

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1.- Una vacuna contra el SARS-CoV-2 que comprende i) una partícula inactivada de SARS-CoV-2; ii) un oligodesoxinucleótido que contiene CpG (CpG-ODN); y iii) un adyuvante de alumbre.

2.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho CpG-ODN es CpG 1018 como se define por SEQ ID NO: 4, y dicho adyuvante de alumbre es hidróxido de aluminio.

3.- La vacuna contra el SARS-Cov-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proporción de alumbre (Al^{3+}):CpG (p/p) en la composición de la vacuna es de aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, preferiblemente entre aproximadamente 1:3 y 3:1, más preferiblemente entre aproximadamente 1:2 y 1:1.

4.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la relación alumbre:CpG (p/p) en la composición de la vacuna es de aproximadamente 1:2.

5.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de alumbre de la vacuna está entre aproximadamente 0,1 y 2 mg/mL, entre aproximadamente 0,2 y 1,5 mg/mL, entre aproximadamente 0,5 y 1,3 mg /mL, especialmente entre aproximadamente 0,8 a 1,2 mg/mL, lo más preferiblemente aproximadamente 1 mg/mL, es decir, 0,5 mg/dosis, en donde la vacuna se administra en un volumen de 0,5 mL.

6.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de CpG de la vacuna está entre aproximadamente 0,25 y 6 mg/mL, entre aproximadamente 0,5 y 3 mg/mL, entre aproximadamente 1 y 3 mg /mL, especialmente entre aproximadamente 1,5 a 2,5 mg/mL, más preferiblemente aproximadamente 2 mg/mL, es decir, 1 mg/dosis, en donde la vacuna se administra en un volumen de 0,5 mL.

7.- La vacuna contra SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la cantidad de virus SARS-CoV-2

inactivado por dosis en la vacuna está entre aproximadamente 0,01 y 25 mAU (miliunidades de absorción x minutos), preferiblemente entre aproximadamente 0,05 y 10 mAU, más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 5 mAU, lo más preferiblemente entre aproximadamente 0,25 y 2,5 mAU evaluado por SEC-HPLC, en donde la vacuna se administra en un volumen de 0,5 ml.

8.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la cantidad de CpG libre (no unida) en la composición de la vacuna es superior al 10%, superior al 20%, superior al 30%, superior al 40%, superior al 50%, superior al 60%, superior al 70%, superior al 80%, superior al 90%, superior al 95%, preferiblemente de aproximadamente el 70% al 95%, más preferiblemente de aproximadamente el 80% al 90% (p /p), basado en la cantidad total de CpG en la composición de la vacuna.

9.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición de la vacuna comprende al menos un tampón, preferiblemente un tampón fosfato.

10.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, caracterizada porque dicha vacuna que comprende hidróxido de aluminio comprende menos de 1,25 ppb de Cu.

11.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ARN viral en la partícula inactivada de SARS-CoV-2 es deficiente en replicación.

12.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ARN viral en la partícula inactivada de SARS-CoV-2 (i) está alquilada y/o acilada (ii) comprende una o más purinas modificadas (preferiblemente guanina) o se rompe la hebra y/o (iii) se entrecruza con una o más proteínas virales.

13.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la partícula de virus es una partícula inactivada de SARS-CoV-2 con beta-propiolactona, preferiblemente a una concentración de 300 a 700 ppm, más preferiblemente 500 ppm e inactivada durante aproximadamente 1 a 48 h, preferiblemente de 20 a 28 h, más preferiblemente 24 h.

14.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la partícula de virus es una partícula inactivada de SARS-CoV-2 por ultravioleta (UV).

15.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las proteínas de superficie en la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprenden modificaciones reducidas en comparación con el ARN viral en la partícula inactivada de SARS-CoV-2, preferiblemente en la que la superficie las proteínas comprenden una proporción reducida de residuos modificados en comparación con el ARN viral en la partícula inactivada de SARS-CoV-2; siendo dichas modificaciones con respecto a partículas nativas de SARS-CoV-2, preferiblemente en donde dichas modificaciones comprenden residuos de nucleótidos o aminoácidos alquilados y/o acilados.

16.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una conformación nativa de (i) proteína de espiga (S); (ii) proteína de nucleocápside (N); (iii) glicoproteína de membrana (M); y/o (iv) proteína de envoltura (E); preferiblemente en donde la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una proteína de espiga de conformación nativa (S).

17.- Una vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende uno o más residuos de cisteína, metionina y/o histidina modificados con beta-propiolactona.

18.- Una vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque una partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende menos de 200, 100, 50, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7 o 6 residuos de aminoácidos modificados con beta-propiolactona; preferiblemente en donde una proteína de espiga (S) de la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende menos de 100, 50, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7 o 6 residuos de aminoácidos modificados con beta-propiolactona; más preferiblemente en el que la partícula inactivada de SARS-CoV-2 o la proteína de espiga de la misma comprende 20 o menos residuos de aminoácidos modificados con beta-propiolactona; lo más preferiblemente en el que la partícula inactivada de SARS-CoV-2 o su proteína de espiga comprende de 1 a 100, de 2 a 50, de 3 a 30, de 10 a 20 o aproximadamente 15 residuos de aminoácidos modificados con beta-propiolactona.

19.- Una vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque menos del 20%, 15%, 10%, 5% o 4% de los polipéptidos del SARS-CoV-2 en la partícula están modificados con beta-propiolactona; preferiblemente en donde 0,1 a 10%, más preferiblemente 1 a 5%, más preferiblemente 2 a 8% o aproximadamente 3-6% de polipéptidos SARS-CoV-2 en la

partícula, comprenden al menos una modificación de beta-propiolactona; preferiblemente como se detecta en la vacuna por espectroscopia de masas, opcionalmente después de la digestión enzimática con tripsina, quimotripsina y/o PNGasa F o hidrólisis ácida.

20. Una vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque:

(i) una proteína de espiga (S) de la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una modificación de beta-propiolactona en uno o más de los siguientes residuos: 49, 146, 166, 177, 207, 245, 379, 432, 519, 625, 1029, 1032, 1058, 1083, 1088, 1101, 1159 y/o 1271; preferentemente H49, H146, C166, M177, H207, H245, C432, H519, H625, M1029, H1058, H1083, H1088, H1101, H1159 y/o H1271; o H207, H245, C379, M1029 y/o C1032, por ejemplo, en SEQ ID NO: 3, o una posición correspondiente en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27; y/o

(ii) una glicoproteína de membrana (M) de la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una modificación de beta-propiolactona en uno o más de los siguientes residuos: 125, 154, 155, 159 y/o 210; preferiblemente H154, H155, C159 y/o H210, por ejemplo, en SEQ ID NO: 29;

(iii) una proteína de nucleocápside (N) de la partícula inactivada de SARS-CoV-2 comprende una modificación de beta-propiolactona en M234, por ejemplo, en SEQ ID NO: 28.

21.- Una vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque menos del 30%, 20%, 10%, 5%, 3% o 1% de uno o más de los siguientes residuos, preferiblemente de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o todos los siguientes residuos, en las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 son beta-propiolactona modificada:

(i) en la proteína de la espiga (S), los residuos 49, 146, 166, 177, 207, 245, 379, 432, 519, 625, 1029, 1032, 1058, 1083, 1088, 1101, 1159 y/o 1271; preferentemente H49, H146, C166, M177, H207, H245, C432, H519, H625, M1029, H1058, H1083, H1088, H1101, H1159 y/o H1271; o H207, H245, C379, M1029 y/o C1032; por ejemplo, en SEQ ID NO: 3, o una posición correspondiente en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27; y/o (ii) en la glicoproteína de membrana (M), residuos 125, 154, 155, 159 y/o 210; preferiblemente H154, H155, C159 y/o H210; por ejemplo, en SEQ ID NO: 29; y/o (iii) M234 de la proteína de la nucleocápside (N), por ejemplo, en SEQ ID NO: 28.

22.- Una vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera

de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proporción de residuos modificados con beta-propiolactona en cada una de las siguientes posiciones en las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 es:

(i) en la proteína de espiga (S) (por ejemplo, de SEQ ID NO: 3, o una posición correspondiente en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 o 27):

(a) residuos H49, H146, C166, H207, H519, M1029, H1083, H1088, H1101, H1159 y/o H1271: menos del 20%, preferentemente del 0,01 al 10%, más preferentemente del 0,1 al 5%; y/o

(b) residuos M177, C432, H625: menos del 30%, preferentemente del 0,1 al 20%, más preferentemente del 1 al 10%; y/o

(c) residuos H245, H1058: menos del 30%, preferentemente del 0,1 al 20%, más preferentemente del 5 al 15%;

(ii) en la glicoproteína de membrana (M) (por ejemplo, de SEQ ID NO: 29):

(f) H154: menos del 5%, menos del 1% o menos del 0,1%; y/o

(g) H155: menos del 10%, preferentemente del 0,1 al 5%; y/o

(h) C159: menos del 5%, menos del 1% o menos del 0,1%; y/o

(i) H210: menos del 20%, preferentemente del 0,1 al 10%; y/o

(iii) en la proteína de la nucleocápside (N) (por ejemplo, de SEQ ID NO: 28):

(j) M234: menos del 90%, menos del 10% o menos del 0,1%.

23.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la infectividad de las células de mamífero por la partícula inactivada de SARS-CoV-2 se reduce en al menos un 99%, 99,99% o 99,9999% en comparación con una partícula nativa de SAR-CoV-2, o en donde la infectividad de células de mamífero por la partícula inactivada de SARS-CoV-2 es indetectable.

24.- Una vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la partícula de SARS-CoV-2 comprende una secuencia de ARN (y/o fragmentos de la misma, que comprende opcionalmente residuos de nucleótidos modificados (preferiblemente alquilados o acilados)) correspondientes a una secuencia de ADN (i) como se define por SEQ ID NO:

9; o (ii) que tiene al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 9; preferiblemente en el que una partícula nativa de SARS-CoV-2 (no inactivada) que comprende la secuencia de ARN puede empaquetar un SARS-CoV-2 virulento.

26.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha vacuna comprende una partícula adicional del SARS-CoV-2 que comprende una secuencia de ARN (y/o fragmentos de la misma, que comprende opcionalmente modificada (preferiblemente alquilada o residuos de nucleótidos acilados) correspondientes a una secuencia de ADN (i) como se define en SEQ ID NO: 18; o (ii) que tiene al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 18; preferiblemente en el que una partícula nativa de SARS-CoV-2 (no inactivada) que comprende la secuencia de ARN puede empaquetar un SARS-CoV-2 virulento.

27.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha vacuna comprende una partícula adicional del SARS-CoV-2 que comprende una secuencia de ARN (y/o fragmentos de la misma, que comprende opcionalmente modificada (preferiblemente alquilada o residuos de nucleótidos acilados) correspondientes a una secuencia de ADN (i) como se define en SEQ ID NO: 22; o (ii) que tiene al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 22; preferiblemente en el que una partícula nativa de SARS-CoV-2 (no inactivada) que comprende la secuencia de ARN puede empaquetar un SARS-CoV-2 virulento.

28.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el CpG ODN es CpG 1018, que comprende la secuencia 5' TGA CTGTGAACGTTCTGAGATGA 3' como se define por SEQ ID NO: 4.

29.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el adyuvante de alumbre comprende hidróxido de aluminio.

30.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la vacuna es capaz de seroconvertir a un sujeto al que se le administra la vacuna contra el SARS-CoV con al menos un 70% de probabilidad.

31.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la vacuna es capaz de seroconvertir a un sujeto al que se le administra la vacuna contra el SARS-CoV con al menos un 90% de probabilidad.

32.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada porque la vacuna contra el SARS-CoV-2 es capaz de seroconvertir al sujeto al que se le administra la vacuna contra el SARS-CoV-2 con al menos un 80%, 85%, 90%, o 95% de probabilidad.

33.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la vacuna se obtiene o se puede obtener a partir de células Vero.

34.- La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque, al administrarse a un sujeto humano, la vacuna (i) no induce un aumento dependiente de anticuerpos (ADE) de la enfermedad asociada al SARS-CoV-2 (COVID-19), y/o (ii) no induce inmunopatología en el sujeto.

35.- Un método para prevenir o tratar la infección por SARS-CoV-2 y/o la enfermedad asociada al SARS-CoV-2 (COVID-19) en un sujeto humano que lo necesite, que comprende administrar una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva del SARS- Vacuna CoV-2 de cualquier reivindicación anterior al sujeto.

36.- El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque comprende además administrar una segunda dosis de una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de la vacuna SARS-CoV-2, preferiblemente en donde la segunda dosis de la vacuna es la misma formulación que la primera.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 35 o 36, caracterizado porque dicha cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de la vacuna contra el SARS-CoV-2 por dosis se define como aproximadamente 1 a 100 AU/dosis, preferiblemente entre aproximadamente 2 a 75 AU/dosis, preferiblemente entre aproximadamente 3 y 60 AU/dosis, más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 55 AU/dosis, más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 53 AU/dosis, según lo evaluado por ELISA, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 40 AU/dosis, más preferiblemente alrededor de 10 a 60 AU/dosis, 20 a 50 AU/dosis, 25 a 45 AU/dosis o 30 a 40 AU/dosis como por ejemplo, 35 UA/dosis o 40 UA/dosis.

38.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, caracterizado porque dicha cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de la

vacuna contra el SARS-CoV-2 por dosis se define como aproximadamente 0,05 a 50 µg de proteína total, aproximadamente 0,1 a 25 µg, aproximadamente 0,25 a 12,5 µg, preferiblemente aproximadamente 0,5 a 5 µg de proteína total, más preferiblemente al menos 2,5 µg de proteína total, al menos 3,5 µg de proteína total o al menos 2,5 µg de proteína total, incluso más preferiblemente de 2,5 µg a 25 µg, de 3,5 µg a 10 µg o 4 µg a 6 µg de proteína total/dosis, lo más preferiblemente aproximadamente 5 µg de proteína total/dosis, por ejemplo, medido por (µ)BCA.

39.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, caracterizado porque dicha cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de la vacuna SARS-CoV-2 se define como aproximadamente 0,025 a 25 µg de proteína S, aproximadamente 0,05 a 12,5 µg, aproximadamente 0,125 a 6,25 µg, preferiblemente aproximadamente 0,25 a 2,5 µg de proteína S, medida por ELISA.

40.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, caracterizado porque la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se administra aproximadamente 7 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días o aproximadamente 28 días después de una primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2, preferiblemente aproximadamente 21 días.

41.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40, caracterizado porque la administración da como resultado la producción de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2.

42.- Un método para producir una vacuna contra el SARS-CoV-2, caracterizado porque comprende:

(a) producir partículas nativas de SARS-CoV-2;

(b) inactivar las partículas nativas de SARS-CoV-2 para obtener partículas inactivadas de SARS-CoV-2;

(c) incorporar las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 en una composición de vacuna que comprende un oligodesoxinucleótido que contiene CpG (CpG ODN) y un adyuvante de alumbre.

43. El método según la reivindicación 42, donde el CpG-ODN es CpG 1018 y el adyuvante de alumbre es hidróxido de aluminio.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque la vacuna contra el SARS-CoV-2 que comprende hidróxido de aluminio contiene menos de 1,25 ppb de Cu.

45.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, caracterizado porque se conserva una conformación superficial nativa de la

partícula de SARS-CoV-2 en el paso de inactivación, de manera que la vacuna es capaz de generar anticuerpos neutralizantes contra las partículas nativas de SARS-CoV-2 en un sujeto humano.

46.- El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado porque el paso de inactivación se dirige preferentemente al ARN viral en la partícula inactivada de SARS-CoV-2.

47.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 46, caracterizado porque el paso de inactivación comprende (i) alquilar y/o acilar el ARN viral (ii) modificar residuos de purina (preferiblemente guanina) o introducir roturas de cadena en el ARN viral y/o (iii) enlace cruzado del ARN viral con una o más proteínas virales.

48.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 47, caracterizado porque el paso de inactivación comprende tratar las partículas nativas de SARS-CoV-2 con beta-propiolactona.

49.- El método de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque la concentración de beta-propiolactona en el paso de inactivación es de 0,01 a 1% en peso, preferiblemente de 0,05 a 0,5% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,1% en peso, aún más preferiblemente entre 300 y 700 ppm, lo más preferido aproximadamente 500 ppm de 2°C a 8°C durante al menos 5 horas, al menos 10 horas, al menos 24 horas, seguido opcionalmente de una hidrolización durante 2,5 horas $\pm$ 0,5 horas a 35°C a 39°C, preferiblemente aproximadamente 37°C.

50.- El método de conformidad con la reivindicación 48 o 49, caracterizado porque las partículas nativas de SARS-CoV-2 se ponen en contacto con beta-propiolactona durante al menos 5 horas, al menos 10 horas, al menos 24 horas.

51.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 50, caracterizado porque el paso de inactivación se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, preferiblemente de aproximadamente 4°C o aproximadamente 8°C.

52.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 51, caracterizado porque el paso de inactivación comprende tratar las partículas nativas de SARS-CoV-2 con luz ultravioleta (UV).

53.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 52, caracterizado porque el paso (a) comprende uno o más de los siguientes pasos:

(i) pasar un SARS-CoV-2 en células Vero, produciendo así un medio de cultivo que comprende el SARS-CoV-2;

(ii) recolectar el medio de cultivo de (i);

(iii) precipitar el medio de cultivo cosechado de (ii), produciendo así partículas nativas de SARS-CoV-2 en un sobrenadante.

54.- El método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque además comprende concentrar el medio de cultivo del paso (ii) antes del paso (iii).

55.- El método de conformidad con la reivindicación 53 o 54, caracterizado porque el paso de precipitación (iii) comprende poner en contacto el medio de cultivo del paso (ii) con sulfato de protamina y/o benzonasa.

56.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 55, caracterizado porque comprende además dializar las partículas inactivadas de SARS-CoV-2, produciendo así un SARS-CoV-2 dializado.

57.- El método de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque comprende además filtrar el SARS-CoV-2 dializado.

58.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 57, caracterizado porque el paso de inactivación comprende poner en contacto una composición líquida que comprende partículas nativas de SARS-CoV-2 con un agente químico de inactivación viral en un recipiente, mezclando el agente químico de inactivación viral y la composición líquida que comprende partículas de SARS-CoV-2 en condiciones de flujo laminar pero no de flujo turbulento, e incubar el agente químico de inactivación viral y la composición líquida que comprende partículas de SARS-CoV-2 durante un tiempo suficiente para inactivar las partículas virales.

59.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado porque el paso de inactivación se realiza en una bolsa de biorreactor flexible.

60.- El método de conformidad con la reivindicación 58 o 59, caracterizado porque el paso de inactivación comprende cinco o menos inversiones del contenedor durante el período de inactivación.

61.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, caracterizado porque la mezcla del agente químico inactivador viral y la composición que comprende partículas nativas de SARS-CoV-2 comprende someter el recipiente a balanceo, rotación, agitación orbital u oscilación por no más de 10 minutos a no más de 10 rpm durante el período de incubación.

62.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 61, caracterizado porque comprende además purificar las partículas inactivadas de SARS-CoV-2 mediante uno o más métodos seleccionados entre (i) cromatografía por

lotes y/o (ii) centrifugación en gradiente de densidad de sacarosa.

63.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 62, caracterizado porque dicha partícula de SARS-CoV-2 comprende una secuencia de ARN correspondiente a una secuencia de ADN (i) como se define por SEQ ID NO: 9; o (ii) que tiene al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 9; preferiblemente en el que una partícula nativa de SARS-CoV-2 (no inactivada) que comprende la secuencia de ARN puede empaquetar un SARS-CoV-2 virulento.

64.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 63, caracterizado porque dicho virus SARS-CoV-2 comprende una proteína S que comprende o consiste en (i) una secuencia de aminoácidos como se define en SEQ ID NO: 11, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95%, al menos un 97% o al menos un 99% de identidad con la SEQ ID NO: 11.

65.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 64, caracterizado porque dicho virus SARS-CoV-2 comprende una poliproteína que comprende o consiste en (i) una secuencia de aminoácidos como se define en SEQ ID NO: 10, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95%, al menos un 97% o al menos un 99% de identidad con la SEQ ID NO: 10.

66.- Una vacuna contra el SARS-CoV-2 obtenida u obtenible mediante el método de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 65.

67.- Uso de una vacuna SARS-CoV-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o 66 para el tratamiento o prevención de una infección por SARS-CoV-2 en un sujeto.

68.- La vacuna SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o 66 para uso como medicamento.

69.- Una composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de una infección por SARS-CoV-2 en un sujeto, caracterizada porque dicha composición farmacéutica es una vacuna de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o 66, opcionalmente en combinación con uno o más farmacéuticamente excipientes aceptables.

70.- Una vacuna, método, uso o composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el sujeto es (i) un sujeto de edad avanzada, preferiblemente un sujeto mayor de 65, mayor de 70 o mayor de 80 años; (ii) un sujeto inmunocomprometido; o (iii) un sujeto embarazado.

71.- Una vacuna, método, uso o composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en la prevención o tratamiento de una infección por SARS-CoV-2 sin inducción de (i) potenciación dependiente de anticuerpos (ADE) de SARS-CoV-2 -enfermedad asociada (COVID-19); y/o (ii) inmunopatología en el sujeto.