensek sajátságai és a szubsztituáltság foka is nagyban befolyásolja a képződött ciklodextrin származék tulajdonságait, például oldékonyságnövelő képességüket vagy toxicitásukat. Jellegzetes képviselőjük a 2-hidroxi-propil-béta-ciklodextrin (HP- β -CD) és a szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBE- β -CD), melyek intravénás formulációkban is alkalmazhatók. Hidrofób üregükbe a gyűrű méretétől függően különféle kismolekulákat, proteineket és oligonukleotidokat is képesek komplexálni.²

A ciklodextrinek kiválóan alkalmazhatóak nanogyógyszerek formulálásakor, hiszen:³

- képesek megvédeni a komplexált hatóanyagot a fiziológias közegben bekövetkező kölcsönhatásoktól
- képesek növelni a hatóanyag felszívódásának mértékét azáltal, hogy kölcsönhatásba lépnek a biológiai membránokkal
- befolyásolható velük a hatóanyag felszabadulásának üteme és helyszíne
- a ciklodextrineknek számos olyan származéka van, mely biztonságosan alkalmazható és nem vált ki immunválaszt.



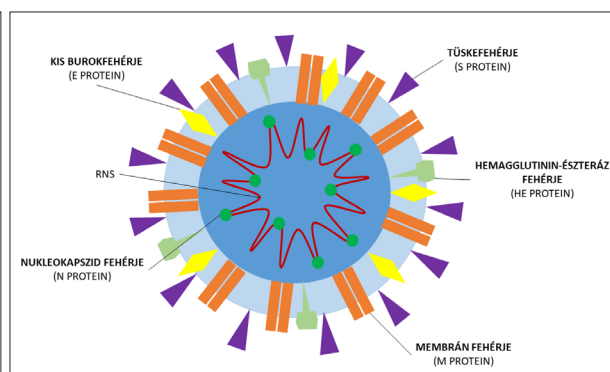
1. ábra. A ciklodextrinek szerkezete¹

Röviden a SARS-CoV-2 vírusról és a fertőzés terápiás lehetőségeiről

2019 decemberében azonosították a SARS-CoV-2-t, egy új típusú β -koronavírust, mint az „új koronavírus betegség 19” (COVID-19) világjárvány kórokozóját. A koronavírusok morfológiájukban és kémiai szerkezetükben hasonlítanak egymásra, elsősorban madarak és emlős állatok szervezetében találhatóak meg. Az állati gazdaszervezetekről terjedhetnek át az emberekre is. A β -koronavírusok - köztük a SARS-CoV-2 is - számos szerkezeti fehérjével rendelkeznek, beleértve a tüske (S), a burok (E), a membrán (M), a hemagglutinin-észteráz (HE) és a nukleokapszid (N) fehérjéket (2. ábra).^{4,5}

Több vírus (pl. influenza, herpes simplex vagy a koronavírusok) esetén elmondható, hogy a vírusokat egy lipid réteg veszi körbe, melyet lipidburoknak neveznek. Az adott vírus lipidburokának összetétele hasonló a gazdasejt membránjához, hiszen abból fűződik le a vírus replikációja során. A koronavírusokról már ismert, hogy az endoplazmatikus retikulum és a Golgi közötti klaszterből fűződnek le, így a lipidburokuk összetétele az endoplazmatikus retikulum membránjának összetételére hasonlít (ez a plazmamembránhoz képest több foszfatidilkolint, viszont kevesebb koleszterint és szfingolipidet tartalmaz).⁶

A SARS-CoV-2 gazdasejttel való fúziójának kulcsfontosságú lépése, hogy a vírus tüskefehérjeje (S protein) a célsejt felszínén lévő heparán-szulfát molekulával lép kölcsönhatásba, melynek hatására a tüskefehérje S1 alegységén lévő receptor kötő egység (receptor binding domain, RBD) konformációja megváltozik és így képes a sejt felszíni ACE2 fehérjével kapcsolódni.^{7,8}



2. ábra. A SARS-CoV-2 vírus felépítésének sematikus ábrázolása⁵

A vírus cseppfertőzéssel gyorsan és hatékonyan terjed, ennek megelőzésére a már mindenki által jól ismert védelmi intézkedéseket vezették be a hatóságok (orrot és száját eltakaró maszk használata, távolságtartás, fertőtlenítőszeres megfelelő használata, stb.). Többféle terápiás stratégia létezik, az egyik legfontosabb a vakcina kifejlesztése. Örvendetes hír, hogy sikeres volt több vakcinafejlesztés is, és így megkezdődhetett a tömeges immunizálás. A legígéretesebb (legköltségesebb és legidőigényesebb) módszer az új antivirális gyógyszerek kifejlesztése, amelyek kifejezetten gátolják a vírus "életciklusának" lehetséges célpontjait. Ezen felül bevethető a fertőzésen már átesett betegek vérplazmájának adása, illetve korábban már engedélyezett hatóanyagok indikáción kívüli („off-label”) alkalmazása vagy az indikáció kiterjesztése.⁴

Az antivirális kezelések - azok közül kiemelten a COVID-19 terápia - során többféle célból is alkalmazhatunk ciklodextrineket:

- Gyógyszertechnológiai segédanyagként
 - » Az antivirális hatóanyagok oldékonyságának javítása céljából
 - Az Amerikai Egyesült Államokban és már az Európai Unióban is engedélyezett Veklury (remdesivir) esetében szulfobutiléter- β -ciklodextrint (SBE- β -CD) használnak (9,10). Érdekes adat, hogy a Veklury 100 mg-os koncentrátum oldatos infúzióhoz 6 g nátrium szulfobutiléter-béta-ciklodextrint tartalmaz injekciós üvegenként, tehát 60-szoros tömegű SBE- β -CD-vel lehet a remdesivirt vizes oldatban úgy stabilizálni, hogy további hígítás után intravénás infúzióban adagolható maradjon.
 - Számos vírus (köztük a SARS-CoV és SARS-CoV-2 is) a sejtfelszíni angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2) extracelluláris S-fehérjéjéhez kötődve képes bejutni a célsejtekbe. Az ACE2 extracelluláris régiója, az oldékony ACE2 (sACE2) önállóan is megtartja az enzimaktivitását és így alkalmazható a vírusok blokkolására. Sun és munkatársai úgy vélik, hogy az sACE2 fehérje vízdékonysága növelhető ciklodextrinnel történő komplexálás során, ezáltal könnyebben alkalmazható aeroszolként, szemcseppeként vagy éppen

orrcseppeként a vírus kötődésének megakadályozására a légutakban, a kötőhártyán vagy az orrnyálkahártyán.¹¹

- » Az antivirális hatóanyagok stabilitásának növelése céljából
 - A fő gyulladáscsökkentő citokinek ellen alkalmazott monoklonális antitestek azért lehetnek a Covid-19 hatékony kiegészítő terápiás szereik, mert a betegség során kialakuló szervkárosodásokat a nagymértékű citokin felszabadulás, az ún. „citokin-vihar” okozza.¹² A HP- β -CD és a β -CD markánsan befolyásolja a porlasztva szárított immunglobulin G stabilitását és részecske tulajdonságait. A segédanyagok típusa, valamint koncentrációja az antitestkészítményekben befolyásolja a hozamot, a részecskeméretet, az aerodinamikai viselkedést és az antitest stabilitását. Különösen a HP- β -CD nem csak a por aeroszol teljesítményét javítja, hanem hozzájárul a fehérje másodlagos szerkezetének megőrzéséhez, és gátolja annak aggregációját a porlasztva szárítás során. A Higashi és munkatársai eredményei¹³ azt is sugallják, hogy az α - vagy γ -CD-ből és polietilén-glikolból (20 000 Da molekulatömegű) álló polipszeudorotaxán-hidrogélek jelentősen javították az emberi immunglobulin G stabilitását a melegítés és rázás ellen.¹⁴
 - A ribonukleinsav interferencián alapuló antivirális terápiában is hatékonyan alkalmazhatók a ciklodextrin, hiszen az oligonukleotidok önmagukban nem stabilak, a szervezetbe kerülve a nukleázok által hamar lebontásra kerülnek. Különösen a kationos ciklodextrin származékok alkalmasak az oligonukleotidok hatékony komplexálására és stabilizálására.¹⁴
- Immunstimuláló adjuvánsként: a HP- β -CD kiválóan alkalmas immunstimuláló adjuvánsként történő felhasználásra. A vírus alegységet vagy hírvivő ribonukleinsavat (mRNS-t) tartalmazó vakcinák kevésbé immunogének, ezért szükséges hatékony, tartós hatású és biztonságosan alkalmazható adjuvánt hozzáadni. A HP- β -CD a kettes típusú "T-helper" limfocitákat aktiválja, növeli az antigén specifikus antitestek szintjét és meghosszabbítja az immunválasz idejét. Emellett kisebb mértékű immunglobulin E

termelődést vált ki, ezáltal a szintén ilyen szerepben alkalmazott alumíniumsóknál kevésbé allergizáló hatású.^{15,16} A HP- β -CD nyálkahártyán alkalmazva is hatásos adjuváns lehet, mivel antigénspecifikus immunglobulin A és immunglobulin G termelődést indukál a légúti nyálkahártya szöveteiben, mint ahogy a vérben.¹⁴

- Antivirális hatóanyagként:

- » Az egyik hatásmechanizmus a ciklodextrinek koleszterin komplexáló képességén alapszik.
 - A membránjukban koleszterint tartalmazó vírusok a ciklodextrinek célpontjává válhatnak: a koleszterin kivonása a vírus membránjából csökkenti annak fertőzőképességét.
 - Emellett a célsejtek membránkoleszterin tartalmának csökkentése kevésbé fogékonyá teszi azokat a vírusokkal szemben.¹⁷ Többek között az influenza A és a koronavírusok esetében is fontos szerepet játszik a célsejthez való kötődésben a koleszterinben gazdag lipid tutajok jelenléte a membránban. De ezek a lipid tutajok nem csak a vírusok kapcsolódása szempontjából fontosak, hiszen emellett az immunrendszer működésében és a gyulladásos folyamatokban is jelentős szerepet töltenek be. Így az ezeket célzó terápiák több szempontból is hatásosak lehetnek a COVID-19 betegség kezelésében, hiszen ez a fertőzés többek között kóros immunválaszt és súlyos gyulladásos folyamatokat indukálhat.¹⁸ Különbféle sejtvonalakon vizsgálva, az egyes vírusok kötődését hatékonyan gátolta, ha a lipid tutajok szerkezetét tönkretették ciklodextrinekkel történő koleszterin kivonással.¹⁹⁻²¹ Illetve olasz kutatóknak sikerült kifejleszteniük egy orálisan alkalmazandó spray-t, amelynek α -ciklodextrin tartalma képes a lipid tutajok szfingolipid mennyiségét lecsökkenteni, és így az antivirális hidrox-tirozollal együtt a SARS-CoV-2 vírus endocitózist meggátolni.²²
 - Sejt felszíni ACE2 receptort expresszáló sejtvonalakon azt is kimutatták, hogy a metil- β -ciklodextrin kezelés hatására lecsökkenő membrán koleszterin-tartalom miatt megfeleződött a bekötődő

virális S glikoproteinek száma, emellett a metil- β -ciklodextrin kezelés kis mértékben, dózis-függő módon képes volt csökkenteni az ACE2 receptor expresszióját is a sejtmembránban.²³

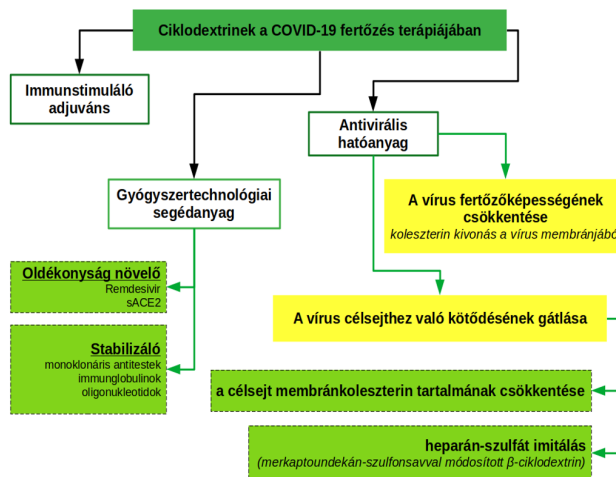
- A ciklodextrinek hatékonyan alkalmazhatóak a száj, a torok és az orr nyálkahártyáit érintő vírusos támadások megelőzésében is. A SARS-CoV-2 emberről emberre történő továbbításának módjai a közvetlen átvitel, például tüsszögés, köhögés, apró cseppek belégzésével történő átvitel és érintkezés útján történő továbbítás, például érintkezés az orr-, száj- és szemnyálkahártyákkal. Jelenleg klinikai tesztelés alatt áll egy antimikrobiális hatású bioflavonoidot (Citrox) és β -ciklodextrint is tartalmazó szájöblítő. Azt remélik, hogy a termék kiegészítő terápiaként hozzájárulhat a SARS-CoV-2 vírusterhelés csökkentéséhez, megakadályozva ezzel az orális terjedést. A vírus oxidációval szembeni sebezhetőségét kihasználva az oxidatív amfifil ciklodextrinek alkalmazását is javasolták kiegészítő stratégiaként a nyálkahártya vírusterhelésének csökkentésére.^{14,24}
- » A másik hatásmechanizmus a vírusok célsejthez való kötődéséért felelős sejt felszíni szénhidrátok (pl. heparán-szulfát) imitálása. A heparin-szulfát is jó antivirális szer lenne ilyen szempontból, csak hogy a megfelelő hígítással már sajnos elveszti hatékonyságát. Friss kutatások szerint a 11-szulfanil-1-undekánszulfonát oldallánccal módosított β -ciklodextrin egy biokompatibilis, széles spektrumú virucid szer, heparán-szulfát függő vírusok esetében hatékony.²⁵

MEGBESZÉLÉS

A ciklodextrinek - különleges szerkezetüknek köszönhetően - számos iparág területén alkalmazhatóak, a gyógyszeripar is egyre szélesebb körben használja ezeket a molekulákat. Gyógyszertechnológiai segédanyagként az "egyszerű" hatóanyag komplexáláson túl a modern gyógyszerhordozó rendszerek fejlesztéséhez is sokoldalúan felhasználhatók.² A fő célok ebben az esetben a hordozott hatóanyag(ok) oldékonyságának és/vagy sta-

bilitásának növelése, mely a COVID-19 fertőzés terápiájában használható hatóanyagok esetében is megvalósítható. Hidroxipropil- β -ciklodextrin alkalmazása esetében immunstimuláló hatás is tapasztalható, ez antivirális terápia esetében különösen előnyös. Emellett a ciklodextrinek önmagukban is lehet antivirális hatása (a vírus fertőzőképességének csökkentésével vagy a célsejt-hez való bekötődés gátlásával). Egyrészt a vírus membránjának vagy a célsejt membránjának koleszterin vagy szfingolipid tartalmát képesek annak komplexálásával hatékonyan lecsökkenteni. Másrészt a vírus kötődéséért felelős sejtfelszíni receptorok is imitálhatóak ciklodextrinek felhasználásával: a merkaptoun-dekán-szulfonsavval módosított β -ciklodextrin ilyen módon képes kifejteni széles spektrumú antivirális hatását (3. ábra).²⁵

Összességében elmondhatjuk, hogy a ciklodextrin molekulák a SARS-CoV-2 vírus elleni küzdelemben több támadási ponton is bevetethők, érdemes tehát a további kutatások és fejlesztések során is



3. ábra. Ciklodextrinek a COVID-19 fertőzés terápiájában

foglalkozni velük. Rövid összefoglalónkkal a ciklodextrinek széleskörű alkalmazhatóságán túl új terápiás stratégiákra is fel kívántuk hívni a figyelmet, illetve betekintést nyújtani a gyógyszeres formulációk fejlesztéséhez és a sikeres terápiához nélkülözhetetlen segédanyagokra és szerepükre.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.4-15-2020-00008 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg. A közlemény a TKP2020-NKA-04 számú projekt keretében, az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a 2020-4.1.1-TKP2020 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

SZERZŐI HOZZÁJÁRULÁS

Irodalmi kutatómunka: R-N. K, F. F.

Cikk írása – a cikk szövegének összeállítása, ábrakészítés, R-N. K.

Cikk írása – az eredeti szöveg javítása, szerkesztése –B. I., V. M., F. F.

ÖSSZEFÉRHETLENSÉGI NYILATKOZAT

Nincs összeférhetlenség.

IRODALOM

- Szejtli J. Past, present and future of cyclodextrin research. Pure Appl Chem. 2004;76(10):1825-45.
- Zhang J, Ma PX. Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: Recent progress and future perspective. Adv Drug Deliv Rev. 2013;65(9):1215-33.
- Adeoye O, Cabral-Marques H. Cyclodextrin nanosystems in oral drug delivery: A mini review. Int J Pharm. 2017;531(2):521-31.
- Seyedpour S, Khodaei B, Loghman AH, Seyedpour N, Kiosomi MF, Balibegloo M, et al. Targeted therapy strategies against SARS-CoV-2 cell entry mechanisms: A systematic review of in vitro and in vivo studies. J Cell Physiol. 2020 Sep 9.
- Umar Y, Al-Batty S, Rahman H, Ashwaq O, Sarief A, Sadique Z, et al. Polymeric Materials as Potential Inhibitors Against SARS-CoV-2. J Polym Environ. 2021.
- O'Donnell VB, Thomas D, Stanton R, Maillard J-Y, Murphy RC, Jones SA, et al. Potential Role of Oral Rinses Targeting the Viral Lipid Envelope in SARS-CoV-2 Infection. Function. 2020 Jan 1;1(1).
- Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. Cell. 2020;183(4):1043-1057.e15.
- Yao H, Song Y, Chen Y, Wu N, Xu J, Sun C, et al. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. Cell. 2020;183(3):730-738.e13.
- Sohajda T. SBEC-enabled Remdesivir Receives FDA's Emergency Use Authorization for the Treatment of COVID-19. Cyclodextrin News [Internet]. 2020; Available from: <https://cyclodextrinnews.com/2020/05/02/sbec-enabled-remdesivir-receives-fdas-emergency-use-authorization-for-the-treatment-of-covid-19/>
- European Medicines Agency. Veklury [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
- Sun P, Lu X, Xu C, Wang Y, Sun W, Xi J. CD-sACE2 inclusion compounds: An effective treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Med Virol. 2020;92(10):1721-3.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS,

- Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4.
13. Higashi T, Tajima A, Ohshita N, Hirotsu T, Hashim IIA, Motoyama K, et al. Design and Evaluation of the Highly Concentrated Human IgG Formulation Using Cyclodextrin Polypseudorotaxane Hydrogels. *AAPS PharmSciTech*. 2015;16(6):1290–8.
 14. Garrido PF, Calvelo M, Blanco-González A, Veleiro U, Suárez F, Conde D, et al. The Lord of the NanoRings: Cyclodextrins and the battle against SARS-CoV-2. *Int J Pharm*. 2020;588:119689.
 15. Kusakabe T, Ozasa K, Kobari S, Momota M, Kishishita N, Kobiyama K, et al. Intranasal hydroxypropyl- β -cyclodextrin-adjuvanted influenza vaccine protects against sub-heterologous virus infection. *Vaccine*. 2016;34(27):3191–8.
 16. Onishi M, Ozasa K, Kobiyama K, Ohata K, Kitano M, Taniguchi K, et al. Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Spikes Local Inflammation That Induces Th2 Cell and T Follicular Helper Cell Responses to the Coadministered Antigen. *J Immunol*. 2015 Feb 13;194(6):2673–82.
 17. Braga SS. Cyclodextrins: Emerging Medicines of the New Millennium. Vol. 9, *Biomolecules*. 2019. p. 801.
 18. Sviridov D, Miller YI, Ballout RA, Remaley AT, Bukrinsky M. Targeting Lipid Rafts-A Potential Therapy for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:574508.
 19. Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;369(2):344–9.
 20. Pratelli A, Colao V. Role of the lipid rafts in the life cycle of canine coronavirus. *J Gen Virol*. 2015;96:331–7.
 21. Barman S, Nayak DP. Lipid Raft Disruption by Cholesterol Depletion Enhances Influenza A Virus Budding from MDCK Cells. *J Virol*. 2007;81(22):12169–78.
 22. Paolacci S, Ceccarini MR, Codini M, Manara E, Tezzele S, Percio M, et al. Pilot study for the evaluation of safety profile of a potential inhibitor of SARS-CoV-2 endocytosis. *Acta Biomed*. 2020;91(13-S):e2020009.
 23. Baglivo M, Baronio M, Natalini G, Beccari T, Chiurazzi P, Fulcheri E, et al. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? *Acta Biomed*. 2020;91(1):161–4.
 24. Carrouel Florence. COVID-19: nasal and Salivary Detection of the SARS-CoV-2 Virus After Antiviral Mouthrinses [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04352959>
 25. Jones ST, Cagno V, Janeček M, Ortiz D, Gasilova N, Piret J, et al. Modified cyclodextrins as broad-spectrum antivirals. *Sci Adv*. 2020;6(5):eaax9318.