



## СТАДА България дистрибутира под търговската марка ViruProtect спрей при настинка продукта ColdZyme на шведската компания Enzymatica

Бярки Стефансон ИД в ORCID: 0000-0002-0363-5162

### Инактивиране на SARS-CoV-2 и HCoV-229E *in vitro* от медицинското изделие ColdZyme® спрей за уста срещу обикновена настинка

Д-р Аугуста Гудмундслотир<sup>1,2</sup>, д-р Рейнир Шевинг<sup>2</sup>, д-р Фредрик Линдберг, дмн.<sup>3,4</sup> и д-р Бярки

*Аугуста Гудмундслотир, тел. +354-525-4000; имейл: [ag@hi.is](mailto:ag@hi.is)*

<sup>2</sup>*Zymetech, Fiskislod 39, 101 Reykjavik, Исландия.*

*Бярки Стефансон, тел. +354-551-5400; имейл: [bjarkis@zymetech.com](mailto:bjarkis@zymetech.com)*

*Рейнир Шевинг, тел. +354-551-5400; имейл: [reynir.scheving@zymetech.com](mailto:reynir.scheving@zymetech.com)*

<sup>3</sup>*Enzymatica AB, Lund, Швеция*

*Фредрик Линдберг тел. +46-46-286-3100; имейл: [fredrik.lindberg@enzymatica.com](mailto:fredrik.lindberg@enzymatica.com)*

<sup>4</sup>*Медицински факултет, Лундски университет, Лунд, Швеция*

\*Изпращайте кореспонденцията до: Бярки Стефансон, Zymetech, Fiskislod 39, 101 Reykjavik, Исландия. Тел. +354-551-5400; имейл: [bjarkis@zymetech.com](mailto:bjarkis@zymetech.com)

Кратко заглавие: **Инактивиране на SARS-CoV-2 от ColdZyme® *in vitro***

#### Резюме

**Исходни сведения.** Пандемията от COVID-19 изисква ефективно и безопасно лечение. Вирусът SARS-CoV-2, причиняващ COVID-19, се реплицира активно в гърлото за разлика от SARS-CoV и показва високо фарингеално вирусотделяне дори при пациенти с леки симптоми на болестта.

Тази статия е одобрена за публикуване и е преминала през пълна експертна оценка, но не е преминала през процес на редактиране, набор на текст, номерация на страници и проверка на текста, което може да доведе до различия между настоящата версия и официалната версия. Цитирайте тази статия с цифров индикатор на обект: 10.1002/jmv.26554.

Тази статия е със защитени авторски права. Всички права запазени.

НCoV-229E е един от четири коронавируса, причиняващи обикновена настинка. В настоящото изследване е **извършено изпитване на ефикасността на медицинското изделие ColdZyme® (CZ-MD), спрей за уста против SARS-CoV-2 и НCoV-229E in vitro**. CZ-MD осигурява защитна глицеролова бариера, съдържаща трипсин от риба треска като спомагателен компонент. След като бъдат комбинирани, тези съставки могат да **инактивират вирусите на обикновена настинка в гърлото и устата**. Счита се, че CZ-MD въздейства върху повърхностните протеини на вирусите, което би възпрепятствало техния път за навлизане в клетките. Ефикасността и безопасността на CZ-MD е демонстрирана в клинични изследвания на обикновената настинка.

**Изследователски метод.** Способността на CZ-MD да **инактивира SARS-CoV-2 и НCoV-229E** е изпитана с помощта на **in vitro** виروциден суспензионен тест (ASTM

**Резултати. CZ-MD инактивира SARS-CoV-2 до 98,3% и НCoV-229E до 99,9%.**

**Заклучение.** Спрей за уста CZ-MD може да **инактивира респираторните коронавируси SARS-CoV-2 и НCoV-229E in vitro**. Въпреки че представените *in vitro* резултати не могат да бъдат използвани директно за измерване на клиничната ефективност, изследването показва, че CZ-MD може да предложи защитна бариера срещу SARS-CoV-2 и понижен риск от предаване на COVID-19.

**Ключови думи**

Коронавирус, респираторен тракт, клетъчни култури, микробни култури

## 1. Въведение

Болестта коронавирус 2019 (COVID-19), причинена от тежкия остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2), доведе до световна здравна криза<sup>1</sup>. COVID-19 започва като инфекция на респираторния тракт, като наскоро е потвърдена и активна вирусна репликация на SARS-CoV-2 в гърлото<sup>2</sup>. Коронавирусите се разделят на 4 подгрупи, като SARS-CoV-2, както и SARS-CoV и MERS-CoV, са бета-коронавирусите<sup>3</sup>. Счита се, че алфа-коронавирусите НCoV-229E и НCoV-NL63 и бета-коронавирусите НCoV-OC43 и НCoV-HKU1 причиняват около една трета от случаите на обикновена настинка<sup>4</sup>. Липсва лечение и ваксини срещу инфекции с човешки коронавирус<sup>3</sup>.

ColdZyme® (CZ-MD) представлява спрей за уста срещу обикновена настинка, медицинско изделие, което е свободно достъпно на пазара, с маркировка CE от Клас III. Препаратът съдържа **глицерол** и минимални количества **почистен студоадаптиран трипсин<sup>5</sup> от атлантическа треска (*Gadus Morhua*)**. CZ-MD **създава физическа защитна бариера върху лигавицата** (идентификатор от ClinicalTrials.gov: NCT03901846) срещу вирусите на обикновена настинка в гърлото, където се реплицират SARS-CoV-2,6 и HCoV-229E7. **Вирусните частици се улавят от бариерата, където след това се инактивират<sup>8</sup>**. Ензимът трипсин от риба треска, спомагателен компонент вътре в бариерата, улеснява процеса на инактивиране на вируса. Счита се, че CZ-MD въздейства върху повърхностните протеини на вирусите, което би възпрепятствало техния път за навлизане в клетките<sup>8</sup>. **Клинични опити демонстрират безопасността и ефикасността на CZ-MD срещу обикновена настинка<sup>9,10</sup>**. В допълнение *in vitro* изследванията показват инактивиране от CZ-MD на **респираторни вируси като риновирус (HRV), респираторен синцитиален вирус (RSV) и инфлуенца<sup>8</sup>**.

Навлизането на коронавирусите в клетките-гостоприемници се опосредства от шип (S) гликопротеин, който образува хомотримери, показващи се от повърхността на вируса<sup>11</sup>. S-протеинът често се разцепва на границата между две функционални субединици, наречени S1 и S2. Субединицата S1 съдържа рецептор-свързващия домейн (RBD) и допринася за стабилизирането на състоянието преди сливане, а субединицата S2 съдържа техниката, необходима за сливането<sup>3</sup>. SARS-CoV-2 и SARS-CoV използват човешки клетъчен рецептор ACE2 за навлизане в клетката<sup>12</sup>. S-протеинът се разцепва от протеази на клетката-гостоприемник като фурин, катепсин и трансмембранна серин протеаза TMPRSS2<sup>3</sup>. Разцепването на мястото на S2 се намира на входа на пептида на сливане. Предполага се, че това активира S-протеина за мембранно сливане, включващо необратими конформационни промени<sup>3</sup>. Поради това навлизането на коронавирус в предразположени към това клетки представлява сложен процес, който изисква съгласувани действия от страна на S-протеина, рецептор-свързване и протеолитично обработване от протеази на клетките-гостоприемници за задействане на сливането на вирус и клетка<sup>3</sup>.

За разлика от SARS-CoV, при **SARS-CoV-2 се демонстрира активна репликация на вируса в горния респираторен тракт<sup>2</sup>**. Въз основа на статията вирусоотделянето на SARS-CoV-2 в гърлото показва по-високи стойности през първата седмица на проява на симптоми. Присъствието на многоосновно тип фурин място на разцепване на връзката S1–S2 в шиповия протеин на SARS-CoV-2, което не присъства при SARS-CoV, може да послужи като обяснение на разширяването на тъканния тропизъм на SARS-CoV-2 до гърлото<sup>2</sup>.

Тази статия е със защитени авторски права. Всички права запазени.

Представяме изследвания, които демонстрират *in vitro* ефикасността на медицинското изделие спрей за уста (CZ-MD) срещу SARS-CoV-2 и HCoV-229E. Резултатите сочат, че CZ-MD може да бъде активен срещу голям брой коронавируси *in vivo*.

## 2. Материали и методи

### 1. CZ-MD спрей за уста

CZ-MD разтвор, съдържащ глицерол, вода, трипсин от риба треска, етанол, калциев хлорид, трис и ментол. Извършена е оценка на две партии.

### 2. Лаборатория

Изпитване в съответствие с международен метод ASTM E1052-11, „Стандартен метод за изпитване за оценка на активността на микробиоциди срещу вируси в суспензия“, е извършено от независима изпитваща лаборатория в условията на добри лабораторни практики; **Microbac Laboratories, Inc., 105 Carpenter Drive, Sterling, VA 20164, САЩ.**

### 3. Клетки и вирусни щамове

Вируси за оценка и характеристика на елиминирането на вируси: SARS-CoV-2, щам USA-WA1/2020, източник: BEI Resources NR- 52281, съдържащ 5% фетален телешки серум (FBS) и човешки коронавирус (HCoV), щам 229E, ATCC VR-740, без серум.

Използвани клетки гостоприемници и хранителна среда: Vero E6 клетки ATCC CRL-1586 (за SARS-CoV-2) в минимална хранителна среда (MEM) + 10% FBS и MRC-5 клетки ATCC CCL-171 (за HCoV-229E) в MEM + 20% FBS.

### 4. Тест за вирусно инактивиране

Извършена е оценка на две партии CZ-MD спрямо изследван вирус в суспензия. При всеки тест се смесват 1,2 ml аликвотна част от всяка партида CZ-MD с 1,5 ml буфер и 0,3 ml от суспензията на вируси за оценка и характеристика на елиминирането на вируси (всеки вирус е изследван отделно) чрез интензивно разбъркване. Използваният буфер в теста за HCoV-229E е фосфатен буфер (1xPB) без натриев хлорид, pH 7,5, а за SARS-CoV-2 е 20 mM трис, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 8,2. Буферите са загрети предварително до 36 °C за SARS-CoV-2 и 37 °C за HCoV-229E. Реагиращите смеси се култивират при 36 °C за SARS-CoV-2 и 37 °C за HCoV-229E в продължение на 20 минути.

Аликвотна част или цялото количество реагираща смес се смеси незабавно с еднакво количество неутрализатор (SARS-2: MEM + 10% телешки серум от новородено теле (NCS) и HCoV-229E: MEM + 10% FBS) след култивиране. За целите на анализ за инфекциозни вируси охладената проба се подложи на серийно разреждане с култура (SARS-2: MEM + 2% телешки серум от новородено теле (NCS) и HCoV-229E: MEM

+ 2% FBS) с десетократно увеличение и посевка върху клетки гостоприемници. Посевките се култивираха при  $36 \pm 2$  °C в  $5 \pm 3\%$  CO<sub>2</sub> в продължение на 9 дни за SARS-CoV-2 и  $33 \pm 2$  °C в  $5 \pm 3\%$  CO<sub>2</sub> в продължение на 6 дни за HCoV-229E. Извърши се оценка за вирусна инфекция на културите чрез определяне на вирусно индуциран цитопатичен ефект (CPE) след култивиране.

Посредством добавяне на вирусния титър ( $\log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{ml}$ ) към  $\log_{10}$  (обемът на реагиращата смес в ml, умножен по корекцията на обема) е изчислено вирусното натоварване ( $\log_{10} \text{TCID}_{50}$ ). Корекцията на обема отчита неутрализацията на времето след контакт на пробата. Вирусните единици ( $\log_{10} \text{TCID}_{50}$ ), отделени след култивиране на вируса в среда преди посевка (контролна проба за вирусоотделяне, вж. „Материали и методи – 2.5: Контролни проби“), представляват входното натоварване. Вирусните единици ( $\log_{10} \text{TCID}_{50}$ ), отделени след смесване и култивиране на вируса в присъствието на CZ-MD, представляват изходното натоварване. За да се изчисли коефициентът на редукция  $\log_{10}$ , изходното вирусно натоварване ( $\log_{10}$ ) е извадено от входното вирусно натоварване ( $\log_{10}$ ). Процентното инактивиране е изчислено с помощта на формулата  $\left(1 - \frac{1}{10^{\log_{10} \text{редукция}}}\right) \times 100\%$  където  $\log_{10} \text{редукция}$  представлява  $\log_{10}$  коефициентът на редукция. Тестовите са извършени в две паралелни изпитвания за всяка партида CZ-MD и в две паралелни изпитвания за контролната проба за вирусоотделяне. Формулата на Спирман-Кербер или разпределение на Поасон са използвани, когато няма открит вирус, за изчисляване на титъра на вируса ( $\log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{ml}$ ).

### 2.5. Контролни проби

Включените контролни проби са съгласно предходното описание<sup>8</sup>. Буферите, описани в теста за вирусно инактивиране, са използвани при контролните проби, където е използван буфер, тест за HCoV-229E: 1xPB без натриев хлорид, pH 7,5, и тест за SARS-CoV-2: 20 mM трис, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 8,2. Контролните проби са изпълнени едновременно с тестовите проби.

### 3. Резултати

Способността на разтвор на CZ-MD за вирусно инактивиране срещу SARS-CoV-2 и HCoV- 229E е определена съгласно описаното в „Материали и методи“ (Таблица I).

Крайният анализ на 50% инфекциозна доза на култура от тъкани (TCID50) е използван за титриране на проби от всяка култура чрез използване на подходящата система от клетки гостоприемници за всеки вирус – вж. „Материали и методи“. Тестовите са изпълнени в две паралелни изпитвания за всяка партида CZ-MD и в две паралелни изпитвания за контролната проба за вирусоотделянето, като средната стойност е посочена в резултатите

(Таблица I).

Всички контролни проби отговарят на критериите за валиден тест. Не се открива цитотоксичност при никое от изследваните разреждания или линии клетки. В контролните групи за жизнеспособност на клетките не са открити вируси – клетките остават жизнени, а хранителната среда – стерилна. Достатъчно количество вирус е отделено за контролната проба за вирусоотделяне и е използван подходящият титър за експеримента, основаващ се на контролната проба на титър на вирусния запас (6,30  $\log_{10}$ TCID50/ml за SARS-CoV-2 и 6,20  $\log_{10}$ TCID50/ml за HCoV-229E) за всеки анализ. Вирусо-предизвиканият CPE е различим от неинфектирани клетки. При контролната проба от референтен препарат е използван 2000 ppm NaOCl като пробно вещество, показващ лог редуция от  $\geq 4,45$  за SARS-CoV-2 и  $\geq 4,24$  за HCoV-229E (Таблица I). При контролната проба за ефективност на неутрализатора/вирусна интерференция наличие на вирус е отчетено във всички групи.

#### 4. Дискусия

Въз основа на резултатите, представени в настоящото изследване, се открива, че **CZ-MD инактивира SARS-CoV-2 (98,3%) и HCoV-229E (99,9%) *in vitro*** (Таблица I). Времето за култивиране са основава на резултати от клинично изследване на продължителността на бариерата в устата и гърлото, сформирана от CZ-MD (идентификатор от ClinicalTrials.gov: NCT03901846). При изследваните разреждания не се наблюдава цитотоксичност за CZ-MD.

CZ-MD образува физическа бариера в устната кухина срещу вируси на обикновена настинка. **Препаратът съдържа глицерол** и минимално количество **трипсин от риба треска**, които заедно **образуват предпазна бариера, която намалява способността на вирусите да инфектират**. SARS-CoV-2 и HCoV-229E принадлежат към различни подгрупи на коронавируса, което показва, че CZ-MD може да бъде ефективен срещу множество коронавируси<sup>3,4</sup>. Резултатите подкрепят предходни ***in vitro* изследвания на CZ-MD, показващи инактивиране на вируси на обикновена настинка като риновирус (HRV), респираторен синцитиален вирус (RSV) и инфлуенца**<sup>8</sup>.



Налице е липса на варианти за лечение срещу коронавирусите, които инфектират хора, като SARS-CoV-2, HCoV-229E и други вируси на обикновена настинка. Коронавирусите причиняват около една трета от случаите на обикновена настинка. Ефикасността и безопасността на CZ-MD срещу обикновена настинка е демонстрирана в рамките на клинични изследвания<sup>9,10</sup>. В допълнение активна репликация на SARS-CoV-2 в горния респираторен тракт е демонстрирана при пациенти, страдащи от COVID-19 с висока степен на вирусоотделяне<sup>2</sup>. Тежестта на COVID-19 се свързва с високо орално натоварване от вирус SARS-CoV-2. Следователно редуцирането на оралното вирусно натоварване може да бъде свързано с по-умерени симптоми. Освен това редуцираното орално натоварване би довело до по-ниско вирусоотделяне с по-малък риск от предаване. Тази известна информация и *in vitro* ефикасността на CZ-MD срещу SARS-CoV-2 и HCoV-229E подкрепят използването на CZ-MD като бариера за защита срещу SARS-CoV-2, предизвикващ пандемията от COVID-19.

Разликата в ефикасността на CZ-MD срещу SARS-CoV-2 и HCoV-229E може да бъде обяснена отчасти с присъствието на 5% серум във вирусния запас от SARS-CoV-2 спрямо липса на серум във вирусния запас от HCoV-229E. Серумът представлява комплексна смес, съдържаща инхибитори на протеаза и други фактори, които могат да засегнат ефикасността на CZ-MD срещу SARS-CoV-2. Друго обяснение на разликата може да бъде достъпността на трипсин-специфичните центрове в техните S-протеини. Шиповият S-протеин е отговорен за навлизането на коронавирусите в клетките гостоприемници<sup>3</sup>. Трипсинът се разцепва на остатъци от аминокиселини аргинин и лизин в протеините<sup>5</sup>. В S-протеина на SARS-CoV-2 присъстват над 100 остатъка на лизин и аргинин (GenBank QHD43416.1) и около 80 такива остатъка в S-протеина на HCoV-229E (GenBank ABB90529.1). Тези трипсин-специфични центрове в S-протеините на SARS-CoV-2 и HCoV-229E може да не са леснодостъпни поради гликанов щит и част от остатъците на лизин или аргинин може да останат вътре в S-протеина<sup>13</sup>. От друга страна, на базата на големия брой потенциални трипсинови центрове в S-протеина и функциите на бариера на CZ-MD, мутации в S-протеина в коронавируси, инфектиращи хора, е малко вероятно да доведат до резистентност срещу CZ-MD.

Навлизането на коронавируси в податливи клетки изисква рецептор-свързване на S-протеина и неговото протеолитично обработване от протеази на клетката гостоприемник, което възниква при съгласувано действие за задействане на сливането на вирус и клетка<sup>3</sup>. Понякога се използва външно добавен трипсин при *in vitro* изследвания като заместител за по-биологично подходящи протеази на клетката гостоприемник, тъй като тези протеази притежават трипсин-подобна субстратна специфичност<sup>14,15</sup>.

Тази статия е със защитени авторски права. Всички права запазени.

Представеното тук *in vitro* изследване обаче показва ясно, че CZ-MD (съдържащ трипсин от риба треска) инактивира SARS-CoV-2 и HCoV-229E. В допълнение *in vivo* локалното приложение на CZ-MD като спрей за уста ограничава активността на трипсин от риба треска до повърхността на лигавицата на устната кухина и гърлото. Лигавицата на устната кухина и гърлото предпазва епителните повърхности чрез задържане на патогени и чужди частици<sup>16</sup>. Активността на ендогенните протеази и на външните протеази, като намиращите се в храната, се намира под строг контрол с цел предотвратяване на нежелана протеолиза на клетъчно ниво<sup>16,17</sup>. Лигавицата играе важна роля при този антипротеолитичен процес, като предотвратява проникването на отрицателно заредени протеини като трипсин от риба треска през нейните слоеве от гликозилирани протеини, съдържащи инхибитори на протеаза<sup>16</sup>.

**Въпреки че представените *in vitro* резултати не могат да бъдат използвани директно за измерване на клиничната ефективност, изследването показва, че CZ-MD може да предложи защитна бариера срещу коронавируси като SARS-CoV-2 и понижен риск от предаване на COVID-19.**

#### **Изявление за достъпност на данните**

Данните, които подкрепят резултатите от настоящото изследване, са на разположение от автора за кореспонденция след съответна заявка.

#### **Заявление за принос на автора**

Бярки Стефансон и Аугуста Гудмундсдотир са проектирали експериментите. Бярки Стефансон и Аугуста Гудмундсдотир са написали, разгледали, редактирали и одобрили ръкописа. Рейнир Шевинг и Фредрик Линдберг са разгледали, редактирали и одобрили ръкописа.

#### **Конфликт на интереси**

Рейнир Шевинг и Бярки Стефансон са служители на Zymetech. Аугуста Гудмундсдотир е почетен професор в Исландския университет и работи частично за Zymetech. Фредрик Линдберг е бил служител на Enzymatica AB.



## 5. Библиография

1. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215-220.
2. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-469.
3. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e286.
4. Li Z, Tomlinson AC, Wong AH, et al. The human coronavirus HCoV-229E S-protein structure and receptor binding. *Elife*. 2019;8.
5. Sandholt GB, Stefansson B, Scheving R, Gudmundsdottir A. Biochemical characterization of a native group III trypsin ZT from Atlantic cod (*Gadus morhua*). *International journal of biological macromolecules*. 2018.
6. Herrera D, Serrano J, Roldán S, Sanz M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin Oral Investig*. 2020;24(8):2925-2930.
7. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018;100:163-188.
8. Stefansson B, Gudmundsdottir Á, Clarsund M. A medical device forming a protective barrier that deactivates four major common cold viruses. *Virology: Research & Reviews*. 2017;1 (5):1-3.
9. Clarsund M, Fornbacke M, Uller L, Johnston SL, Emanuelsson CA. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Clinical Study on ColdZyme® Mouth Spray against Rhinovirus-Induced Common Cold. *Open Journal of Respiratory Diseases*. 2017;07(04):125-135.
10. Davison G, Perkins E, Jones AW, et al. Coldzyme® Mouth Spray reduces duration of upper respiratory tract infection symptoms in endurance athletes under free living conditions. *Eur J Sport Sci*. 2020:1-10.
11. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. In: *Advances in virus research*. Vol 105. Elsevier; 2019:93-116.
12. Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural и Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894-904.e899.
13. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(21):11727-11734.
14. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus research*. 2015;202:120-134.
15. Bonnin A, Danneels A, Dubuisson J, Goffard A, Belouzard S. HCoV-229E spike protein fusion activation by trypsin-like serine proteases is mediated by proteolytic processing in the S2' region. *The Journal of general virology*. 2018;99(7):908-912.

16. Zanin M, Baviskar P, Webster R, Webby R. The Interaction between Respiratory Pathogens and Mucus. *Cell host & microbe*. 2016;19(2):159-168.
17. Verhamme IM, Leonard SE, Perkins RC. Proteases: Pivot Points in Functional Proteomics. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2019;1871:313-392.

## Таблица

**Таблица I.** Инактивиране на SARS-CoV-2 и HCoV-229E от ColdZyme® (CZ-MD)

Вирус	Проба	Входно натоварване лог <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub>  (средна стойност) <sup>†</sup>	Изходно натоварване  лог <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> (средна стойност ± SD)	лог <sub>10</sub> редукция  (средна стойност)	Процентно инактивиране
SARS-CoV-2, щам USA-WA1/2020, BEI Resources NR-52281	<b>CZ-MD</b>	6,06	4,30±0,21	1,76	98,3
	Референтен агент (2000 ppm NaOCl)		≤ 1,61	≥ 4,45	
Човешки коронавирус (HCoV), щам 229E, ATCC VR-740	<b>CZ-MD</b>	5,55	2,67±0,13	2,88	99,9
	Референтен агент (2000 ppm NaOCl)		≤ 1,31	≥ 4,24	

<sup>†</sup>Средна величина от две експериментални стойности