

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una vacuna contra el SARS-CoV-2 que comprende i) una partícula de virus completo inactivada de SARS-CoV-2 con beta-propiolactona que comprende una proteína S que tiene al menos un 95% de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO.: 3; ii) un oligodesoxinucleótido que contiene CpG (CpG-ODN) como se define en SEQ ID NO.: 4; y iii) un adyuvante de alumbre, en donde dicho adyuvante de alumbre es hidróxido de aluminio.
2. La vacuna contra el SARS-Cov-2 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proporción de alumbre (Al^{3+}):CpG-ODN (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.
3. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la relación alumbre:CpG-ODN (p/p) en la composición de la vacuna es de aproximadamente 1:2.
4. 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.
5. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el contenido de CpG-ODN 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.
6. 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.

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

8. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la partícula de virus se inactiva con beta-propiolactona 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,

preferiblemente en donde la partícula inactivada de SRS-CoV-2 comprende uno o más residuos de cisteína, metionina y/o histidina modificados con beta-propiolactona.

9. La 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; y/o

en donde 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; y/o

(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; y/o

en donde 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; y/o

en donde 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%.

10. 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; y/o

en donde 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; y/o

en donde 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.

11. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proteína S tiene al menos un 97% o al menos un 99% de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO.: 3.

12. La vacuna contra el SARS-CoV-2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la vacuna 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.

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

(a) producir partículas nativas de SARS-CoV-2 que comprenden una proteína S que tiene al menos 95% de identidad secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO.: 3;

(b) inactivar las partículas nativas del virus SARS-CoV-2 completo con beta-propiolactona 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, en donde dicho CpG-ODN se define mediante SEQ ID NO.: 4 y dicho adyuvante de alumbre es hidróxido de aluminio.

14. Una composición farmacéutica para la infección por SARS-CoV-2, caracterizada porque dicha composición farmacéutica es una vacuna de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en combinación con uno o más farmacéuticamente excipientes aceptables.

15. Un kit que comprende una vacuna de conformidad cualquier de las reivindicaciones 1 a 12, y además que comprende una segunda vacuna.

16. Un kit de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la segunda vacuna es otra vacuna contra el virus SARS-CoV-2, una vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa, una vacuna contra el virus Zika, una vacuna contra el virus Dengue, una vacuna contra el virus influenza o una vacuna contra el virus Chikungunya.