



MINISTERIO DE LA ECONOMÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

OBSERVATORIO DE TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL COVID-19

## VACUNAS BASADAS EN VIRUS INACTIVADO PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19

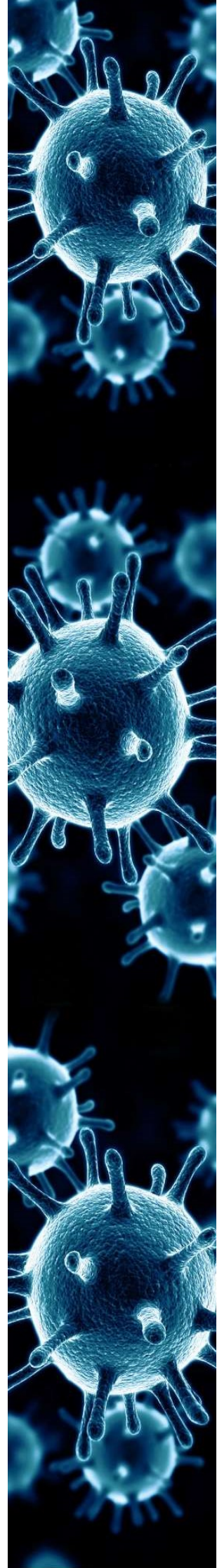
**Autora:** Tatiana Carestiato da Silva

**Colaboradoras:** Cristina d'Urso de Souza Mendes  
Irene von der Weid  
Leticia Galeazzi Ferraz  
Núbia Gabriela Benício Chedid

*Nota de Copyright: Queda autorizada la reproducción a condición de que sea mencionada su fuente.*

### Equipo del Observatorio COVID-19

Alexandre Lopes Lourenço  
Cristina d'Urso de Souza Mendes  
Irene von der Weid  
Leticia Galeazzi Ferraz  
Núbia Gabriela Benício Chedid  
Tatiana Carestiato



# VACUNAS BASADAS EN VIRUS INACTIVADO PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19

## 1. INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es una enfermedad infecciosa respiratoria causada por el SARS-CoV-2 (Figura 1) un nuevo betacoronavirus. Siendo especialmente una enfermedad respiratoria, es altamente transmisible por contacto directo e indirecto y presenta una variedad de síntomas en diferentes individuos (Chugh, et al., 2021).

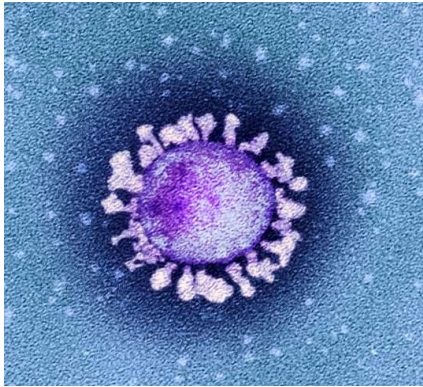


Figura 1 – Micrografía electrónica de la partícula de SARS-CoV-2, cubierta por las proteínas de la espícula. Fuente: Callaway, et al., 2020.

El virus utiliza la proteína de la espícula (S) presentes en su superficie para reconocer su receptor de superficie celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), entrar en el citoplasma de la célula huésped y replicarse (Chugh, et ál., 2021). El virus secuestra la maquinaria celular del huésped para tener acceso a las células: su proteína de la espícula se escinde por una serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) de la superficie de la célula huésped poco después del enlace con la ECA2, seguido por su activación en el sitio de escisión de furina. El virus afecta especialmente al epitelio de las vías respiratorias, que está cubierto por una capa de líquido de la superficie de las vías aéreas fuertemente regulada, que funciona como mecanismo de defensa primario contra patógenos respiratorios. El volumen y la viscosidad de esta capa de fluido son regulados y mantenidos por una función coordinada de los diferentes canales del epitelio respiratorio. Algunos investigadores creen que el SARS-CoV-2 puede modificar significativamente las vías de señalización de los Receptores Acoplado a proteínas G (GPCR) cambiando el delicado equilibrio entre la secreción de aniones y la absorción de sodio que controla la homeostasis de esa capa de fluido y, como consecuencia, interrumpe el transporte de iones y fluidos del pulmón. De esa manera, comienza una cascada fisiopatológica que conduce al edema pulmonar, una de las manifestaciones clínicas más graves y potencialmente mortales del COVID-19 (Hameid, et al., 2021).

Además, la invasión viral induce el daño celular, piroptosis, la infiltración de células inmunes, la expresión de citosinas proinflamatorias (tormenta de citosinas) y la activación del sistema inmunológico adaptativo. Dependiendo de la carga

viral y factores del huésped, como la edad y condiciones médicas subyacentes, la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2 puede causar síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fallo multiorgánico, hasta la muerte (Figura 2) (Chugh, et al., 2021).

Los primeros cuadros respiratorios causados por el COVID-19 fueron reportados a las autoridades internacionales el 31 de diciembre de 2019. En enero de 2020, menos de un mes después de que surgieron los primeros informes de la enfermedad respiratoria que estaba afectando a personas en la ciudad china de Wuhan, los investigadores del país identificaron la causa: un nuevo coronavirus, que luego se llamaría SARS-CoV-2. El 11 de enero, un equipo chino-australiano publicó la secuencia genética del virus en línea. Poco después, los científicos hicieron otro descubrimiento importante y alarmante: el virus podría transmitirse entre personas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia el 11 de marzo de 2020 y hasta el 25 de junio de 2021, fueron registrados más de 179,7 millones de casos confirmados de la enfermedad y más de 3,90 millones de muertes en el mundo, entre los cuales 18,2 millones de casos y 507,1 mil muertes ocurrieron en Brasil (WHO, 2021).

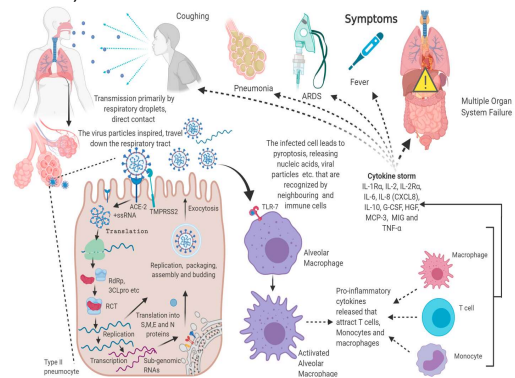


Figura 2 - Características de la COVID-19. SARS-CoV-2, el agente causante del COVID-19, es transmitido directamente, como tos o contacto indirecto. El SARS-CoV-2 ataca las células alveolares del pulmón a través de los receptores ECA-2, donde se replican y ensamblan más partículas de virus, que posteriormente invaden las células vecinas. El sistema inmunológico del huésped reconoce las partículas virales y ensambla una respuesta inmune que puede ser exagerada, pudiendo causar SDRA, fallo de órganos multisistémicos y la muerte. Fuente: Chugh, et al., 2021.

Prevenir la propagación de esta o de una futura pandemia global requiere esfuerzos de investigación, preparación y respuesta de los sectores público y privado; haciéndose necesario que investigadores y formuladores de políticas conecten los varios puntos de datos disponibles, lo que genera un conjunto único de desafíos. Por este motivo, investigadores en todo el mundo han buscado desentrañar los mecanismos de acción del SARS-CoV-2 y de esa manera, desarrollar terapias, reposicionar drogas para el tratamiento del COVID-19 y asistir a los gobernantes a dar respuestas rápidas a desafíos emergentes.

Por la pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2, la humanidad apostó al desarrollo de vacunas eficientes y seguras capaces de contener la diseminación del virus que provoca COVID-19. De esa manera, en medio del caos

generado por la pandemia, un esfuerzo científico histórico dio al mundo vacunas contra una enfermedad que hasta cerca de un año atrás la humanidad no conocía. Las vacunas para prevenir el COVID-19 fueron desarrolladas y testeadas a una velocidad impresionante. En ellas se utilizaron una gran variedad de enfoques, desde la clásica inoculación con el virus SARS-CoV-2 químicamente inactivado hasta tecnologías más recientes que nunca antes habían producido vacunas aprobadas (Callaway, et al., 2020).

De esa manera, a fin de servir como fuente de información tecnológica y de identificar documentos de patentes que puedan auxiliar en la toma de decisiones sobre las vacunas, el Observatorio de Tecnologías Relacionadas con COVID-19 (ObTec COVID-19) del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI) ha publicado una serie de estudios sobre las vacunas en ensayos clínicos más avanzados, del cual este estudio hace parte.

En este contexto, el presente estudio, tiene por objetivo específico facilitar un panorama actual del conocimiento relacionado con las vacunas de virus inactivado para la prevención de COVID-19, basado en la documentación bibliográfica (especialmente aquella cuyos resúmenes fueron publicados en la página del Observatorio de Tecnologías Relacionadas con COVID-19 del INPI<sup>1</sup>) y de patentes relacionados a estas tecnologías. Destacando las **8 (ocho) vacunas principales de virus inactivado que están en estadio clínico más avanzado (fases 3 y 4)** hasta mayo de 2021 (WHO, 2021b).

## 2. DESARROLLO DE VACUNAS

El desarrollo tradicional de vacunas, normalmente, incluye varias candidatas y puede llevar 15 años o más para producir una vacuna aprobada. Debido al costo y las altas tasas de fallos, los desarrolladores, en general, siguen una secuencia lineal de etapas, con múltiples pausas para análisis de datos o de fabricación, llamadas de verificaciones del proceso. El proceso comienza con una larga fase de descubrimiento en la cual las vacunas se diseñan y se realizan experimentos exploratorios preclínicos. Generalmente, continúa una fase en la que se llevan a cabo experimentos preclínicos más formales y estudios toxicológicos y en la que se desarrollan procesos productivos. Después de ese proceso, la vacuna candidata pasa a los ensayos clínicos (fases 1, 2 y 3). Una vez que los ensayos de la fase 3 son concluidos y han sido cumplidos los puntos finales predeterminados, un pedido de aprobación es enviado a las agencias reguladoras, que verifican todo el proceso y, finalmente, la vacuna es aprobada. Después de este punto, comienza la producción a gran escala (Lurie, et al., 2020 y Krammer, 2020).

El desarrollo de vacunas para la lucha contra el SARS-CoV-2 está siguiendo un cronograma acelerado. Por causa del conocimiento adquirido a partir del desarrollo inicial de vacunas para SARS-CoV y MERS-CoV y otros virus, la fase de

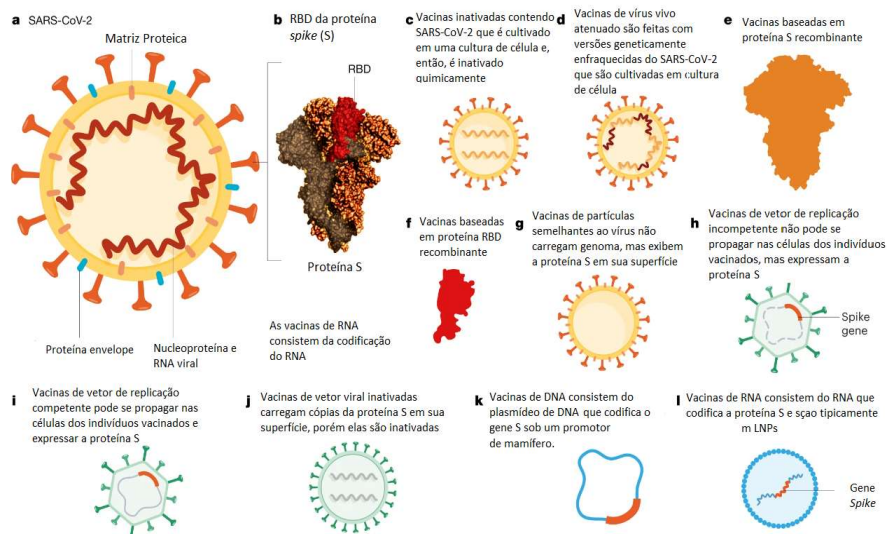
exploración fue omitida. Los procesos ya existentes fueron adoptados y se iniciaron los ensayos de las fases 1 y 2. Los ensayos de la fase 3 fueron iniciados después del análisis provisional de los resultados de las fases 1 y 2, con varias etapas de ensayo clínico en paralelo. El paradigma de la pandemia requería que se llevaran a cabo múltiples actividades con riesgo financiero para los desarrolladores y fabricantes y sin saber si la vacuna candidata sería segura y eficaz, inclusive una fabricación muy temprana a escala comercial antes de obtener una validación clínica, lo que implicó un gran desafío (Lurie, et al., 2020).

Con el objetivo de combatir el SARS-CoV-2, están en desarrollo diferentes plataformas de vacunas para la prevención de COVID-19. Estas plataformas pueden subdividirse en: i) plataformas de vacunas clásicas o convencionales y ii) nuevas plataformas de vacunas, también llamadas plataformas de vacunas de “próxima generación”. Los tipos principales de tecnologías involucradas en el desarrollo de vacunas candidatas para COVID-19 y las principales plataformas de vacunas se pueden observar en el esquema presentado en la Figura 3 (van Riel & de Wit, 2020 y Krammer, 2020).

Desarrolladas hace unos 70 años, las plataformas de vacunas clásicas han contribuido en grandes avances de la salud pública mundial, como es el caso de la erradicación de la viruela. De esa manera, la gran mayoría de vacunas aprobadas actualmente para uso humano son de plataformas de vacunas clásicas, producidas a partir del propio virus entero o de proteínas virales. Sin embargo, ciertas limitaciones están relacionadas a varias de esas plataformas porque requieren que grandes cantidades de virus sean cultivados en condiciones de nivel de bioseguridad 3 (BSL3) y/o necesitan de adyuvantes para estimular el sistema inmunológico (van Riel & de Wit, 2020).

Las vacunas desarrolladas utilizando las nuevas plataformas tienen la ventaja de ser diseñadas solamente en base a la información de la secuencia del virus. De esa manera, si una proteína viral es importante para facilitar la protección contra una cierta infección o enfermedad, la disponibilidad de la región de codificación para esta proteína viral es la suficiente para empezar el desarrollo de la vacuna, en lugar de depender de la capacidad de cultivar el virus. Esto hace que estas nuevas plataformas sean altamente adaptables, permitiendo un desarrollo acelerado de vacunas (van Riel & de Wit, 2020). Las vacunas para la prevención de COVID-19 de nuevas plataformas se están presentando como alternativas complementarias a las vacunas convencionales, porque todo esfuerzo es necesario para cubrir la gran cantidad de dosis de vacuna necesarias para suministrar a toda la población mundial en el menor tiempo posible, lo que puede representar una larga espera para el fin de la pandemia. Mientras tanto, importantes factores, tales como precio y temperatura de almacenamiento, están siendo considerados obstáculos en la compra y distribución de las vacunas de nuevas plataformas, sobre todo para países en desarrollo o no desarrollados.

<sup>1</sup> <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/>



**Figura 3 Plataformas de vacunas contra COVID-19 en desarrollo.** (a) Un esquema de las proteínas estructurales del SARS-CoV-2, incluyendo la membrana lipídica o ARN genómico cubierto por la nucleoproteína en el interior, en la envoltura y las proteínas de la matriz dentro de la membrana y la proteína S en la superficie del virus. (b) La estructura de la proteína de la espícula (S); un monómero se resalta en marrón oscuro y el dominio de unión al receptor (RBD) se muestra en rojo. Las actuales vacunas candidatas para el SARS-CoV-2 incluyen (c) vacunas de virus inactivado (d), vacunas vivas atenuadas (e), vacunas recombinantes basadas en la proteína S (f), vacunas recombinantes basadas en RBD (g), basadas en partículas similares a virus (h), vacunas de vector viral no replicante (i), vacunas de vector viral replicante (j), vacunas de vector de virus inactivado que muestran proteína S en su superficie (k), vacunas de ADN (l) y vacunas de ARN. Fuente: Adaptado de Krammer (2020).

De acuerdo con los datos suministrados por la OMS (2021b) y Covid19 Vaccine Tracker (2021), el 19 de mayo de 2021 había 184 vacunas candidatas para COVID-19 en ensayos pre clínicos y 115 vacunas o vacunas candidatas en ensayos clínicos<sup>2</sup>. Entre las vacunas y vacunas candidatas en ensayos clínicos, 60 pertenecían a las plataformas clásicas: 17 vacunas de virus inactivado, 3 vacunas de virus vivo atenuado, 35 vacunas basadas en subunidades proteicas y 5 vacunas de partículas similares a virus (VLP); y 55 pertenecían a las nuevas plataformas: 24 vacunas de vector viral (replicante o no replicante), 11 vacunas de ADN y 20 vacunas de ARN.

Así, queda patente la importancia que todavía tienen las vacunas de las plataformas convencionales en la actualidad. Hecho que está avalado por la presencia de varias vacunas convencionales entre las principales vacunas en estudios clínicos el 19 de mayo de 2021, incluso existiendo una representante entre las vacunas que se encuentran en la fase 4 de los ensayos clínicos, según observado en la tabla 1 (OMS, 2021b).

**Tabla 1 - Principales tipos de plataformas y tipos de vacuna SARS-CoV-2 en la fase 4 de los ensayos clínicos en 19 de mayo de 2021**

| Desarrollador/fabricante                  | Nombre de la vacuna                 | Plataforma de la vacuna    | Ensayo clínicos |
|---|-------------------------------------|----------------------------|-----------------|
| Sinovac Research and Development Co., Ltd | CoronaVac;                          | Virus inactivado           | Fase 4          |
| AstraZeneca + University of Oxford        | ChAdOx1-S (AZD1222) (Covishield)    | Vector viral no replicante | Fase 4          |
| Moderna + NIAID                           | mRNA -1273<br>mRNA-1283             | ARN                        | Fase 4          |
| Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma            | BNT162b2 (3 LNP-mRNAs), "Comirnaty" | ARN                        | Fase 4          |

Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos en OMS (2021b) el 19/05/2021.

<sup>2</sup> Actualmente, hay 115 vacunas (o vacunas candidatas) en ensayos clínicos, pero solamente 100 estaban registradas en la OMS hasta la fecha del presente estudio.

<sup>3</sup> Fue observada la presencia de 17 vacunas (o vacunas candidatas) de virus inactivado en ensayos clínicos, pero, la vacuna rusa KoviVac de Chumakov Center no estaba registrada en la OMS hasta la fecha del presente estudio.

<sup>4</sup> Fue observada la presencia de 3 vacunas (o vacunas candidatas) de virus inactivado en ensayos clínicos, pero, la vacuna candidata de Hong Kong DeINS1-nCoV-RBD LAIV no estaba registrada en la OMS hasta la fecha del presente estudio.

<sup>5</sup> Actualmente, existen 35 vacunas (o vacunas candidatas) de subunidades proteicas en ensayos clínicos, pero solamente 31 estaban registradas en la OMS hasta la fecha del presente estudio.

<sup>6</sup> Existen 24 vacunas (o vacunas candidatas) de vector viral en ensayos clínicos, pero solamente 20 estaban registradas en la OMS hasta la fecha del presente estudio.

<sup>7</sup> Existen 11 vacunas (o vacunas candidatas) de ADN en ensayos clínicos, pero solamente 10 estaban registradas en la OMS hasta la fecha del presente estudio.

<sup>8</sup> Existen 20 vacunas (o vacunas candidatas) de ARN en ensayos clínicos, pero solamente 16 estaban registradas en la OMS hasta la fecha del presente estudio.

### 3. VACUNAS VIRALES

Las vacunas virales pueden ser clasificadas como inactivadas, atenuadas o de subunidades. Las vacunas atenuadas contienen agentes infecciosos vivos, pero debilitados. Y las vacunas inactivadas y de subunidades utilizan agentes muertos o sólo partes de ellos. Los componentes de esas vacunas son llamados de antígenos y tienen la función de reducir al máximo el riesgo de infección estimulando el sistema inmunitario a producir anticuerpos, de forma semejante a lo que sucede cuando el organismo es expuesto al virus, sin enfermar (Figura 4) (FIOCRUZ, 2019).

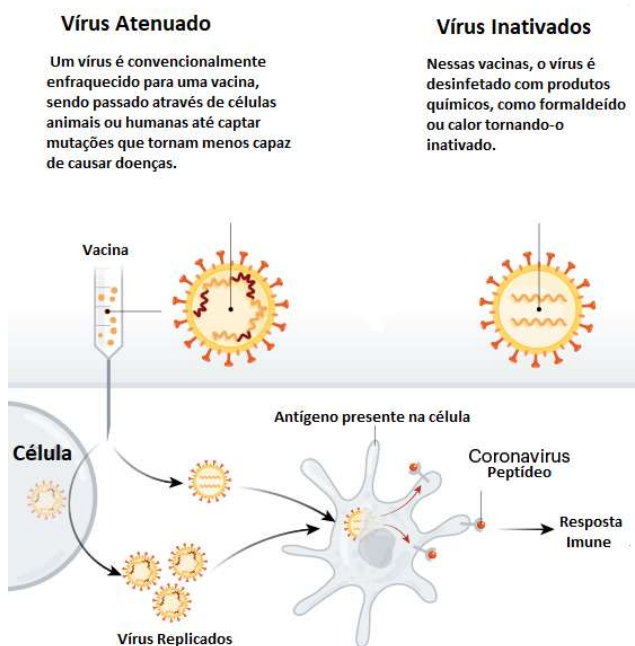


Figura 4 - Representación del mecanismo de acción de las vacunas virales (vacunas de virus atenuado y vacunas de virus inactivado). Fuente: Adaptado de (Callaway, et ál., 2020).

#### Vacunas atenuadas

Las vacunas atenuadas, también llamadas vacunas de virus atenuado, son producidas con la creación de una versión debilitada genéticamente del virus que se replica en forma limitada, sin causar ninguna enfermedad, pero induciendo respuestas inmunes similares a las inducidas por una infección natural. La disminución de la virulencia (atenuación) se puede lograr adaptando el virus a condiciones desfavorables (por ejemplo, el crecimiento a temperaturas más bajas, el crecimiento en células no humanas) o por modificación racional del virus (por ejemplo, por la modificación los codones o la exclusión de los genes responsables de neutralizar reconocimiento inmunológico innato). Una ventaja importante de estas vacunas es que se pueden aplicar por vía intranasal, después de lo cual inducen respuestas inmunitarias de las mucosas y pueden proteger el tracto respiratorio superior, la principal puerta de entrada del virus. Además, como el virus se replica en el individuo vacunado, la respuesta inmune será

amplia y, probablemente, reconocerá proteínas virales estructurales y no estructurales mediante anticuerpos y respuestas inmunitarias celulares. Sin embargo, las desventajas de esas vacunas incluyen preocupaciones de seguridad y la necesidad de modificar el virus, lo que lleva tiempo si se hace con métodos tradicionales y técnicamente desafiante cuando se usa genética inversa (Krammer, 2020).

Hasta el 19 de mayo de 2021, había **3 (tres) vacunas candidatas** basadas en **virus atenuado** para prevenir COVID-19 en la fase 1 de los ensayos clínicos. Ellas son de aplicación intranasal (OMS, 2021b) y (COVID19 VACCINE TRACKER, 2021) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**)

Tabla 2 – Vacunas para prevenir COVID-19 basadas en virus atenuado en fase 1 de los ensayos clínicos

| Nombre de la vacuna  | Empresa desarrolladora                    | País de origen | Registro del ensayo clínico |
|----------------------|---|----------------|-----------------------------|
| MV-014-212           | Meissa Vaccines, Inc.                     | Estados Unidos | <a href="#">NCT04798001</a> |
| COVI-VAC             | Codagenix Inc. y Serum Institute of India | India          | <a href="#">NCT04619628</a> |
| DeINS1-nCoV-RBD-LAIV | The University of Hong Kong               | Hong Kong      | <a href="#">NCT04809389</a> |

Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos en OMS (2021b) y COVID19 Vaccine Tracker (2021) el 19/05/2021.

#### Vacunas inactivadas

En las vacunas inactivadas, también llamadas vacunas de virus inactivado, el virus es modificado con sustancias químicas o agentes físicos, de forma tal que se vuelve incapaz de causar una infección. Por este motivo, las partículas virales presentes en las vacunas inactivadas no se replican y, por lo tanto, es improbable que causen efectos patológicos. Las vacunas inactivadas “engañan” al sistema inmune, ya que entiende que el agente infeccioso muerto, o una parte de él, representa un peligro real y desencadena el proceso de protección. Esas vacunas se puede producir de forma relativamente fácil; sin embargo, su rendimiento podría ser limitado por la producción del virus en cultivo celular y por la exigencia de instalaciones de producción de nivel 3 de bioseguridad. Cómo se introduce todo el virus en el sistema inmunológico, las respuestas inmunológicas, probablemente, se dirigirá no sólo a la proteína S del SARS-CoV-2, sino también a las proteínas de la matriz, la envoltura y las nucleoproteínas (Krammer, 2020).

A causa de trabajar con microorganismos que son completamente incapaces de causar síntomas de una enfermedad, las vacunas inactivadas, generalmente, están

formuladas con adyuvantes (componentes que ayudan a la estimulación del sistema inmune) y tienden a tener programas de vacunación multidosis. Estas vacunas son administradas generalmente por vía intramuscular y pueden contener alumbre u otros adyuvantes (Krammer, 2020).

El alumbre es el adyuvante clásico más usado frecuentemente en vacunas compuestas de toxinas inactivadas o proteínas recombinantes incluye una variedad de sales de aluminio precipitadas en condiciones básicas, generalmente sulfato de aluminio mezclado con hidróxido de sodio o potasio más una cantidad variable de fosfato. El alumbre tiene dos propósitos principales como adyuvante: a) actúa como un "depósito de antígeno" donde los antígenos de la vacuna son adsorbidos y eluidos después de la inyección en el huésped; y b) actúa como un irritante leve, provocando el reclutamiento de glóbulos blancos necesarios para generar una respuesta inmune en el lugar de la inyección. La adsorción de antígenos en el alumbre mejora de forma rutinaria la inmunogenicidad, especialmente la respuesta de anticuerpos. El alumbre normalmente no aumenta las respuestas de las células T CD8 y ha sido por décadas un componente de muchas vacunas, con un historial excelente de seguridad (Shaw & Feinberg, 2008).

Las vacunas inactivadas existen hace décadas. Incontables vacunas para enfermedades como la gripe estacional, la poliomielitis, la tos ferina, la rabia y la encefalitis japonesa utilizan esta tecnología con un historial seguro de más de 300 millones de dosis suministradas hasta la fecha. Es la plataforma más bien establecida y probada en el mundo de la tecnología de vacunas (Bharat Biotech, 2021).

Hasta el 19 de mayo de 2021, había entre las vacunas candidatas en ensayos clínicos, **17 (diecisiete) vacunas basadas en virus inactivado**, entre las cuales **6 (seis) vacunas** ya recibieron la **aprobación** y están siendo utilizadas en varios países en todo el mundo: **CoronaVac** (Sinovac), **BBIBP-CorV** (Sinopharm – Beijing), **New Crown COVID-19** (Sinopharm – Wuhan), **Covaxin/BB152** (Bharat Biotech), **QazCovid-in** (Kazakhstan RIBSP) y **KoviVac** (Chumakov Center) (WHO, 2021b) and (COVID19 VACCINE TRACKER, 2021).

Las 9 (nueve) vacunas candidatas de virus inactivado que están en **fase 1 o 2 en los ensayos clínicos** se pueden observar en la Tabla 3.






Tabla 3–Vacunas para prevenir COVID-19 basadas en virus inactivado en ensayos clínicos de fase 1 o 2

| País      | Nombre de la vacuna          | Empresa desarrolladora                                      | Fase de ensayo clínico | Registro del ensayo clínico                                |
|-----------|------------------------------|---|------------------------|--|
| Irán      | COVID-19 Inactivated Vaccine | Shifa Pharmed Industrial                                    | 2/3                    | <a href="#">IRCT20201202049567N3</a>                       |
| Rusia     | KoviVac                      | Chumakov Center   | 2                      | <a href="#">n°502</a>                                      |
| Turquía   | ERUCOV-VAC                   | Health Institutes of Turkey y Erciyes University            | 2                      | <a href="#">NCT04691947</a><br><a href="#">NCT04824391</a> |
| Tailandia | NDV-HXP-S                    | Mahidol University  | 1/2                    | <a href="#">NCT04764422</a>                                |
| Irán      | FAKHRAVAC (MIVAC)            | Organization of Defensive Innovation and Research           | 1                      | <a href="#">IRCT20210206050259N1</a>                       |
| Turquía   | Koçak-19 İnaktif Adjuvanlı   | Koçak Farma   | 1                      | <a href="#">NCT04838080</a>                                |
| Turquía   | Adjuvanted Inactivated       | The Scientific and Technological Research Council of Turkey | 1                      | <a href="#">NCT04866069</a>                                |
| Japón     | Inactivated COVID-19 Vaccine | KM Biologics Co. Ltd.                                       | 1                      | <a href="#">jRCT2071200106</a>                             |
| México    | Recombinant NDV Vectored     | Laboratório Avi-Mex   | 1                      | <a href="#">NCT04871737</a>                                |

Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos en OMS (2021b) y COVID19 Vaccine Tracker (2021) el 19/05/2021.

Las 8 (ocho) vacunas de virus inactivado que están en la fase 3 o 4 de los ensayos clínicos OMS (2021b) y COVID19 Vaccine Tracker (2021) se pueden observar en la Tabla 4.

Tabla 4 - Vacunas para prevenir COVID-19 basadas en virus inactivado en ensayos clínicos de fase 3 o 4

| País   | Vacuna                                  | Empresa desarrolladora   | Fase de ensayo clínico | Registro del ensayo clínico   | Cantidad de países que aprobaron la vacuna  |
|--|---|--|------------------------|---|---|
|  China  | CoronaVac                               | Sinovac  | 4                      | <a href="#">NCT04651790</a> , <a href="#">NCT04456595</a> , <a href="#">NCT04508075</a> , <a href="#">NCT04582344</a> , <a href="#">NCT04617483</a> , <a href="#">NCT04800133</a> | <b>Aprobada en 25 países</b> , entre ellos Brasil, Chile, Colombia, Ecuador y Uruguay       |
|  China  | BBIBP-CorV                              | Sinopharm/ Beijing Institute of Biological Products                | 3                      | <a href="#">NCT04560881</a> , <a href="#">NCT04612972</a> , <a href="#">NCT04510207</a> , <a href="#">ChiCTR2000034780</a> , <a href="#">ChiCTR2000032459</a>                     | <b>Aprobada en 42 países</b> , entre ellos Argentina, Bolivia, Perú y Venezuela             |
|  China  | New Crown COVID-19                      | Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products                   | 3                      | <a href="#">NCT04510207</a> , <a href="#">NCT04612972</a> , <a href="#">ChiCTR2000034780</a> , <a href="#">ChiCTR2000039000</a>   | <b>Aprobada en 2 países:</b> China y Emiratos Árabes  |
| India  | Covaxin (BBV152)                        | Barat Biotech  | 3                      | <a href="#">NCT04641481</a> , <a href="#">CTRI/2020/11/028976</a>   | <b>Aprobada en 9 países</b> , entre ellos India, Irán, México, Paraguay, Filipinas y Brasil |
|  China  | IMBCAMS' Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine | Chinese Academy of Medical Sciences y Institute of Medical Biology | 3                      | <a href="#">NCT04659239</a>   | Aún no aprobada   |
| Kazajstán  | QazCovid-in                             | Kazakhstan RIBSP   | 3                      | <a href="#">NCT04691908</a>   | <b>Aprobada en Kazajstán</b>  |
|  China | KCONVAC                                 | Beijing Minhai Biotechnology                                       | 3                      | <a href="#">NCT04852705</a>   | Aún no aprobada   |
| Gran Bretaña   | VLA2001                                 | Valneva  | 3                      | <a href="#">NCT04864561</a>   | Aún no aprobada   |

Fuente: Elaboración propia a partir de datos obtenidos en OMS (2021b) y COVID19 Vaccine Tracker (2021) el 19/05/2021.

Las 8 (ocho) vacunas de virus inactivado para la prevención de COVID-19 antes mencionadas, **en estadio clínico más avanzado (fases 3 y 4)** hasta el 19 de mayo de 2021: **CoronaVac** de Sinovac, **BBIBP-CorV** de Sinopharm Beijing, **New Crown COVID-19** de Sinopharm Wuhan, **Covaxin (o BBV152)** de Bharat Biotech, **Inactivated (Vero Cells)** de la Academia China de Ciencias Médicas, **QazCovid-in** del Instituto de Investigación de Problemas de Seguridad Biológica de Kazajstán (RIBSP), **KCONVAC** de Beijing Minhai y **VLA2001** de Valneva, que son objeto de estudio de este trabajo, serán detalladas a continuación<sup>9</sup>:

### 3.1. CoronaVac (Sinovac Biotech)

La Sinovac Biotech Ltd., fundada en 2001 y con sede en Beijing, China, es una empresa biofarmacéutica que se centra en la investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de vacunas contra enfermedades infecciosas. Las vacunas comercializadas por Sinovac incluyen a Healive (hepatitis A), Bilive (hepatitis A y B combinadas), Anflu (gripe), Panflu (H5N1) y PANFLU.1 (H1N1). Esta también trabaja en el desarrollo de una vacuna contra la encefalitis japonesa (Sinovac, 2021).

La CoronaVac es una vacuna creada a partir del virus SARS-CoV-2 inactivado, desarrollada por Sinovac Life Science Co. Ltd., producida en Brasil por el Instituto Butantan a través de una asociación con Sinovac Biotech, que llevó a cabo las etapas pre clínicas y los ensayos clínicos de fase 1 y 2 en China. El Instituto Butantan patrocinó y realizó el ensayo clínico de fase 3 en Brasil que culminó con el registro de emergencia del producto en el país. Después del inicio del ensayo de fase 3 en Brasil del Instituto Butantan, otros ensayos de fase 3 con la vacuna de Sinovac fueron iniciados en Turquía e Indonesia (Anvisa, 2021).

Para desarrollar la neutralización in vitro preclínica y modelos de desafío para una vacuna candidata contra el SARS-CoV-2, investigadores aislaron cepas de SARS-CoV-2 de las muestras de líquido de lavado broncoalveolar de 11 pacientes hospitalizados (incluidos 5 pacientes en terapia intensiva), entre los que cinco son de China, tres de Italia, uno de Suiza, uno del Reino Unido y uno de España. Las 11 muestras contenían cepas de SARS-CoV-2 que están ampliamente esparcidas en el árbol filogenético construido a partir de todas las secuencias disponibles, lo que representa a las poblaciones de SARS-CoV-2 en circulación en la fecha de estudio (Figura 5). Se eligió la

<sup>9</sup> Al tratarse de una tecnología relacionada con una enfermedad muy reciente, parte de los resultados de los ensayos clínicos de las vacunas estudiadas aún no se han publicado en artículos científicos o documentos de patente. Así, parte de la información sobre vacunas inactivadas que se pone a disposición en este

estudio proviene de las instituciones que las desarrollan, de artículos periodísticos publicados en sitios web de prensa fiables y de ensayos clínicos registrados en diferentes países.





En este momento, la vacuna CoronaVac ya había tenido éxito en pruebas de laboratorio en monos y en las fases clínicas 1 y 2 ([NCT04352608](#) y [NCT04383574](#)) (Butantan, 2020 y Sinovac, 2020).

El 02 de julio de 2020, se registró el ensayo de fase 3 de la vacuna CoronaVac en Brasil, bajo el código [NCT04456595](#). Este estudio se caracterizó como un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna adsorbida contra COVID-19 (inactivada) administrada por vía intramuscular en un régimen de 2 dosis (días 0 a 14), en profesionales de la salud y adultos mayores de 18 años. El estudio fue coordinado por el Instituto Butantan y se llevó a cabo en 16 centros de investigación en ocho Unidades de Federación: São Paulo, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Paraná, Mato Grosso y Mato Grosso do Sul (Palacios, et al., 2020).

En septiembre de 2020, el gobierno del estado de São Paulo publicó los resultados preliminares de un estudio de 50.027 voluntarios en China que demostró que la vacuna CoronaVac era segura y no presentaba reacciones adversas significativas. Del total de voluntarios, el 94,7% no presentó ninguna reacción adversa. Otro 5,36% experimentó efectos adversos de bajo grado, como dolor en el lugar de aplicación, fiebre moderada y pérdida del apetito. También se anunció el inicio de pruebas en niños y adultos mayores en China. Entre las personas con más de 60 años, la vacuna se aplicó a 422 voluntarios y los resultados mostraron el 97% de eficacia. Los estudios en niños fueron con 552 voluntarios de 3 a 17 años (Monteiro, 2020).

El 17 de noviembre de 2020, los investigadores publicaron los resultados de los ensayos clínicos de fase 1 y 2 de la vacuna CoronaVac en adultos de 18 a 59 años ([NCT04383574](#) e [NCT04352608](#)). El estudio demostró la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (CoronaVac) en adultos sanos de entre 18 a 59 años de edad en un ensayo clínico de fase 1 y 2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El ensayo de fase 1 contó con 114 participantes. Se observó que la seroconversión de anticuerpos neutralizantes el día 14 después del programa de vacunación de los días 0 a 14, se produjo en el 46% de los participantes del grupo de 3 µg, en el 50% del grupo de 6 µg y ninguno en el grupo de placebo (que recibió sólo el adyuvante de alumbre); mientras que en el día 28 después del programa de vacunación de los días 0 a 28, se observó seroconversión en el 83% del grupo de 3 µg, el 79% del grupo de 6 µg y el 4% en el grupo de placebo (Zhang, et al., 2020).

En el ensayo de fase 2 (600 participantes), se observó seroconversión de anticuerpos neutralizantes en el 92% del grupo de 3 µg, el 98% en el grupo de 6 µg y el 3% en el grupo de placebo en el día 14 después del programa de los días 0 a 14; mientras que en el día 28 después del programa de los días 0 a 28, se observó seroconversión en el 97% del grupo de 3 µg, el 100% en el grupo de 6 µg y ninguna en el grupo de placebo. El estudio además demostró que no se observaron efectos

adversos graves relacionados con la vacuna dentro de los 28 días posteriores a la vacunación. No se detectaron aumentos significativos en los factores inflamatorios séricos el día 7 después de cada dosis. El estudio concluyó que la vacuna CoronaVac fue bien tolerada e indujo respuestas humorales contra el SARS-CoV-2, lo que apoyó la aprobación del uso de emergencia de CoronaVac en China y en tres estudios de fase 3 (Zhang, et al., 2020).

En una conferencia de prensa sobre los avances de CoronaVac en São Paulo en noviembre de 2020, el Instituto Butantan dio a conocer los resultados del estudio de fase 3 de CoronaVac. La vacuna alcanzó el número mínimo de personas infectadas por COVID-19 necesario para el inicio de la fase final de pruebas. En total, 74 voluntarios se infectaron. El estudio también tuvo un segundo análisis, cuando se confirmaron 154 casos de COVID-19 entre 13 mil voluntarios (G1, 2020).

El 17 de enero de 2021, el consejo colegiado de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (Anvisa) decidió por unanimidad autorizar temporalmente el uso de emergencia de la vacuna CoronaVac, desarrollada por la farmacéutica Sinovac en asociación con el Instituto Butantan (Anvisa, 2021).

Los resultados de seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la vacuna CoronaVac inactivada en adultos sanos de 60 años o más del ensayo clínico de fase 1 y 2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se publicaron el 3 de febrero de 2021. 72 candidatos se inscribieron en la fase 1 y 349 en la fase 2; que recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo. Según el estudio, la vacuna CoronaVac es segura y bien tolerada en adultos mayores de 60 años con pocos efectos secundarios observados. Los títulos de anticuerpos neutralizantes inducidos por la dosis de 3 µg fueron similares a los de la dosis de 6 µg y superiores a los de la dosis de 1,5 µg, lo que apoya el uso de la dosis de 3 µg de CoronaVac en ensayos de fase 3 para evaluar la protección contra COVID-19 (Wu, et al., 2021).

El 5 de febrero de 2021 Sinovac anunció los estudios de fase 3 de CoronaVac, realizados en Brasil y Turquía. Los estudios evaluaron la eficacia de la vacuna en profesionales de la salud que estuvieron en contacto con pacientes con COVID-19. Ambos estudios fueron aleatorios, doble ciego y controlados con placebo. Hasta el 16 de diciembre de 2020, el estudio había inscrito a 12,396 profesionales de la salud mayores de 18 años. Se recogieron un total de 253 casos positivos durante el período de observación. Después de 14 días de vacunación con 2 dosis de vacuna (siguiendo un esquema de 0,14 días), la tasa de eficacia contra las enfermedades causadas por COVID-19 fue del 50,65% para todos los casos, del 83,70% para los casos que requirieron tratamiento médico y del 100,00% para los hospitalizados, graves y casos fatales (Sinovac, 2021b).

Un estudio preliminar realizado por el Instituto Butantan sugirió que la vacuna CoronaVac puede neutralizar las variantes P.1. y P.2. de SARS-CoV-2. El estudio se realizó en asociación con la Universidad de São Paulo (USP) en el laboratorio de bioseguridad 3 (NB3), donde fue posible

manipular el virus. En el análisis, fueron agregadas las variantes P.1 y P.2 a un cultivo celular que contenía el suero de personas inmunizadas. El resultado, a pesar de haber sido realizado con un pequeño número de muestras, fue muy satisfactorio (Ziegler, 2021).

En un artículo publicado el 1 de abril de 2021, los investigadores informan los resultados provisionales de seguridad e inmunogenicidad de CoronaVac contra el SARS-CoV-2, obtenidos en el ensayo clínico multicéntrico de fase 3 (NCT04651790) realizado en profesionales de la salud de 18 años o más inscriptos en Chile. Los voluntarios fueron designados aleatoriamente para recibir dos dosis de CoronaVac o placebo separadas por dos semanas (días 0 a 14). Se inscribieron 434 participantes: 270 fueron inmunizados con CoronaVac y los 164 restantes fueron inoculados con el placebo correspondiente. La reacción adversa primaria fue dolor en el lugar de la inyección, con una mayor incidencia en el brazo de la vacuna (55,6%) que en el brazo de placebo (40,0%). Además, la incidencia de dolor en el lugar de la inyección en el grupo de 18 a 59 años fue del 58,4% en comparación con el 32,0% en el grupo de  $\geq 60$  años.

Se observó una tasa de seroconversión del 95,7% en anticuerpos neutralizantes en el grupo de 18 a 59 años, 28 y 42 días después de la vacunación. El grupo  $\geq 60$  años presentó tasas de seroconversión del 90% y 100% a los 28 y 42 días. La tasa de seroconversión específica para IgG anti-S1-RBD fue del 47,8% para el grupo de 18 a 59 años 14 días después de la inmunización y del 95,6% 28 y 42 días después de la vacunación. Para el grupo de  $\geq 60$  años, la tasa de seroconversión fue del 18,1%, 100% y 87,5% a los 14, 28 y 42 días después de la vacunación, respectivamente, como se muestra en las Figuras 7 y 8. No se observó una tasa de seroconversión de IgG anti-N-SARS-CoV-2 significativa para el grupo de 18 a 59 años. Para los participantes de  $\geq 60$  años, se observó una tasa de seroconversión del 37,5% a los 42 días después de la vacunación. Se observó una inducción significativa de una respuesta de células T caracterizada por la secreción de IFN- $\gamma$ . Los investigadores concluyeron que la inmunización con CoronaVac en un esquema de 0 a 14 días en adultos de 18 años o más en la población chilena es segura e induce la producción de IgG específica contra S1-RBD con capacidad neutralizante, así como la activación de células T secretoras de IFN- $\gamma$  tras el reconocimiento de los antígenos del SARS-CoV-2 (Bueno, et al., 2021).

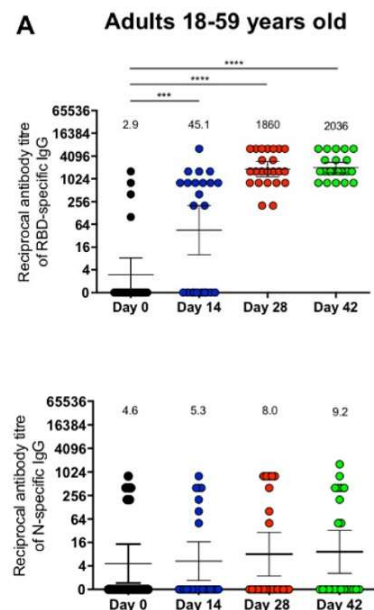


Figura 7 – La inmunización con CoronaVac induce IgG específica contra los antígenos del SARS-CoV-2 en participantes de 18 a 59 años después de dos inmunizaciones en un esquema de 0 a 14 (Bueno, et ál., 2021).

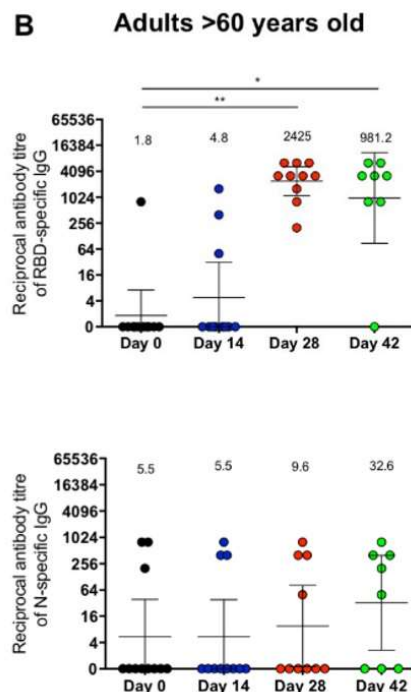


Figura 8 – La inmunización con CoronaVac induce IgG específica contra los antígenos del SARS-CoV-2 en participantes de  $\geq 60$  años después de dos inmunizaciones en un esquema de 0 a 14 (Bueno, et ál., 2021).

Los investigadores publicaron el 6 de abril de 2021 los resultados de un estudio que evaluó la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la vacuna CoronaVac, que contiene SARS-CoV-2 inactivado, en niños y adolescentes. El ensayo clínico de fase 1 y 2 (NCT04551547), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se realizó en niños y adolescentes sanos de entre 3 y 17 años en Zhanhuang (Hebei, China). La vacuna (en 0,5 ml de adyuvante de hidróxido de aluminio) o el

placebo (sólo adyuvante) se administró por inyección intramuscular en dos dosis (día 0 y día 28). El ensayo de fase 1 se llevó a cabo en 71 participantes con escalada de dosis en dos bloques (1,5 µg o 3 µg por inyección). En la fase 2, los participantes fueron designados aleatoriamente (2: 2: 1) para recibir CoronaVac 1,5 a 1,5 µg o 3 µg por dosis, o placebo. Entre el 31 de octubre y el 2 de diciembre de 2020, 72 participantes se inscribieron en la fase 1, y entre el 12 de diciembre y el 30 de diciembre de 2020, 480 participantes se inscribieron en la fase 2. 500 participantes recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo (n = 71 para la fase 1 y n = 479 para la fase 2). En el perfil de seguridad combinado de las fases 1 y 2, dentro de los 28 días siguientes a la inyección, se produjeron reacciones adversas en 56 (26%) de 219 participantes en el grupo de 1,5 µg, 63 (29%) de 217 en el grupo de 3 µg y 27 (24%) de 114 en el grupo de placebo, sin diferencias significativas. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas, siendo el dolor en el lugar de la inyección la reacción más notificada (13%). En la fase 1, se observó seroconversión después de la segunda dosis en el 100% de los participantes en los grupos de 1,5 µg y en el 100% de los participantes en el grupo de 3 µg. En la fase 2, se observó seroconversión en 180 de los 186 participantes (96,8%) en el grupo de 1,5 µg y 180 de los 180 participantes (100%) en el grupo de 3 µg. No hubo respuestas de anticuerpos detectables en los grupos de placebo. El estudio concluyó que la vacuna CoronaVac fue bien tolerada e indujo fuertes respuestas de anticuerpos neutralizantes en niños y adolescentes entre 3 a 17 años. El estudio proporcionó datos sólidos de seguridad e inmunogenicidad para respaldar el estudio posterior y el uso de CoronaVac en niños y adolescentes (Han, et al., 2021).

Además, el 14 de abril de 2021, se publicó un ensayo clínico de fase 3 realizado en profesionales de la salud en Brasil que demostró que la vacuna CoronaVac tiene un buen perfil de seguridad y es eficaz contra cualquier infección sintomática de SARS-CoV-2 y altamente protectora contra COVID-19 de moderada a grave. El estudio clínico PROFISCOV, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se realizó entre profesionales de la salud sanos en 16 centros en Brasil (NCT04456595). Los 9.823 participantes recibieron dos dosis de vacuna (3 µg en 0,5 ml) o placebo en los días 0 y 14. La eficacia primaria contra COVID-19 sintomática fue del 50,7%. La eficacia secundaria frente a los casos que requieren atención (puntuación ≥ 3) y los casos moderados y graves (puntuación ≥ 4) fue del 83,7% y del 100%, respectivamente. Todos los 6 casos de COVID-19 grave sucedieron en el grupo placebo. La incidencia de reacciones adversas, principalmente dolor en el lugar de la inyección, fue mayor en el grupo de la vacuna (77,1%) que en el grupo de placebo (66,4%). En un subconjunto de participantes, los ensayos de anticuerpos neutralizantes mostraron una seroconversión similar y títulos medios geométricos contra las variantes B.1.128, P.1 y P. 2 (Palacios, et al., 2021).

Un estudio realizado por investigadores brasileños, publicado el 21 de mayo de 2021, señala que la vacuna CoronaVac tuvo una eficacia del 42% en el escenario del

“mundo real” contra el COVID-19, considerando sólo a las personas vacunadas mayores de 70 años y durante un período de amplia transmisión de la variante P.1 de SARS-CoV-2, detectada por primera vez en Manaus. Además, el estudio concluyó que **la protección contra la enfermedad solo se vuelve efectiva 14 días después de la aplicación de la segunda dosis** y que la inmunidad adquirida disminuye a medida que aumenta la edad del grupo inmunizado. Considerando los datos 14 días después de la 2ª dosis, la efectividad fue del: 61,8% de efectividad (70 a 74 años); 48,9% (75 a 79 años) y 28,0% (80 años o más). El estudio contó con la participación de 7.950 personas con una edad media de 76 años. Según los investigadores, parte de los resultados eran los esperados porque, en general, la respuesta de los adultos mayores a la vacunación es menor que entre los más jóvenes. Los hallazgos destacan la necesidad de mantener intervenciones no farmacéuticas (barbijos, distanciamiento social e higiene de manos) mientras que la vacunación masiva con CoronaVac se utiliza como parte de una respuesta epidémica (Ranzani, et al., 2021).

El 27 de mayo de 2021, los investigadores presentaron los resultados de una prueba para evaluar la resistencia potencial de nuevas variantes a la neutralización inducida por CoronaVac. En el estudio, fueron evaluados sueros de 93 profesionales de la salud sanos en China, que recibieron dos dosis de CoronaVac. Los sueros fueron obtenidos antes de la primera dosis y el día 14 después de ambas dosis. Los investigadores probaron su actividad neutralizante contra virus pseudotipados SARS-CoV-2 basados en lentivirus que contienen la proteína de pico de la cepa de referencia Wuhan-1 (tipo salvaje), así como seis variantes circulantes, entre ellas D614G, B.1.1.7 (identificada por primera vez en el Reino Unido), B.1.351 (identificada por primera vez en Sudáfrica), P.1 (identificada por primera vez en Brasil), B.1.429 (identificada por primera vez en California, EEUU) y B.1.526 (identificada por primera vez en Nueva York, EEUU). Después de la inoculación de dos dosis, el 82% de las muestras de suero fueron capaces de neutralizar los pseudovirus de tipo salvaje y las variantes D614G, B.1.1.7 y B.1.429, mientras que la eficacia de la neutralización del suero disminuyó para B.1.526, P.1 y B.1.351. Además, sólo una pequeña proporción de sueros post-vacuna fue capaz de neutralizar las variantes B.1.526 (24 [26%]), P.1 (32 [34%]) y B.1.351 (cinco [5%]). Los sueros post-vacuna tenían títulos significativamente reducidos de IgG específicos para el dominio de unión al receptor (RBD) que contiene E484K en comparación con los específicos para RBD de tipo salvaje, lo que puede explicar el escape inmunológico de los COV (compuestos orgánicos volátiles) que contienen E484K (Chen, et al., 2021).

El 31 de mayo de 2021, el Instituto Butantan anunció los resultados del “Proyecto S”, ensayo clínico aleatorizado de fase 4 (NCT04747821), que propuso la inmunización de toda la población adulta del municipio de Serrana, en el interior del estado de São Paulo, con la vacuna CoronaVac. Los resultados muestran una reducción del 80% en los casos sintomáticos de COVID-19, una reducción del 86% en las internaciones y una reducción del 95% en el número de muertes después de la

segunda vacunación del último grupo (Figura 9). La conclusión principal del Proyecto S fue la reducción del número de casos desde el inicio del proyecto hasta completar la vacunación de todos los grupos. Los resultados también exhibieron que la vacunación protege tanto a los adultos, que recibieron las dos dosis del inmunizante, como a los niños y adolescentes menores de 18 años, que no fueron vacunados. La reducción de casos en personas que no recibieron la vacuna muestra la caída de la circulación del virus, según los investigadores. Otra conclusión importante es la evaluación de la incidencia de la enfermedad en Serrana en comparación con ciudades vecinas. Mientras las ciudades de la región vienen presentando un alza de casos de COVID-19, Serrana mantuvo la tasa de incidencia baja gracias a la vacunación. O sea, además de la caída en las infecciones, los residentes que viajan a otras ciudades no trajeron un incremento relevante en los casos. EL Proyecto S creó un “cinturón inmunológico” en Serrana, una barrera colectiva contra el virus, reduciendo drásticamente la transmisión en el ciudad (Butantan, 2021).

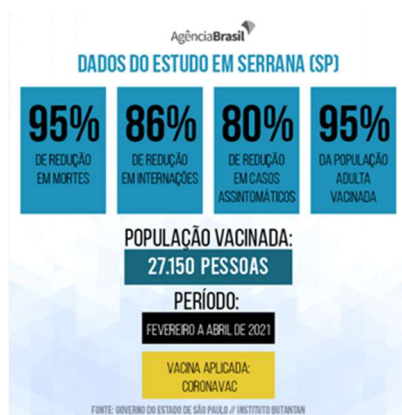


Figura 9 – Datos del estudio en Serrana – Proyecto S. Fuente: Agência Brasil.

### 3.2. BBIBP-CorV (Sinopharm y Beijing Institute of Biological Products)

China National Pharmaceutical Group Co., Ltd. (**Sinopharm**) es un gran grupo de salud directamente dependiente de la Comisión de Supervisión y Administración de los Activos del Estado (SASAC) del Consejo de Estado chino. Sinopharm tiene varias subsidiarias y 10 empresas que componen el Sinopharm Group Co., Ltd (Sinopharm, 2021). Sinopharm ha desarrollado y prueba **dos vacunas inactivadas de virus entero** con adyuvante de alumbre para prevención del COVID-19 (Poland, et al., 2020). Una de las vacunas candidatas ha sido desarrollada por el Beijing Institute of Biological Products, con domicilio en Pekín, y la otra por el Wuhan Institute of Biological Products, con domicilio Wuhan. (Sinopharm, 2020a).

En enero de 2020, Sinopharm inició el desarrollo de la vacuna **BBIBP-CorV**, contra el nuevo coronavirus. Y el 6 de junio de 2020, investigadores presentaron los detalles de la producción y los resultados de los estudios preclínicos de esta vacuna. Científicos han aislado tres cepas de SARS-CoV-2 con base en muestras de lavado broncoalveolar o muestras

faríngeas de tres pacientes hospitalizados en razón del COVID-19 para desarrollar neutralización preclínica *in vitro* y modelos de desafío para una vacuna candidata SARS-COV-2 inactivada. Las tres cepas fueron 19nCoV-CDC-Tan-HB02 (HB02), 19nCoV-CDC-Tan-Strain03 (CQ01) y 19nCoV-CDC-Tan-Strain04 (QD01), sugiriendo cobertura de las principales poblaciones SARS-COV-2. Las cepas se han aislado con el uso de células Vero, que se han infectado a través de muestras faríngeas de los pacientes para prevenir posibles mutaciones durante la cultura viral y aislamiento, como se presenta en la Figura 10 (Wang, et al., 2020).

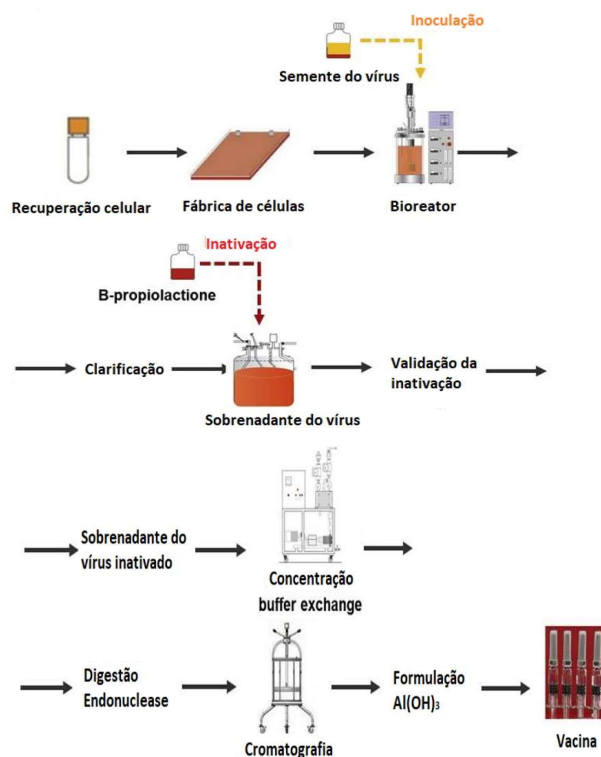


Figura 10 – Diagrama de flujo de preparación de la vacuna BBIBP- CorV (Wang, et al., 2020).

Para evaluar la inmunogenicidad del BBIBP-CorV (ensayo preclínico), ratones BALB/c han sido inyectados con diferentes programas de inmunización y varias dosis (2, 4 o 8 µg/dosis) de vacuna mezclada con adyuvante de hidróxido de aluminio (alumbre). En el grupo de inmunización de dosis única, se ha administrado en los ratones por vía intraperitoneal una dosis alta (8 µg / dosis), media (4 µg / dosis) o baja (2 µg / dosis) de BBIBP-CorV el día 0 (D0), y se han evaluado los niveles de anticuerpo neutralizantes (NAb) en 7, 14, 21 y 28 días después de la inyección. La Figura 11 presenta los resultados del estudio, que muestran que la tasa de seroconversión en los grupos de alta, media y baja dosis alcanzó el 100% en 7 días después de la inmunización, y el efecto de la inmunización dependió del tiempo. Los niveles de NAb los días 7, 14 y 21 en los grupos de dosis baja y media muestran significativa variación, mientras que entre 21 y 28 días no se ha observado ninguna variación. En el grupo de alta dosis, se ha observado una variación significativa solamente entre los días 7 y 14. (Wang, et al., 2020).

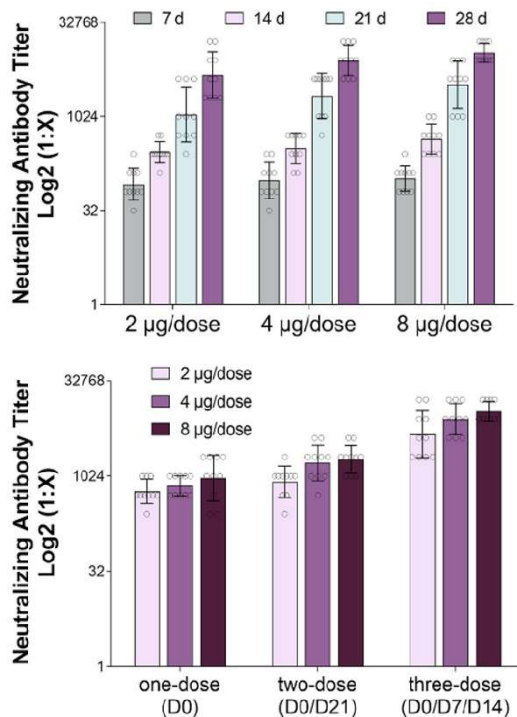


Figura 3 – Niveles de anticuerpos de neutralización de ratón (NAb) con inmunización de una dosis (D0) de la vacuna BBIBP-CorV. Se han inyectado en los ratones por vía intraperitoneal dosis altas (8 µg / dosis), medias (4 µg / dosis) o bajas (2 µg / dosis) de vacuna y han probado los niveles de NAb en 7, 14, 21 y 28 días después de la primera inmunización a través del método de microtitulación (n = 10) (Wang, et al., 2020).

Además, la evaluación de los portaobjetos de células de pulmones de monos (Erro! Fonte de referência não encontrada.) ha mostrado que las modificaciones histopatológicas en los pulmones de monos el día 7 después de la inoculación han sido más pequeñas en todos los monos que recibieron la vacunación, con pequeños focos de neumonía en algunos animales. Los investigadores probaron, así, que la vacuna BBIBP-CorV es segura y ha presentado potencial para ser efectiva y establecer inmunidad poblacional (Wang, et al., 2020).

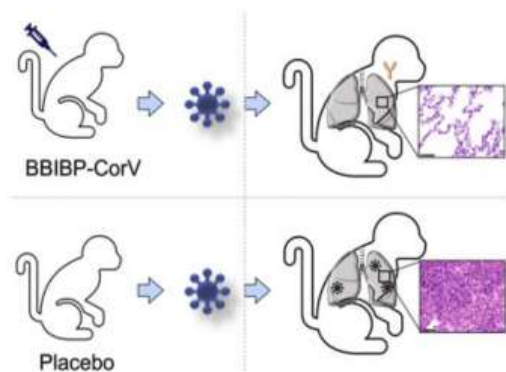


Figura 4 – Inmunogenicidad y eficacia protectora de BBIBP-CorV en primates no humanos (Wang, et al., 2020).

El 16 de julio de 2020, los ensayos de fase 3 se iniciaron en los Emiratos Árabes Unidos, seguidos por Marruecos y Perú en agosto de 2020. Otros países que han probado la vacuna incluyen Bahrein, Egipto y Jordania. El 13 de agosto de 2020, Emirates News Agency anunció que los Emiratos Árabes

Unidos alcanzaron la meta de 15.000 voluntarios en menos de un mes con individuos de 107 nacionalidades participando en el programa (Emirates News Agency, 2020). En septiembre de 2020, los Emiratos Árabes aprobaron el uso de emergencia de la vacuna BBIBP-CorV (Reuters, 2020).

Investigadores publicaron, el 15 de octubre de 2020, los resultados de los ensayos clínicos de fase 1/2 de la vacuna BBIBP-CorV (ChiCTR2000032459). Los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo se llevaron a cabo en la provincia de Henan, China. En la fase 1, se separaron personas sanas con edad entre 18-80 años, que eran negativas para anticuerpos IgM / IgG específicos del suero contra SARS-CoV-2 en el momento de la prueba, en dos grupos de edad (18-59 años y ≥60 años) y se las asignaron aleatoriamente para recibir vacuna o placebo en un esquema de dos dosis de 2 µg, 4 µg o 8 µg los días 0 y 28. En la fase 2, se asignaron adultos sanos (con edad entre 18-59 años) aleatoriamente (1: 1: 1) para recibir vacuna o placebo en un esquema de dosis única de 8 µg el día 0 o en un esquema de dos dosis de 4 µg los días 0 y 14, 0 y 21 o 0 y 28. Participantes dentro de cada grupo han sido distribuidos arbitrariamente por aleatorización por bloques estratificados y asignados (3:1) para recibir vacuna o placebo. La asignación del grupo se ocultó de los participantes, investigadores y evaluadores de resultados. El estudio mostró que la vacuna inactivada SARS-CoV-2, BBIBP-CorV, es segura y bien tolerada en todas las dosis probadas en dos grupos de edad. Las respuestas humorales contra SARS-CoV-2 se han inducido en todos los recipientes de la vacuna el día 42. La inmunización de dos dosis con 4 µg de vacuna los días 0 y 21 o los días 0 y 28 alcanzó títulos de anticuerpos neutralizantes más altos que la dosis única de 8 µg o 4 µg dosis los días 0 y 14 (Figura 13) (Xia, et al., 2020).

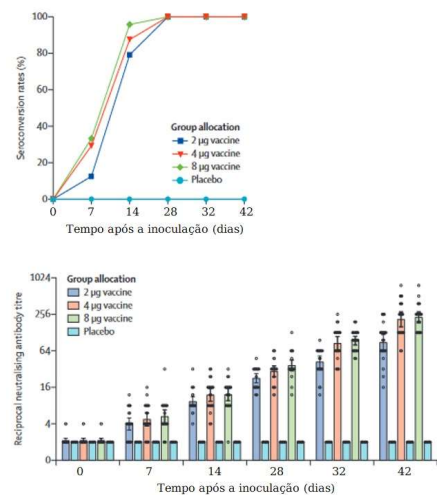


Figura 5 – Tasas de seroconversión y títulos de anticuerpos neutralizantes para 60 años o más para la vacuna BBIBP-CorV (Xia, et al., 2020).

El 20 noviembre de 2020, Sinopharm anunció que un millón de personas en China ya habían recibido la vacuna BBIBP-CorV, todavía en fase de pruebas, en carácter de emergencia contra el COVID-19. Las autoridades chinas ofrecieron la vacuna, en julio, para grupos seleccionados de personas, incluso funcionarios del gobierno chino, estudiantes

y trabajadores que viajan al extranjero. En ese momento, el presidente de Sinopharm afirmó que no hubo un único caso de infección después de la inoculación de funcionarios, estudiantes y trabajadores que viajaron al extranjero (The Guardian, 2020).

El Ministerio de Salud y Prevención de los Emiratos Árabes Unidos (MOHAP) anunció el 9 de diciembre de 2020 el registro oficial de la vacuna inactivada BBIBP-CorV. El MOHAP, en colaboración con el Departamento de Salud de Abu Dabi (DOH) revisó el análisis provisional de los ensayos de fase 3 de Sinopharm CNBG, que muestra que la vacuna inactivada tiene el 86% de eficacia contra la infección por COVID-19. El análisis también muestra que la vacuna tiene una tasa de seroconversión del 99% del anticuerpo neutralizante y el 100% de eficacia en la prevención de casos moderados y graves de la enfermedad. Además, el análisis no muestra problemas serios de seguridad. El uso de emergencia de esa vacuna ya se había aprobado en septiembre de 2020 para proteger los trabajadores de primera línea con más alto riesgo de contraer el COVID-19. (Sinopharm, 2020b).

El 13 de diciembre de 2020, la *National Health Regulatory Authority* (NHRA) de Baréin (país que incluye más de 30 islas del Golfo Pérsico) anunció que aprobó oficialmente el registro de la vacuna COVID-19 de Sinopharm. La decisión de la NHRA de aprobar y utilizar la vacuna se basó en datos de ensayos clínicos realizados en varios países, que la autoridad revisó y evaluó cuidadosamente (tasa de eficacia del 86%, una tasa de seroconversión del 99% de anticuerpos neutralizantes y el 100% de eficacia en la prevención de casos moderados y graves de COVID-19, después de pruebas en 42.299 voluntarios). El Reino de Baréin participó en los ensayos clínicos de Fase 3 de la vacuna, en que se inscribieron más de 7.700 voluntarios. La Autoridad había previamente autorizado el uso de emergencia de la vacuna de Sinopharm que fue suministrada a profesionales de primera línea en contacto con pacientes de COVID-19 (Sinopharm, 2020).

El 31 de diciembre de 2020, la vacuna BBIBP-CorV obtuvo registro de emergencia por la NMPA de China (equivalente chino de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)). Como los estándares de diagnóstico de casos de infección y el proceso de revisión del ensayo clínico de Fase 3 varían en diferentes países, la tasa de eficacia del 86% anunciada por los Emiratos Árabes Unidos y del 79,34% por China se han considerado reales y válidas. Según los autores, la vacuna demostró ventajas abarcadoras y datos comprueban su seguridad y eficacia. Además, la vacuna no requiere temperaturas de congelación para almacenamiento, lo que hace que sean mucho más fáciles el transporte y la distribución para la mayoría de los países del mundo (Sinopharm, 2021b).

Investigadores han publicado resultados que sugieren que la variante 501Y.V2 del SARS-CoV-2 (que inicialmente se ha encontrado en Sudáfrica) y D614G no se escapan a la inmunidad inducida por la vacuna BBIBP-CorV (Figura 14) (Huang, et al., 2021). Según la empresa Sinopharm, pruebas de laboratorio estaban en curso para investigar cómo los anticuerpos desencadenados por la vacuna COVID-19 actúan

en caso de variantes que se encuentran en Brasil y Zimbabwe (Reuters, 2021).

La vacuna BBIBP-CorV de Sinopharm ha sido autorizada para uso en 35 países (COVID19 VACCINE TRACKER, 2021), pero hasta el momento, la empresa no ha presentado un pedido de autorización o registro en la Anvisa brasileña. Sin embargo, Brasil ha señalado su interés en adquirir la vacuna para la campaña nacional de inmunización. Se ha revelado que el Ministerio de la Salud brasileño ha enviado una carta al embajador de China en Brasil solicitando la compra de 30 millones de dosis de la vacuna (Agência O Globo, 2021 y Bergano, 2021).

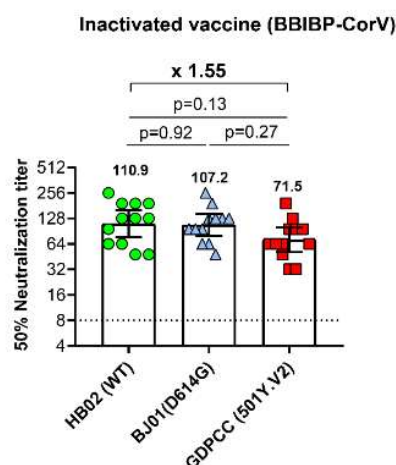


Figura 14 – Títulos de neutralización de 24 antisueros de recipientes de la vacuna BBIBP-CorV contra SARS-CoV-2 auténtico y sus variantes, D614G y 501Y.V2 vía ensayo de efecto microcitopatógeno (Huang, et al., 2021).

### 3.3. Crown COVID-19 (Wuhan Institute of Biological Products and Sinopharm)

La otra vacuna de Sinopharm, *New Crown COVID-19*, se desarrolló en conjunción con el Wuhan Institute of Biological Products. El 16 de junio de 2020, *China National Biotech Group Co. Ltd.* (CNBG), la subsidiaria de vacunas y biociencias del Sinopharm Group, anunció que la vacuna New Crown induce la producción de altos títulos de anticuerpos en un ensayo de fase 1/2 (GEN, 2020).

Los ensayos clínicos de fases 1 y 2 se registraron el 11 de abril de 2020. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado de fase 1/2 para vacuna inactivada del nuevo Coronavirus se registró el 11 de abril de 2020 (ChiCTR2000031809). El estudio tuvo como objetivo evaluar la seguridad de la vacuna en personas sanas de diferentes edades después de la inoculación con diferentes dosis de la vacuna y explotar de forma preliminar la inmunogenicidad y persistencia de la vacuna en personas sanas. Además, se evaluaron: la incidencia de reacciones y eventos adversos; la incidencia de indicadores anormales de función hepática y renal, análisis de sangre y análisis de orina de rutina; y nivel de anticuerpo (IgM y IgG) de anticuerpo COVID-19; y la inmunidad celular (WHO, 2021b).

Los datos de los estudios clínicos de fase 1 y 2 se publicaron el 13 de agosto de 2020. El ensayo de fase 1 (n =

96) examinó una serie de tres dosis, y el ensayo de fase 2 (n = 224) estudió una dosis de 5 µg en dos grupos de estudio: vacunación el día 0 y día 14 (n = 84) versus alumbre solamente (n = 28), o vacunación el día 0 y día 21 (n = 84), versus solamente alumbre (n = 28). Este ensayo incluyó adultos con edad entre 18 y 59 años. El perfil de seguridad de esta vacuna fue excelente, con reacciones locales y sistémicas generalmente semejantes a las del grupo solamente de alumbre del estudio (Xia, et al., 2020b).

El ensayo clínico de fase 3 empezó el 18 de julio de 2020 en los siguientes lugares: Pekín (CH), Hubei (CH), Abu Dabi (Emiratos Árabes), Sharjah, Manama (Reino de Baréin) y El Cairo (Egipto). Ese ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo tiene como objetivo evaluar la eficacia protectora de la vacuna inactivada New Crown COVID-19 después del curso completo de inmunización en la prevención de enfermedades causadas por el SARS-CoV-2 en individuos sanos con 18 años de edad o más. Además, el estudio evalúa el efecto protector 14 días después de las 2 dosis de inmunización en la prevención de casos graves de neumonía por SARS-CoV-2 y muertes causadas por COVID-19 y la incidencia de reacciones y/o eventos adversos (ChiCTR2000034780) (WHO, 2021b).

Al fin de agosto de 2020, los investigadores de Sinopharm/Wuhan revelaron que ya habían empezado a administrar la vacuna en profesionales de la salud y grupos con alto riesgo de infección (Poland, et al., 2020).

El 9 de febrero de 2021, la unidad de Sinopharm Wuhan Institute of Biological Products Co. divulgó que su vacuna contra el COVID-19 mostró una tasa de eficacia del 72,51% contra la enfermedad en ensayos clínicos de fase 3, de acuerdo con análisis provisionales. La empresa presentó a la Administración Nacional de Productos Médicos de China un pedido formal para aprobación de uso público de la vacuna (Reuters, 2021b).

El 24 de febrero de 2021, la unidad de China National Pharmaceutical Group (Sinopharm) solicitó una aprobación de uso público de su vacuna de la unidad de Wuhan contra COVID-19. En menos de 24 horas, el 25 de febrero de 2021, la Administración Nacional de Productos Médicos de China (NMPA) concedió aprobación condicional de la vacuna (Held, 2021).

Investigadores publicaron, el 26 de mayo de 2021, un análisis provisional de un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 40.382 participantes que recibieron al menos 1 dosis de una serie de vacuna inactivada de 2 dosis desarrollada a partir de cepas WIV04 (5 µg / dosis) o HB02 (4 µg / dosis) de SARS-CoV-2 o placebo con solamente hidróxido de aluminio (alumbre). La eficacia para las dos vacunas, en comparación con el control con solamente hidróxido de aluminio, fue del 72,8% en el grupo WIV04 y 78,1% en el grupo HB02; ambas comparaciones fueron estadísticamente significativas. La mayoría de las reacciones adversas fue de gravedad leve (grado 1 o 2) y fueron transitorias y autolimitadas, sin necesitar tratamiento especial. Durante 8 a 28 días después de la vacuna, las reacciones adversas aumentaron del 11,1% al 16,1% en el

grupo WIV04, del 10,7% al 15,5% en el grupo HB02 y del 10,6% al 15,4% en el grupo alumbre (Al Kaabi, et al., 2021).

### 3.4. Covaxin o BBV152 (Bharat Biotech International Limited)

Bharat Biotech inició sus operaciones en 1996 como una empresa dedicada a la creación de vacunas y productos bioterapéuticos innovadores. En 2021, Bharat Biotech tiene más de 160 patentes (Bharat Biotech, 2021).

COVAXIN®, la vacuna para el COVID-19 de la India, también llamada BBV152, es desarrollada por Bharat Biotech en colaboración con el Consejo Indio de Investigación Médica (ICMR) – Instituto Nacional de Virología (NIV). La vacuna inactivada se desarrolla y fabrica en las instalaciones de alta contención BSL-3 (nivel de bioseguridad 3) de Bharat Biotech, utilizando la tecnología de plataforma derivada de *Whole-Virion Inactivated Vero Cell* (3 µg o 6 µg) formulada con adyuvante en gel de hidróxido de aluminio – alumbre (Algel) – quimiosorbido con agonista TLR7/8 (IMDG), una molécula de la clase de las imidazoquinolinas (Bharat Biotech, 2021 y Ella, et al., 2021b).

La vacuna BBV152, con adyuvante de alumbre y un agonista TLR 7/8, se proyectó para incrementar las respuestas inmunes celular humoral asimétricas Th1 después de la inmunización, optimizando la formulación de la vacuna inactivada (Li & Zhu, 2021).

Las células Vero CCL-81 se han cultivado en frascos de cultura de tejidos y de células utilizando *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) con el 10% de suero de becerro recién nacido (NBCS) (Sigma-Aldrich, India), y la cepa de SARS-CoV-2, NIV-2020-770, se ha utilizado para desarrollar la vacuna. La estabilidad genética de la cepa NIV-2020-770 ha sido demostrada por varios pasajes en células Vero CCL-81 y por secuenciación genética. La propagación del virus se hizo en un biorreactor (Corning Life Science) en una temperatura de 36 ± 1°C y se ha cultivado por 36-72 horas después de la infección. Los sobrenadantes se recogieron, clarificaron y dividieron en alícuotas. Se ha inactivado el virus con beta-propiolactona en la proporción de 1:2500 en 2–8°C por 24–32 horas. También se ha purificado por cromatografía en columna y concentrado utilizando un sistema de filtración de flujo tangencial (Figura 15) (Yadav, et al., 2021).



Figura 15 – Esquema del desarrollo y producción de la vacuna Covaxin (Ganneru, et al., 2021).

Inicialmente, las vacunas candidatas (BBV152) se han formulado con dos adyuvantes basados en alumbre: Algel (gel de hidróxido de aluminio) y Algel-IMDG. Se prepararon tres formulaciones de vacunas: las dos primeras con 3 µg y 6 µg de antígeno con Algel-IMDG (BBV152A y BBV152B, respectivamente) y la tercera con 6 µg de antígeno con Algel (BBV152C). Para determinar la estabilidad de esas formulaciones, se han almacenado las formulaciones de la vacuna Algel-IMDG (BBV152A y BBV152B) en temperatura de 2–8°C por 7 días (Figura 16) (Ganneru, et al., 2021).

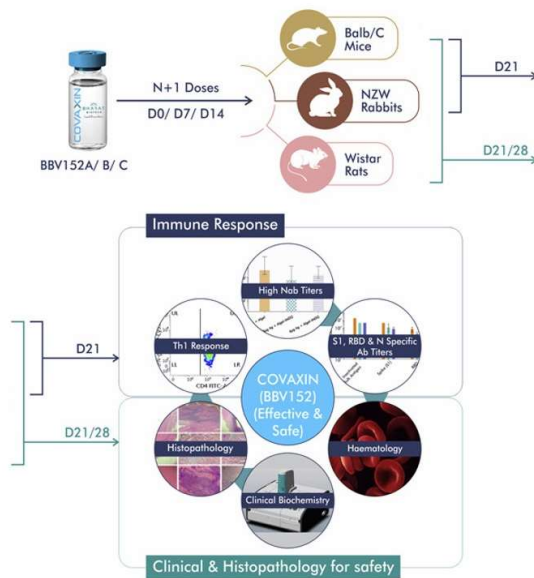


Figura 16 – Evaluación de la inmunogenicidad y seguridad en ensayos preclínicos de la vacuna Covaxin (Ganneru, et al., 2021).

La inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna se han determinado en dos concentraciones de antígeno (3 µg y 6 µg), con los dos adyuvantes distintos (Alumbre o Alumbre quimiosorbido con agonista TLR7/8), en ratones, ratas y conejos. Los resultados mostraron que las formulaciones de la vacuna BBV152 generaron títulos de enlace al antígeno y anticuerpos neutralizantes (NAb) significativamente altos, en ambas concentraciones, en todas las tres especies con excelentes perfiles de seguridad. Los resultados también muestran que las formulaciones de vacuna indujeron respuestas de anticuerpo de enlace al antígeno y NAb significativamente altas en los animales inmunizados, con un sesgo Th1 distinto observado para las vacunas con adyuvante Algel-IMDG (Figura 17). Todas las formulaciones probadas exhibieron excelente inmunogenicidad (Ganneru, et al., 2021).

Investigadores evaluaron la eficacia protectora e inmunogenicidad de la vacuna inactivada contra SARS-CoV-2 en monos Rhesus, donde se dividieron veinte monos en cuatro grupos de cinco animales cada. Un grupo recibió un placebo, mientras que tres grupos se inmunizaron con tres formulaciones diferentes de BBV152 en 0 y 14 días, como se presenta en la Figura 18. Todos los monos fueron desafiados con SARS-CoV-2 catorce días después de la segunda dosis. Se observó la respuesta protectora con el aumento de la IgG específica para SARS-CoV-2 y títulos de anticuerpos neutralizantes a partir de la 3ª semana después de la inmunización. No se observó

ninguna evidencia de neumonía por prueba histopatológica en los grupos vacunados, al contrario del grupo placebo, que exhibió neumonía intersticial y localización de antígeno viral en el epitelio alveolar y macrófagos por inmunohistoquímica (Yadav, et al., 2021).

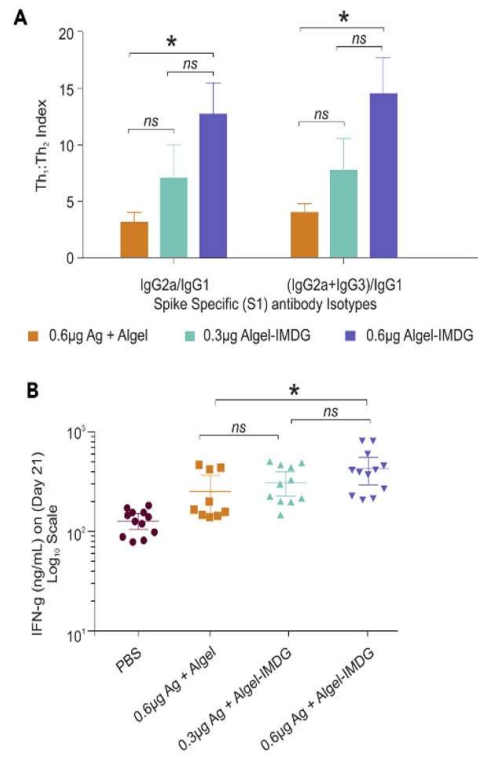


Figura 17 – La vacuna BBV152 induce a una robusta respuesta viral específica de células (Ganneru, et al., 2021).

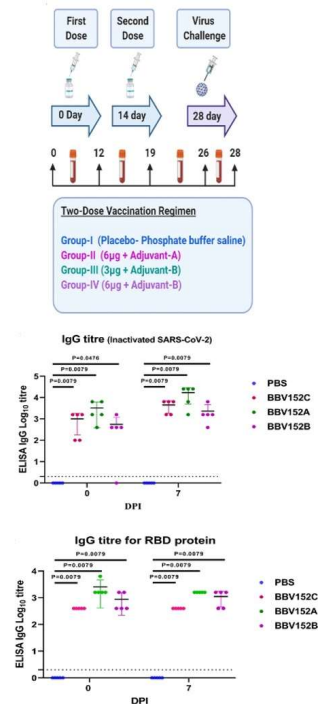


Figura 18 – Diagrama del resumen del experimento de la vacuna Covaxin en monos rhesus. Títulos de IgG anti-SARS-CoV-2, y Títulos de IgG para proteína RBD de SARS-CoV-2 en animales a 0 y 7 días después de la infección (DPI) (Yadav, et al., 2021).



El 21 de enero de 2021, investigadores publicaron los resultados de un ensayo clínico doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase 1 acerca de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna BBV152 (3 µg con Algel-IMDG, 6 µg con Algel-IMDG o 6 µg con Algel) y un control solamente de Algel (sin antígeno), administrándose la primera dosis el día 0 y la segunda dosis el día 14. De los 897 voluntarios, 375 fueron registrados para las pruebas. Entre ellos, 100 se asignaron aleatoriamente para cada uno de los tres grupos de vacuna y 75 se asignaron aleatoriamente para el grupo control (solamente Algel). El BBV152 llevó a resultados de seguridad tolerables y respuestas inmunológicas mejoradas. Se seleccionaron ambas formulaciones Algel-IMDG para los ensayos de inmunogenicidad de fase 2 (Ella, et al., 2021a).

El 8 de marzo de 2021, investigadores publicaron los resultados del ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, multicéntrico de fase 2 acerca de la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna BBV152 en adultos y adolescentes sanos (con edades entre 12-65 años). El estudio ocurrió en nueve hospitales en la India con 380 participantes asignados aleatoriamente (1:1) para recibir 3 µg con Algel-IMDG o 6 µg con Algel-IMDG. Se administraron dos dosis intramusculares de vacuna el día 0 y el día 28. Se evaluaron los títulos de anticuerpos neutralizantes de tipo salvaje de SARS-CoV-2, las tasas de seroconversión 4 semanas después de la segunda dosis y la seguridad. Los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron semejantes a los de un panel de muestras de suero de convaleciente. Todas las respuestas de citocinas inducidas para BBV152 se han sesgado hacia células Th1. La vacuna fue bien tolerada en ambos grupos, sin eventos adversos graves. Las frecuencias de respuestas de memoria de células T específicas del antígeno 3 meses después de la segunda dosis (día 104) en todos los grupos del ensayo de fase 1 (Figura 19) (Ella, et al., 2021b).

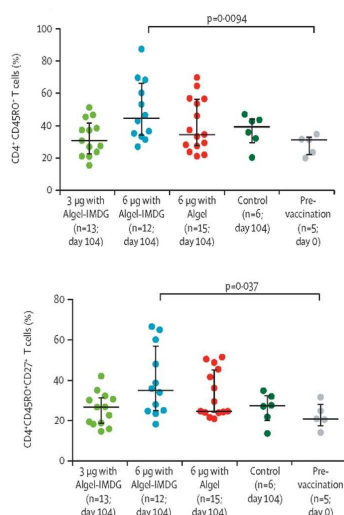


Figura 19 – Frecuencias de respuestas de memoria de células T específicas del antígeno 3 meses después de la segunda dosis (día 104) en todos los grupos del ensayo de fase 1 de la vacuna Covaxin o BBV152 (Ella, et al., 2021b).

Los resultados mostraron que dos inyecciones intramusculares de 6 µg BBV152 con Algel-IMDG administradas con 4 semanas de intervalo indujeron seroconversión en 174 de 177 participantes y títulos medianos geométricos de anticuerpos neutralizantes el día 56 (4 semanas después de la segunda dosis). BBV152 también indujo una respuesta inmune persistente, con altos títulos de anticuerpos neutralizantes observados en los participantes de la fase 1 en 3 meses después de la segunda dosis de 6 µg con Algel-IMDG. En comparación con otras formulaciones de vacuna con Algel-IMDG probadas por Barath Biotec, la mayor respuesta de memoria de células T en 3 meses de monitoreo fue aquella observada en los participantes de la fase 1 que recibieron 6 µg con Algel-IMDG. Específicamente, 6 µg de la vacuna BBV152 con Algel-IMDG fue bien tolerada, con 40 de 190 participantes relatando al menos una reacción adversa local o sistémica solicitada (Li & Zhu, 2021).

En ensayos de dos otras vacunas inactivadas con adyuvante de alumbre, BBIBP-CorV y CoronaVac, la eficacia general fue aproximadamente el 79,3% y el 50,4%, respectivamente. Además, ambas vacunas supuestamente garantizan el 100% de protección contra COVID-19 grave. En ausencia de ensayos de referencia SARS-CoV-2 estandarizados y sustancias serológicas inmunogénicas de protección relacionadas establecidas, no se puede prever la eficacia potencial del BBV152 según los datos de inmunogenicidad. Sin embargo, la experiencia con otras vacunas indica que títulos más altos de anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna tienen mayor probabilidad de resultar en una protección mejor y más larga que títulos más bajos de anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna, lo que sugiere que el BBV152 mostraría eficacia significativa contra COVID-19 en el estudio de fase 3 en curso (Li & Zhu, 2021).

Además, las muestras de suero del día 56 de 38 participantes en el grupo de 6 µg con Algel-IMDG del estudio de fase 2 neutralizaron efectivamente una variante de preocupación de SARS-CoV-2 (linaje B.1.1.7 o 20B / 501Y.V1). Además, la vacuna BBV152 (COVAXIN) con la formulación de 6 µg con Algel-IMDG recibió autorización de uso de emergencia en la India y se evalúa en 25.800 voluntarios en un ensayo de eficacia de fase 3 (NCT04641481) (Li & Zhu, 2021 y Ella, et al., 2021b).

### 3.5. Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Institute of Medical Biology y Chinese Academy Medical Sciences (IMBCAMS))<sup>10</sup>

Creado en 1958, el Instituto integra investigación médica básica con el desarrollo y la producción de productos biológicos. Está involucrado en la investigación básica y aplicada en varias áreas, además de la producción a gran escala de vacunas,

<sup>10</sup> A vacina da Chinese Academy of Medical Sciences não possui um nome específico.

productos inmunológicos y de ingeniería genética. Es el “Centro de Investigación y Colaboración de la OMS en Enterovirus”, así como la unidad de máster universitario y doctorado del Peking Union Medical College (Facultad de Medicina de la Universidad Tsinghua) (IMBCAMS, 2021).

Investigadores de la *Ciñese Academy of Medicine Ascienes* publicaron el 12 mayo de 2021 el estudio que examinó la seguridad e inmunogenicidad de su vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2. En un ensayo clínico de fase 1 (CTR20200943 y NCT04412538), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que implicó 192 adultos sanos 18-59 años, se administraron dos inyecciones de tres dosis (50 EU, 100 EU, 150 EU) de una vacuna SARS-CoV-2 inactivada o placebo por vía intramuscular en un intervalo de 2 o 4 semanas. La vacunación se concluyó en 191 individuos. Cuarenta y cuatro reacciones adversas ocurrieron en 28 días, principalmente dolor ligero y enrojecimiento en el lugar de la inyección o leve fatiga. Los días 14 y 28, las tasas de seroconversión fueron el 87,5% y el 79,2% (50 EU), el 100% y el 95,8% (100 EU) y el 95,8% y el 87,5% (150 EU), respectivamente, con títulos medios geométricos (GMTs) de 18,1 y 10,6, 54,5 y 15,4, y 37,1 y 18,5, respectivamente, para los intervalos de 2 y 4 semanas. Se asoció la seroconversión a la sobreexpresión sincrona de anticuerpos contra la proteína S, proteína N y virión y una respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL). No se observaron citocinas o células inmunes relacionadas con la inmunopatología. Los investigadores concluyeron que en una población de 18 a 59 años, esta vacuna inactivada SARS-CoV-2 fue segura e inmunogénica (Pu, et al., 2021).

Está en curso un ensayo clínico de fase 3 (NCT04659239), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de la vacuna SARS-CoV-2, inactivada en adultos con 18 años o más. El ensayo incluye análisis de eficacia e inmunogenicidad. Un total de 34.020 participantes se registrarán, siendo 32.820 para el grupo de eficacia y 1.200 para el grupo de inmunogenicidad. En el estudio de eficacia, se están inoculando los participantes aleatoriamente con dos dosis de vacuna experimental o placebo según la proporción de 1:1 después del esquema de inmunización del día 0 y del día 14 y se observarán a partir de la primera dosis de la vacuna experimental los casos de COVID-19 sintomático y confirmado en laboratorio, para evaluación de la eficacia de la vacuna experimental. En el estudio de inmunogenicidad, se están recogiendo muestras de sangre para determinar anticuerpos neutralizantes y anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 y para detectar células T específicas, antes de inocular la primera dosis, después de 14 días, 6 meses y 12 meses de la inmunización completa; con el objetivo de evaluar la inmunogenicidad y persistencia de la respuesta inmunológica. Ese estudio está en curso en Brasil (CEMEC Pesquisa Clínica, São Bernardo do Campo, São Paulo) y en Malasia (Hospital Sungai Buloh).

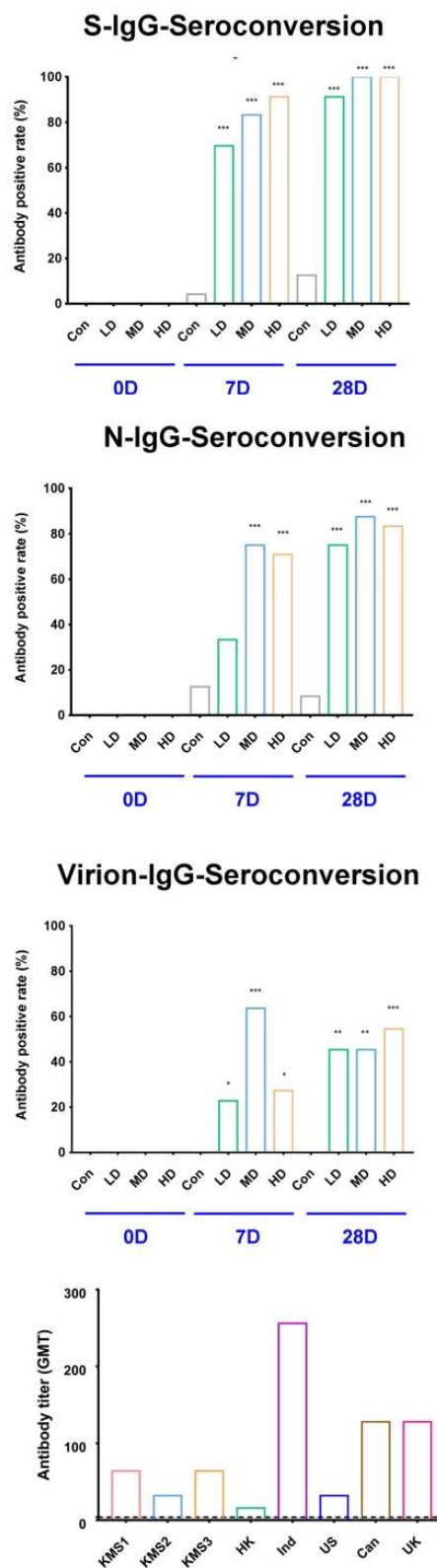


Figura 20 – Respuesta inmune inducida en individuos humanos inmunizados con la vacuna anti-SARS-CoV-2 de la Chinese Academy of Medicine Science en el esquema 0, 28 días.

### 3.6. QazCovid-in (Kazakhstan RIBSP)

El 26 de agosto de 2020, Kazajstán anunció el desarrollo de una vacuna propia contra el COVID-19 en un laboratorio en Alma Ata. La conclusión de los ensayos preclínicos de la vacuna, llamada QazCovid-in, demostró seguridad para pruebas adicionales en humanos (FirstWord Pharma, 2020).

El estudio de fase 1/2, registrado bajo el código [NCT04530357](#), se caracteriza, en su fase 2, como un ensayo clínico aleatorizado, abierto, para evaluar seguridad e inmunogenicidad de la vacuna, administrada por vía intramuscular, en un esquema de 1 o 2 dosis (0 y 21 días), en personas con edad superior a 18 años. El estudio inició el reclutamiento el 19/09/2020 en Kazajstán.

Un estudio clínico de fase 3 de inmunogenicidad, eficacia y seguridad de la vacuna QazCovid-in® COVID-19 del Instituto de Investigación para Problemas de Seguridad Biológica de Kazajstán está en curso ([NCT04691908](#)) y el reclutamiento de voluntarios ocurrió en la República de Kazajstán. El principal objetivo del estudio es probar la superioridad de la vacuna QazCovid-in® inactivada contra COVID-19 en comparación con el placebo (soluciones de cloruro de sodio, solvente para la preparación de formas farmacéuticas para inyección 0,9%) en cuanto a seroconversión para SARS-CoV-2 los días 21, 42, 90 y 180 después de la vacunación. Para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna QazCovid-in® inactivada contra COVID-19 versus placebo, el estudio se dividirá en dos grupos: Grupo "Activo" con 2.400 voluntarios a partir de 18 años de edad que se vacunarán con QazCovid-in® dos veces con 21 días de intervalo, por vía intramuscular, en la dosis de 0,5 ml y Grupo "Placebo" con 600 voluntarios a partir de 18 años y más viejos que se "vacunarán" con el Placebo dos veces con intervalo de 21 días, por vía intramuscular, en la dosis de 0,5 ml.

### 3.7. KCONVAC (Beijing Minhai Biotechnology y Shenzhen Kangtai Biological Products Co)

Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd. (referida como "Minhai") es una empresa moderna de biotecnología especializada en I+D, producción y distribución de vacunas. Creada en junio de 2004, Minhai posee un centro de I+D líder y un moderno sitio de fabricación de vacunas compuesto por más de 60.000 m<sup>2</sup> de talleres equipados con línea de producción de vacunas (DCVMM, 2020).

En abril de 2021, investigadores publicaron los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados de fase 1 y fase 2, doble ciego y controlados con placebo de KCONVAC realizados en adultos chinos sanos con edad entre 18 y 59 años.

En el ensayo de fase 1 ([NCT04758273](#)), 60 participantes se registraron y recibieron de manera aleatorizada dos dosis (o al menos una dosis) de vacuna de 5 µg (N = 24), vacuna de 10 µg (N = 24) o placebo (N = 12). Se evaluaron la respuesta del anticuerpo y la respuesta celular. El parámetro de evaluación de seguridad primario fue la proporción de participantes que presentaron reacciones/eventos adversos dentro de 28 días después de cada vacunación. Entre los participantes, 13 (54%),

11 (46%) y 7 (58%) relataron al menos un evento adverso, y 10 (42%), 6 (25%) y 6 (50%) de los eventos adversos se relacionaron a la vacunación; después de recibir la vacuna de 5 µg, vacuna de 10 µg o placebo, respectivamente (Pan, et al., 2021).

En el ensayo de fase 2 ([NCT04756323](#)), 500 participantes se registraron y recibieron al menos una dosis de vacuna de 5 µg (N = 100 para esquemas de días 0/14 o 0/28), vacuna de 10 µg (N = 100 para cada esquema) o placebo (N = 50 para cada régimen). La variable principal de inmunogenicidad fue la seroconversión y detección de anticuerpos de neutralización para el dominio de unión al receptor (RBD)-IgG 28 días después de la segunda dosis. Entre los participantes, 16 (16%), 19 (19%) y 9 (18%) relataron al menos un evento adverso, de los cuales 13 (13%), 17 (17%) y 6 (12%) fueron efectos adversos relacionados a la vacunación después de recibir la vacuna de 5 µg, vacuna de 10 µg o placebo, respectivamente. Todos los efectos adversos tuvieron grado 1 o 2 de intensidad y no se relató ningún efecto adverso de grado 3 o más (Pan, et al., 2021).

La vacuna KCONVAC indujo una respuesta significativa de anticuerpos; el 87,5% (21/24) al 100% (24/24) de los participantes en el ensayo de fase 1 y el 83,0% (83/100) al 100% (99/99) de los participantes en el ensayo de fase 2 presentaron seroconversión con anticuerpos capaces de neutralizar virus vivo, pseudovirus y anticuerpos RBD-IgG después de recibir dos dosis de la vacuna. Entre los grupos de tratamiento en ambos ensayos, los títulos medios geométricos (GMTs) de anticuerpos neutralizantes para virus vivos oscilaron de 29,3 a 49,1 en el régimen Día 0/14 y de 100,2 a 131,7 en el régimen Día 0/28, el anticuerpo neutralizante para pseudovirus osciló de 69,4 a 118,7 en el régimen Día 0/14 y de 153,6 a 276,6 en el régimen Día 0/28, y RBD-IgG osciló de 605,3 a 1169,8 en el régimen Día 0/14 y de 1496,8 a 2.485,5 en el régimen Día 0/28. El ensayo de subtipificación del RBD-IgG mostró que una parte significativa de RBD-IgG era IgG1. La vacuna indujo respuesta de células T con el 56,5% (13/23) y el 62,5% (15/24) de los participantes en grupos de vacuna con 5 µg y 10 µg, además de respuestas inmunosupresoras unidas a enzima de interferón-γ positivas 14 días después de la segunda dosis en el ensayo de fase 1, respectivamente (Figura 21). El estudio concluyó que la vacuna KCONVAC es bien tolerada y tiene potencial para inducir respuesta robusta de anticuerpos y respuesta celular en adultos de 18 a 59 años (Pan, et al., 2021).

Un ensayo clínico de fase 3 multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna KCONVAC para la prevención de COVID-19 en adultos sanos mayores de 18 años y adultos mayores ha sido diseñado y registrado ([NCT04852705](#)), pero el reclutamiento de voluntarios aún no ha comenzado. El estudio contará con 28.000 participantes.

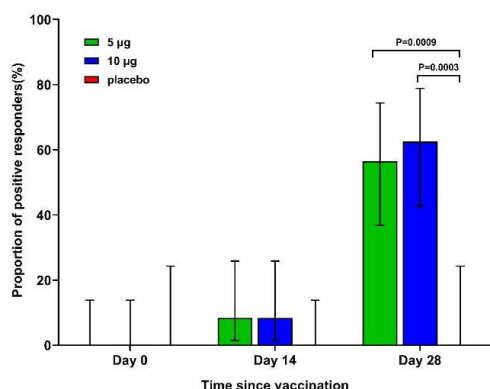


Figura 21 – Respuestas específicas de células T medidas por ELISpot en el ensayo de fase 1. Células formadoras de manchas (SFCs) positivas para IFN- $\gamma$  por 200000 células (A); Proporción de participantes que presentaron respuesta IFN- $\gamma$ -ELISpot positiva (B). IFN = interferón. PBMC = célula mononuclear de sangre periférica (Pan, et al., 2021).

### 3.8. VLA2001 (Valneva)

Valneva es una empresa internacional (Austria, Canadá, Francia, Suecia, Reino Unido y EEUU) centrada en el desarrollo y comercialización de vacunas profilácticas para enfermedades infecciosas con significativas necesidades médicas insatisfechas. Los proyectos de la empresa incluyen la única vacuna candidata contra la enfermedad de Lyme actualmente en desarrollo clínico, una vacuna candidata de una sola inyección contra la chikungunya y una vacuna candidata inactivada contra el COVID-19 (Valneva, 2021a).

En septiembre de 2020, Valneva inició el desarrollo de la VLA2001 en colaboración con el gobierno del Reino Unido (Valneva, 2021b).

La vacuna VLA2001 es una **vacuna de virus completo inactivado, con adyuvantes de alumbre y CpG 1018**. La combinación de adyuvantes de Valneva indujo niveles consistentemente más altos de anticuerpos en experimentos preclínicos que las formulaciones de sólo alumbre y mostró un cambio en la respuesta inmune celular a Th1. VLA2001 se produce en la **plataforma Vero-cell** de Valneva, aprovechando la tecnología de fabricación de la vacuna contra la encefalitis japonesa autorizada por Valneva, IXIARO®. El proceso, que ya se ha ampliado a escala industrial, incluye la **inactivación con beta-propiolactona (BPL) para preservar la estructura nativa de la proteína S**. CpG 1018 es un componente de la vacuna HEPLISAV-B® aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (Precision Vaccinations, 2021).

El 6 de abril de 2021, Valneva anunció datos positivos para la parte A de los ensayos clínicos de fase 1 y 2 para VLA2001. En el estudio VLA2001-201, se evaluaron tres niveles de dosis de VLA2001 (baja, media, alta), basados en un esquema de vacunación de dos dosis con tres semanas de diferencia, en 153 adultos sanos de entre 18 y 55 años. La VLA2001 fue bien tolerada en todos los grupos de dosis probados, sin problemas de seguridad (identificados por una Junta de Monitoreo de Seguridad de Datos independiente). No

hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis y no hubo diferencias entre la primera y la segunda vacunación en términos de reactividad. Todos los eventos adversos (EA) solicitados fueron transitorios y no se informaron EA graves relacionados. La VLA2001 fue altamente inmunogénica con del el 90% de los participantes del estudio, desarrollando niveles significativos de anticuerpos proteína de pico (S) del virus SARS-CoV-2, en todos los grupos de dosis probados. Las tasas de seroconversión (SCR) para los anticuerpos IgG ligados a la proteína S fueron del 89,8% en el grupo de dosis media y del 100% en el grupo de dosis alta. La respuesta de anticuerpos IgG estuvo altamente correlacionada con los títulos de neutralización en un ensayo de microneutralización (MNA50) (Valneva, 2021).

La vacuna VLA2001 indujo una respuesta dependiente de la dosis, con títulos medios geométricos (GMT) estadísticamente más altos para los anticuerpos IgG y neutralizantes en el grupo de dosis alta en comparación con los grupos de dosis baja y media. En el grupo de dosis alta, el GMT de los títulos de anticuerpos neutralizantes, medidos dos semanas después de completar el esquema de dos dosis, fue igual o superior a los niveles de un panel de sueros convalecientes (GMT 530,4). Con una proporción de vacuna GMT frente a los sueros de convalecientes  $\geq 1$ , se informó que la eficacia de la vacuna es prometedora. VLA2001 indujo una amplia respuesta de células T en los participantes, con células T productoras de IFN- $\gamma$ , específicas de antígeno contra la proteína S, proteína M y N detectadas en el 75,6%, 35,6% y 48,9% de los participantes del estudio, respectivamente (Valneva, 2021).

El 21 de abril de 2021, Valneva anunció el inicio de los ensayos clínicos de fase 3 para la vacuna VLA2001. Según la empresa, el ensayo de fase 3 "Cov-Compare" (VLA2001-301) comparará la vacuna candidata SARS-CoV-2 de Valneva, VLA2001, con la vacuna aprobada condicionalmente de AstraZeneca, Vaxzevria, en un ensayo comparativo de inmunogenicidad. Aproximadamente 4.000 participantes recibirán dos dosis de cada vacuna. El resultado principal de Cov-Compare será determinar la respuesta inmune (título medio geométrico (GMT)) de anticuerpos neutralizantes específicos para el SARS-CoV-2 dos semanas después de completar un programa de inmunización de dos dosis administradas con un intervalo de cuatro semanas. El ensayo fue desarrollado para demostrar el desempeño de VLA2001 en cuanto a proporción GMT (VLA2001 / Vaxzevria). El ensayo ([NCT04864561](#)) será llevado a cabo en el Reino Unido y es apoyado por el National Institute for Health Research (NIHR).

## 4. METODOLOGÍA

Las búsquedas de documentos de patente relacionados con vacunas de virus inactivado para la prevención de COVID-19 se realizaron en las bases de datos de Cortellis Drug Discovery Intelligence y Derwent Innovations Index<sup>9</sup>.

Todos los documentos resultantes de las búsquedas fueron evaluados a través de la lectura de títulos, resúmenes y pliegos reivindicatorios; siendo, posteriormente, categorizados como documentos: de “altísima relevancia”, “alta relevancia”, “media relevancia”, “baja relevancia” o “no relevante”, según los siguientes criterios:

- a) **Altísima relevancia:** documentos de patente relacionados a **vacunas de virus inactivado para el nuevo coronavirus (COVID-19)**, tecnologías relacionadas con la preparación y utilización del producto adyuvante para las vacunas inactivadas anti SARS-CoV-2, tecnologías relacionadas con la inactivación del virus SARS-CoV-2, tecnologías relacionadas con el cultivo del virus SARS-CoV-2, otras tecnologías relacionadas con el SARS-CoV-2;
- b) **Alta relevancia:** documentos de patente relacionados a vacunas de virus inactivado para otros coronavirus, tecnologías relacionadas con la inactivación del virus (semejante a la anunciada por la empresa como utilizada en la vacuna del ensayo clínico), tecnologías relacionadas con el crecimiento del virus (semejante a la anunciada por la empresa como utilizada en la vacuna del ensayo clínico), método de cultivo de células Vero, método de purificación de células Vero, protección de células Vero, adyuvantes para vacunas inactivadas;
- c) **Media relevancia:** documentos de patente de vacunas de virus inactivado para virus distinto del coronavirus, operaciones unitarias y/o equipos para la producción de vacunas inactivadas (filtración, purificación, mezclas, etc.), modelos animales para probar vacunas inactivadas, combinaciones de vacunas inactivadas;
- d) **Baja relevancia:** documentos de patente de vacunas para COVID-19 de **otras plataformas de vacunas** (que no son de virus inactivado); documentos de patente de vacunas en general con tecnologías diferentes de aquellas del estudio, combinaciones de vacunas de otras plataformas; y
- e) **No relevantes**

### 4.1 Búsquedas de empresas que desarrollan vacunas en la base de datos *Derwent Innovations Index*<sup>11</sup>

Se realizaron 8 (ocho) búsquedas diferentes de documentos de patente relacionados con vacunas de virus inactivados contra COVID-19 en la base de Derwent Innovations Index; utilizando como criterio de búsqueda el **nombre de las principales empresas que desarrollan las vacunas de virus inactivado en el estadio clínico más avanzado (fases 3 y 4)** hasta el 19 de mayo de 2021, a saber: **Sinovac** (CoronaVac), **Sinopharm Beijing** (BBIBP-CorV), **Sinopharm Wuhan** (New Crown COVID-19), **Bharat Biotech** (Covaxin/BBV152), **Chinese Academy of Medical Sciences** (Inactivated (Vero Cells)), **Kazakhstan RIBSP** (QazCovid-in), **Beijing Minhai** (SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cells)) y **Valneva** (VLA2001).

a) Primera etapa: búsqueda por el nombre de la institución que desarrolla la vacuna, utilizando los campos “Assignee/Applicant-DWPI” y “Assignee Code-DWPI”;

b) Segunda etapa (opcional): nueva búsqueda que limita los resultados de la primera etapa por código de clasificación de patentes (Clasificación Internacional de Patentes (CIP) y Clasificación Cooperativa de Patentes (CPC): A61K 39\* (especialmente, A61K 39/00, A61K 39/12, A61K 39/42) o C12N 7\*; por los Manual Codes: (B14-S11\*) y por la presencia de la palabra clave en el “Abstract”: Vaccin\*.

Cabe señalar que la segunda etapa de la búsqueda se realizó sólo para empresas en las que el número de documentos devueltos de la primera etapa fue mayor o igual a 400.

c) Tercera etapa: la búsqueda realizada en la base de datos Derwent Innovations se limitó **a las solicitudes de patente presentadas en Brasil** para cada una de las 8 (ocho) empresas estudiadas. Se utilizó la búsqueda por nombre de la(s) institución(es) que desarrollan las vacunas, utilizando los campos “Assignee/Applicant-DWPI” y “Assignee Code-DWPI”; con Restricción por el código del país relacionado con Brasil: “Country Code” = “BR”

### 4.2 Búsqueda en la base de datos Cortellis Drug Discovery Intelligence

Con el fin de obtener un amplio espectro de vacunas inactivadas desarrolladas para la prevención de COVID-19 y complementar el estudio realizado anteriormente, se realizó una búsqueda en la base de datos de Cortellis Drug Discovery Intelligence, el 07 de junio de 2021. Se utilizaron el recurso “Advanced search”, el área “Patents” y el “Select Field” (campo) “Abstract” (resumen), con las palabras clave “Vaccine” (vacuna) y “COVID o coronavirus o SARS”.

<sup>11</sup> La plataforma Derwent Innovation™, otorgó al Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI) el derecho a su información para su difusión, con el objetivo de colaborar con el INPI en acciones que contribuyan, directa o

indirectamente, a la búsqueda de soluciones para el tratamiento o prevención de COVID-19.

**Estrategia de búsqueda 1 (Búsqueda 1):** Select Filed: Abstract: Vaccin\* and (COVID or coronavirus or SARS) and (inactive or inactivated or inactivation).

**Estrategia de búsqueda 2 (Búsqueda 2):** Select Filed: Abstract: Vaccin\* and (COVID or coronavirus or SARS).

### 4.3 Búsqueda por vacunas para la prevención de COVID-19 en la base *Derwent Innovations Index*

A fin de obtener una muestra más general que englobase el mayor número posible de vacunas inactivadas para la prevención de coronavirus, se realizó una búsqueda en la base de datos *Derwent Innovations Index*<sup>9</sup>. Los documentos se obtuvieron basados en las clasificaciones CIP, CPC y Manual Codes *Derwent*, asociados a palabras clave según la estrategia de búsqueda a continuación:

**Estrategia de búsqueda 3 (Búsqueda 3):** (DWPI Manual Code: B14-S11\*) OR (IPC or CPC-Any: A61K0039\*) OR (Abstract-DWPI: vaccin\*) AND (Abstract-DWPI: "CORONAVIRUS" OR "SARS" OR "COVID") AND (Application Date: 2019-12-01 to 2021-06-08).

Los documentos de patente recuperados mediante las diferentes estrategias de búsqueda mencionadas anteriormente, se agruparon para cada una de las empresas que desarrollan las vacunas objeto de este estudio, donde se analizaron conjuntamente.

La información bibliográfica obtenida de los documentos de patente recuperados en las búsquedas descritas y que fueron categorizados como de "altísima relevancia", "alta relevancia" o "media relevancia" se incluyeron en planillas separadas, que se pusieron a disposición en los anexos de este estudio, para un mejor análisis por parte del usuario.

**Cabe destacar que, por tratarse de una enfermedad reciente, muchas de las solicitudes de patente específicas de las vacunas estudiadas aún no fueron publicadas, ya que el período de confidencialidad de una solicitud de patente es de 18 meses. Además, algunas de las solicitudes que fueron presentadas en fase nacional de sus respectivos países poseen 30 meses para entrar en la fase nacional en Brasil, según las reglas del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) del cual Brasil es miembro.**

<sup>12</sup> La búsqueda se actualizó el 13 de junio de 2021. Estrategia de búsqueda de *Derwent*: CO=(sinovac). Debido a que la base de *Derwent* no presenta un código de depositante estándar para la compañía Sinovac, fue elegido no usar el campo "Assignee Code-DWPI" en esta búsqueda.

<sup>13</sup> Búsqueda en la base *Cortellis Drug Discovery*. Métodos de búsqueda: "Abstract: Vaccin\* and (COVID or coronavirus or SARS) and (inactive or inactivated or inactivation)"

<sup>14</sup> Búsqueda en la base *Cortellis Drug Discovery*. Métodos de búsqueda: "Abstract: Vaccin\* and (COVID or coronavirus or SARS)"

## 5. RESULTADOS

### 5.1. CoronaVac (Sinovac)

La búsqueda de **todas las patentes** de la empresa **Sinovac recuperó 112 (ciento doce) Familias DWPI**<sup>12</sup> y, junto con las búsquedas complementarias, realizadas en las bases de datos *Cortellis Drug Discovery Intelligence*<sup>13,14</sup> y *Derwent Innovation Index*<sup>15</sup>, no identificó solicitudes de patentes publicadas relacionadas con vacunas para la prevención de COVID-19 (muy alta relevancia) por parte de la empresa Sinovac.

Entre los documentos recuperados, **10 (diez)** documentos fueron considerados de alta relevancia por estar relacionados con tecnologías de vacunas de virus inactivados muy similares a la vacuna CoronaVac, a saber: **CN103602639B**, **CN103614346B** y **CN1318580C**, que se refieren a tecnologías relacionadas con el cultivo del virus del SARS para producción de vacunas inactivadas; **CN103992936B**, que se refiere a la inactivación de virus utilizando formaldehído y sistemas de producción de vacunas; **CN106857498B**, que se refiere a un líquido de protección contra la congelación de células Vero; **CN107751186B**, **CN105420201A**, **CN100420756C** y **CN103484368B**, que se relacionan con tecnologías de purificación y producción de células Vero; **CN104498446B**, que se refiere a métodos para producir vacunas con virus inactivados.

Adicionalmente, se consideraron de relevancia media 35 (treinta y cinco) documentos, de los cuales 6 (seis) corresponden a las operaciones unitarias del proceso de fabricación de vacunas inactivadas (filtración, congelación celular, dilución, envasado, mezclado, digestión, purificación) y 11 (once) se relacionan con tecnologías de vacunas de virus inactivados, pero no contra el coronavirus, a saber: **CN105749268B**, relacionado con la vacuna contra el virus del Zika; **CN105396129B** y **CN103386126B**, relacionados con las vacunas contra el virus de la poliomielitis; **CN103721251B**, **CN106075428A** y **CN104195118A**, relacionados con vacunas contra el virus de la influenza; **CN101508733B**, relacionado con la vacuna contra la influenza aviar (bird flu); **CN101717754B**, **WO2010139193A1**, **CN103087994B** y **CN102533671B**, relacionados con vacunas contra enterovirus y/o coxsackievirus.

En Brasil no se encontraron solicitudes de patente presentadas por la empresa SINOVA<sup>16</sup>.

<sup>15</sup> Búsqueda en la base *Derwent Innovation*. Métodos de búsqueda: (MC=((B14-S11\*)) OR AIC=(A61K0039\*) OR ABD=(vaccin\*)) AND (ABD=(CORONAVIRUS OR SARS OR COVID)) AND (AD>=(20191201) AND AD<=(20210608)).

<sup>16</sup> La búsqueda se actualizó el 14 de junio de 2021. Estrategia de búsqueda *Derwent*: CO = (sinovac) Y CC = (BR)

## 5.2. BBIBP-CorV (Sinopharm y Beijing Institute of Biological Products)

La búsqueda en la base de datos Derwent, para los documentos de patente de la empresa Sinopharm, se realizó inicialmente en los campos "Assignee/Applicant-DWPI": **SINOPHARM** junto con "Assignee Code-DWPI": **(CNPG-C)**; que devolvió **2.529 familias DWPI**<sup>17</sup>. Como el número de documentos recuperados fue muy elevado (más de 400 documentos), la búsqueda se restringió según el campo tecnológico de interés (vacunas): (*International Patent Classification* (IPC) y *Cooperative Patent Classification* (CPC): **A61K 39\***, \*, por manual codes: **(B14-S11\*)** y por "Abstract": **Vaccin\***, que recuperó **39 (treinta y nueve) Familias DWPI**<sup>18</sup>.

Sumado a este resultado los resultados de las búsquedas complementarias realizadas en la base de datos *Cortellis Drug Discovery Intelligence*<sup>11,12</sup> y *Derwent Innovation Index*<sup>13</sup> se identificaron **4 (cuatro) solicitudes de patente** de muy alta relevancia para vacunas para la prevención de COVID-19, a saber : **CN111662881A, que se refiere a la nueva vacuna BBIBP-CoV de virus inactivado cultivado en células Vero y su método de producción**; **CN111575249A**, que se relaciona al método de purificación de la vacuna inactivada contra el nuevo coronavirus; **CN111812313A**, que se refiere al método de disociación de antígenos en el tipo de absorción de adyuvante de aluminio de la nueva vacuna inactivada de coronavirus, que comprende sacarosa, cloruro de magnesio, fosfato de potasio y polisorbato-80; **CN112684060A**, que se relaciona a un método para detectar el contenido de proteína S del nuevo coronavirus en una nueva vacuna inactivada de coronavirus.

Se consideraron de alta relevancia **3 (tres)** documentos: **CN1248471A**, que se refiere al cultivo de células Vero; y **CN103784953B** y **CN104043119B**, que se relacionan a adyuvantes de vacunas inactivadas.

Además, se consideraron de relevancia media **12 (doce)** documentos, de los cuales 8 (ocho) estaban relacionados con vacunas de virus inactivados distintos del coronavirus: **CN111748529A**, **CN106581671A** y **CN111705040A** (virus de la rabia); **CN104099301B** (virus Coxsackie A2 de la enfermedad mano-pie-boca); **CN105342982B** (virus de la influenza); **CN101559224B** y **CN1647822A** (virus de la polio); **CN1063970C** (virus de la encefalitis). 2 (dos) se relacionan a composiciones de vacuna inactivada nasal: **CN104208029B** y **CN104208664B**. Y 2 (dos) están relacionados con operaciones unitarias relacionadas con la fabricación y conservación de vacunas: **CN209810873U** y **CN204606605U**.

No se encontraron solicitudes de patente presentadas por la empresa SINOPHARM en Brasil<sup>19</sup>.

## 5.3. New Crown COVID-19 (Wuhan Institute of Biological Products y Sinopharm)

La búsqueda en la base de datos Derwent de todas las patentes (o solicitudes de patentes) de la empresa Wuhan Institute of Biological Products recuperó **33 (treinta y tres) Familias DWPI**<sup>20</sup>, que, sumadas a los documentos recuperados en las búsquedas complementarias, realizadas en las bases de datos de *Cortellis Drug Discovery Intelligence*<sup>11,12</sup> y *Derwent Innovation Index*<sup>13</sup>, incluyen **2 (dos)** documentos que se consideraron de muy alta relevancia, a saber: **CN111569058A, que se refiere a la preparación de la vacuna inactivada del virus SARS-CoV-2, incluyendo la recuperación y cultivo de células Vero en gran escala, inoculación de lote de siembra, cultivo y cosecha de virus, inactivación y concentración de virus** y **CN112362717A**, que comprende el análisis de la pureza de la vacuna inactivada con SARS-CoV-2 e involucra el tratamiento de la vacuna inactivada con carga de lisis.

Se consideraron de alta relevancia **2 (dos)** documentos: **CN103784953B** y **CN104043119B**, que se relacionan a adyuvantes de hidróxido de aluminio para vacunas inactivadas.

Además, se consideraron de relevancia media **11 (once)** documentos, de los cuales 8 (ocho) se refieren a vacunas de virus inactivado distinto del coronavirus: **CN112480215A**, **CN112375746A**, **CN111411086A** y **CN110184242A** (virus coxsackie de la enfermedad de mano-pie-boca); **CN107603942B**, **CN105920599B** y **CN110527659A** (virus de la influenza); **CN111249456A** (virus de la rabia); 2 (dos) se refieren a modelos animales para probar vacunas y candidatos a vacunas: **CN112626034A** y **CN112522211A**; y 1 (uno) se refiere a operaciones unitarias relacionadas con la fabricación de vacunas: **CN106008706A**.

En Brasil no se encontraron solicitudes de patente presentadas por la empresa WUHAN INSTUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS<sup>21</sup>.

## 5.4. Covaxin o BBV152 (Bharat Biotech International Limited)

La búsqueda en la base de datos Derwent Innovation de todas las patentes de la empresa Bharat Biotech International Limited (BHARAT BIOTECH INT LTD), recuperó **45 familias DWPI**<sup>22</sup>. Sumado a este resultado el resultado de las búsquedas

<sup>17</sup> La búsqueda se actualizó el 04 de junio de 2021. Método de búsqueda Derwent: CK=((CNPG-C)) OR CO=(Sinopharm)

<sup>18</sup> La búsqueda se actualizó el 04 de junio de 2021. Estrategia de búsqueda Derwent: (CK = ((CNPG-C)) OR CO = (Sinopharm)) AND (ABD = (vaccin \*) OR AIC = (A61K0039\*) \*) OR MC = ((B14-S11\*)) \*)

<sup>19</sup> La búsqueda se actualizó el 14 de junio de 2021. Estrategia de búsqueda Derwent: (CK = ((CNPG-C)) OR CO = (Sinopharm)) AND (ABD = (vaccin \*) OR AIC = (A61K0039\*) \*) OR MC = ((B14-S11\*)) \*) AND CC = (BR)

<sup>20</sup> La búsqueda se realizó el 14 de junio de 2021. Método de búsqueda Derwent: (CO=(WUHAN ADJ INST ADJ BIOLOGICAL ADJ PROD ADJ CO ADJ LTD)

<sup>21</sup> La búsqueda se realizó el 14 de junio de 2021. Método de búsqueda Derwent: (CO=(WUHAN ADJ INST ADJ BIOLOGICAL ADJ PROD ADJ CO ADJ LTD) AND CC=(BR)

<sup>22</sup> La búsqueda se realizó el 14 de junio de 2021. Método de búsqueda Derwent: CO=(BHARAT ADJ BIOTECH)

complementarias realizadas en la base de datos *Cortellis Drug Discovery Intelligence*<sup>11,12</sup> y *Derwent Innovation Index*<sup>13</sup>, se **identificaron 12 (doce) documentos que se consideraron de relevancia media, de los cuales 11 (once) se refieren a de vacunas de virus inactivados distintos del coronavirus, a saber: US20200376110A1, WO2020136683A1 (IN201841049814) (enterovirus); US10588956B2 (WO2017009873), US9844588B2 (BR112013032251A2 / WO2012172574) y US8865184B2 (BRPI0716145A2) (virus chikungunya); EP2288380B1, IN200400065I4, IN193738B y EP1709162A2 (virus de la hepatitis) y WO2015059714A1 y WO2012073257A2 (encefalitis japonesa). Y 1 (un) documento se refiere a una combinación heptavalente estable para la profilaxis de rotavirus, poliomielitis, tos ferina, hepatitis B, Haemophilus influenzae, difteria y tétanos: US10092640B2 (BR112013017171B1).**

La búsqueda realizada en la base de datos *Derwent Innovation* de los documentos de patente de la empresa Bharat Biotech archivados en Brasil identificó **15 (quince) documentos, de los cuales 9 (nueve) son solicitudes de patentes o patentes concedidas válidas: BR112014026407B1 (vacuna líquida para tratar el rotavirus); BR112013017171B1 (vacuna de combinación inmunogénica estable para la profilaxis y el tratamiento de infecciones por rotavirus, poliomielitis, tos ferina, hepatitis B, Haemophilus influenzae, difteria y tétanos); BRPI0711608B1 (vacunas contra rotavirus); BR112018076094A2 (vacunas contra rotavirus); BR112018000862A2 (vacunas contra chikungunya, virus Zika y encefalitis brasileña); BR112016003717A2 (vacunas contra la fiebre tifoidea); BR112013032251A2 (vacuna contra chikungunya); y BR112012030261B1 y BRPI0610704B1 (otras tecnologías).**

### 5.5. Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Institute Medical Biology y Chinese Academy of Medical Sciences (IMBCAMS))<sup>23</sup>

La búsqueda en la base de datos *Derwent* de todas las patentes (o solicitudes de patentes) del Instituto de Biología Médica de la Academia China de Ciencias Médicas (INST MEDICAL BIOLOGY CHINESE ACADEMIC MEDICA) inicialmente recuperó **239 Familias DWPI**<sup>24</sup>.

Sumado a este resultado los resultados de las búsquedas complementarias, realizadas en la base de datos *Cortellis Drug Discovery Intelligence*<sup>11,12</sup> y *Derwent Innovation Index*<sup>13</sup> se **identificaron 5 (cinco) solicitudes de patente de muy alta relevancia para vacunas para la prevención de la COVID-19, a saber: CN-112546213A, que revela una vacuna inactivada para el nuevo coronavirus con exposición del antígeno nucleocápsido N e inactivación con formaldehído; CN112494644A, que se refiere a vacuna inactivada y adyuvante para prevenir el coronavirus; CN111333704B, que**

**describe una vacuna para COVID-19, CN112175913A, que comprende una nueva cepa del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo atenuado (SARS-CoV-2), útil para tratar y/o prevenir una nueva neumonía coronaria y en investigación y/o preparación de vacuna contra el virus SARS-CoV-2; CN112379087A, que se refiere a un método para disociar un lisado (dietanolamina, Triton X-100, citrato de sodio, urea y EDTA, usando tampón PBS) y un antígeno de una nueva vacuna inactivada del nuevo coronavirus;**

Además, se identificaron **24 (veinticuatro) documentos de patente de alta relevancia: CN111588846A, que se refiere a una composición de vacuna para aumentar la respuesta inmune del cuerpo al antígeno, especialmente, al antígeno inactivado del virus de la influenza; CN101560503B y CN101619306B que se refieren al cultivo de células Vero y CN108339116B, CN107261136B, CN108324940B, CN106474468B, CN106039305B, CN108187041A, CN103768595B, CN103736090B, CN103751777B, CN105056230A, CN104623654A, CN104491859A, CN102580081B, CN103083664B, US8722030B2, CN102526725B, CN102028945B, CN102028946B, CN101926995B, CN102160893B, CN101926994B, CN101972477B, que se refieren a adyuvantes para vacunas inactivadas.**

Además, se consideraron de relevancia media otros 27 (veintisiete) documentos, entre los que 20 (veinte) estaban relacionados con vacunas de virus inactivados distintos del coronavirus: **CN103898066B, CN103740654B y CN101843901A (virus de influenza); CN112481222A (virus del herpes); CN112359147A (virus Zika); CN109609467A, CN109536460A, CN108853490A (virus coxsackie); CN103908667A, CN108387726A, CN108387725A, CN1297314C y CN102178949A (virus de la polio); CN102552898B, CN106916791B, CN109355263A (rotavirus); CN102911920A (virus del dengue tipo II); CN1966075A (virus de la encefalitis); CN1247091A y CN1041750C (virus de la hepatitis A). Los otros 7 (siete) documentos categorizados como de relevancia media están relacionados con operaciones unitarias para la producción de vacunas inactivadas y modelos animales para probar vacunas.**

No se encontraron solicitudes de patente del INSTITUTE MEDICAL BIOLOGY CHINESE ACADEMIC MEDICA presentadas en Brasil.

### 5.6. QazCovid-in (Kazakhstan Research Institute for Biological Security Issues)

La búsqueda en la base de *Derwent*, para todas las patentes del Instituto de Investigación de Problemas de Seguridad Biológica de Kazajstán (KAZAKHSTAN REPUBLIC INTEGRATED PROCESSING, RES INST BIOLOGICAL SAFETY PROBLEMS), ha recuperado **4 (cuatro) Familias DWPI**<sup>25</sup>. Los 4 documentos fueron analizados

<sup>23</sup> La vacuna de la Chinese Academy of Medical Sciences no tiene un nombre especial.

<sup>24</sup> La búsqueda se realizó el 14 de junio de 2021. Método de búsqueda *Derwent*: CO=(INST ADJ MEDICAL ADJ BIOLOGY ADJ CHINESE ADJ ACAD ADJ MEDICA). La base *Derwent* no muestra un código estándar para este

depositante, por lo que el campo "Assignee Code-DWPI" no se utilizó en la búsqueda.

<sup>25</sup> La búsqueda se realizó el 30 de mayo de 2021. Método de búsqueda *Derwent*: CO=(INST ADJ MEDICAL ADJ BIOLOGY ADJ CHINESE ADJ ACAD



mediante la lectura de los títulos, resúmenes y reivindicaciones; entre los cuales 1 (uno) se consideró de baja relevancia: **KZ25923A4** - El cultivo de la cepa recombinante del virus auk influenza en el desarrollo de embriones de pollo utilizados en la composición de medicamentos diagnósticos y preventivos implica el cultivo de cepas del virus auk de la influenza, la incubación y la recolección de biomasa viral.

No se encontraron solicitudes de patente del INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN DE KAZAJSTÁN presentadas en Brasil.

### 5.7. KCONVAC (Beijing Minhai Biotechnology y Shenzhen Kangtai Biological Products Co)

La búsqueda en la Base Derwent, para todas las patentes de la empresa **Beijing Minhai** (BEIJING MINHAI BIOTECHNOLOGY CO LTD; BEIJING MINHAI BIOLOGICAL TECHNOLOGY LTD, BEIJING MINHAI BIO-SCI INC y BEIJING MINHAI BIOLOGICAL SCI & TECHNOLOGY CO LTD), recuperó **61 (sesenta y una) Familias DWPI**<sup>26</sup>.

Además de este resultado, el resultado de las búsquedas complementarias realizadas en la base de datos *Cortellis Drug Discovery Intelligence*<sup>11,12</sup> y Derwent Innovation Index<sup>13</sup> **identificó 2 (dos)** que se consideraron de alta relevancia: **CN106729702B** y **CN108066759A**, que hacen referencia a adyuvantes de aluminio para vacunas inactivadas.

Se consideraron 11 (once) documentos de relevancia media entre los cuales 4 (cuatro) se refieren a vacunas de virus inactivados distintos del coronavirus: **CN103013933B** (virus de la rabia); **CN2012088763B** y **WO1A102068692** (virus de la hepatitis A) y **CN102068692A** (virus de la influenza H1N1, H3N2 y tipos B). 3 (tres) se refieren a combinaciones de vacunas de virus inactivados: **CN109550046B**, **CN103007276A**, **CN103060276B**; 1 (un) revela métodos para probar la pureza de las vacunas inactivadas: **CN112225782A**; y 2 (dos) están relacionados con el cultivo celular: **CN102172237B** y **CN102140433B**.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda complementaria en la base de Derwent, por todas las patentes de la empresa **Shenzhen Kangtai Biological Products** (SHENZHEN BOKANGTAI BIOLOGICAL PROD CO & SHENZHEN KANGTAI BIOLOGICAL PRODUCTS CO LTD), que recuperó **17 (diecisiete) Familias DWPI**<sup>27</sup>. De estos, vale la pena mencionar 2 (dos) documentos considerados de alta relevancia: **CN111175348A** y **CN111000996A**, que se refieren a

ADJ MEDICA). La base *Derwent* no muestra un código estándar para este depositante, por lo que el campo "Assignee Code-DWPI" no se utilizó en la búsqueda.

<sup>26</sup> La búsqueda se realizó el 14 de junio de 2021. Método de búsqueda Derwent: CO=(Beijing ADJ Minhai). La base *Derwent* no presenta un código estándar para la compañía Beijing Minhai y el código BEIJ-N incluía 10 artículos, ninguno de los cuales estaba relacionado con las compañías Beijing Minhai. Por lo tanto, fue elegido no utilizar el campo "Assignee Code-DWPI" en esta búsqueda.

<sup>27</sup> La búsqueda se realizó el 23 de junio de 2021. Método de búsqueda Derwent: CO=(Shenzhen ADJ Kangtai ADJ Biological ADJ Products) OR PA=(Shenzhen ADJ Kangtai ADJ Biological ADJ Products). La base de *Derwent* no presenta un

tecnologías adyuvantes de hidróxido de aluminio para vacunas inactivadas). 11 (once) documentos se consideraron de relevancia media porque están relacionados con tecnologías de vacunas de virus inactivados distintos del coronavirus: **CN111197109A**, **CN111187720A**, **CN111172048A**, **CN111171117A**, **CN111166873A**, **CN111100795A**, **CN111088304A**, **CN105749270A**, **WO2018219266A1**, **WO2015043160A1** y **WO2012088763A1**.

No se encontraron solicitudes de patente de la empresa BEIJING MINHAI o SHENZHEN KANGTAI depositadas en Brasil.

### 5.8. VLA2001 (Valneva)

La búsqueda en la base de datos Derwent de los documentos de patente de Valneva se llevó a cabo en los campos "Assignee/Applicant-DWPI": **Valneva** junto con "Assignee Code-DWPI": **(ICEL-C) OR (VALN-N)** y volvió **61 (sesenta y una) familias DWPI**<sup>28</sup>. Se destaca que en esta búsqueda se utilizó el campo "Assignee Code-DWPI"; porque la base Derwent presenta un código de depositante estándar para la empresa "Valneva": el código CNPG-C. Este código incluía 9 elementos, debidamente relacionados con las empresas de Valneva.

Sumado a este resultado los resultados de las búsquedas complementarias realizadas en las bases de datos *Cortellis Drug Discovery Intelligence*<sup>11,12</sup> y Derwent Innovation Index<sup>13</sup> **se identificaron 2 (dos)** documentos de alta relevancia relacionados con adyuvantes de aluminio para vacunas inactivadas: **US20200360511A1** y **US9884115B2**.

15 (quince) se consideraron de relevancia media porque estaban relacionados con vacunas de virus inactivado distintos del coronavirus. 8 (ocho) documentos relacionados con vacunas inactivadas para zika, chicungunya: **US20210093707A1**, **WO2021028407A1**, **WO2021028406A1**, **US20200384099A1**, **US10660950B2**, **US10537630B2**, **US10639365B2**, **US20190008945A1** y **US8148132B2**. 3 (tres) documentos se refieren a operaciones unitarias de purificación y inactivación del virus: **WO2017109229A1**, **US10744194B2**, **US10662412B2** y **WO2021048221A1**.

La búsqueda realizada en la base de datos *Derwent Innovation*<sup>29</sup> mostró que la empresa Valneva tiene 12 (doce) documentos de patente registrados en Brasil, de los cuales **7 (siete)** son solicitudes de patente o patentes concedidas

código estándar para la compañía Shenzhen. Por lo tanto, fue elegido no utilizar el campo "Assignee Code-DWPI" en esta búsqueda.

<sup>28</sup> La búsqueda se actualizó el 14 de junio de 2021. Método de búsqueda Derwent: CK=((ICEL-C) OR (VALN-N)) AND CO=(valneva).

<sup>29</sup> La búsqueda se actualizó el 14 de junio de 2021. Método de búsqueda Derwent: CO=(Valneva) AND CC=(BR)

válidas: **BR112020003470A2** (vacuna para prevenir la chikunguña), **BRPI0809842B1** (obtención de líneas celulares diploides aviarias), **BR112018012873A2** (vacuna contra el virus del Zika), **BRPI0114994B1** (composición de vacunas), **BR112016015678A2** (medicamento que comprende OspA), **BRPI0111639B1** (molécula de ácido oligodesoxinucleico inmunostimulador y composición farmacéutica) y **B112014004896A2** (polipéptido aislado de proteínas de la toxina b de c. difficile y usos del mismo).

## 5.9 Otras empresas/ Búsqueda complementaria

La "Búsqueda 1"<sup>30</sup> recuperó 17 (diecisiete) resultados, de los cuales 15 (quince) fueron considerados relevantes para vacunas contra COVID-19 y fueron clasificados de acuerdo a los criterios relevantes establecidos en el presente estudio. La búsqueda encontró 7 (siete) documentos considerados de muy alta relevancia y 2 (dos) de alta relevancia. De los 257 resultados obtenidos en "Búsqueda 2"<sup>31</sup>, 145 fueron considerados relevantes, entre los cuales 7 (siete) fueron de muy alta relevancia y 2 (dos) de alta relevancia. La "Búsqueda 3"<sup>32</sup> recuperó 595 Familias DWPI, entre las cuales 274 documentos se consideraron relevantes: 16 de muy alta relevancia, 9 de alta relevancia y 19 de relevancia media, como se puede observar en la Tabla 5.

Tabla 5 - Relevancia de las solicitudes de patente encontradas en las búsquedas realizadas en las bases de datos Cortellis Drug Discovery Intelligence<sup>11,12</sup>, Derwent Innoavation<sup>13</sup>

| Calificación por relevancia | Número de documentos recuperados en las búsquedas |            |            |
|-----------------------------|---|------------|------------|
|                             | Búsqueda a 1                                      | Búsqueda 2 | Búsqueda 3 |
| Muy alta relevancia         | 7   | 7          | 16         |
| Alta relevancia             | 2   | 2          | 9          |
| Relevancia media            | 1   | 8          | 19         |
| Baja relevancia             | 5   | 12         | 230        |

A través de la búsqueda complementaria realizada en la base de datos Cortellis Drug Discovery Intelligence<sup>11,12</sup> y en la base de datos Derwent Innoavation<sup>13</sup>, se identificaron otros 7 (siete) documentos de patente de **muy alta relevancia** para vacunas para la prevención del COVID-19 de varias empresas

<sup>30</sup> Búsqueda en la base Cortellis Drug Discovery. Métodos de búsqueda: "Abstract: Vaccin\* and (COVID or coronavirus or SARS) and (inactive or inactivated or inactivation)"

<sup>31</sup> Búsqueda en la base Cortellis Drug Discovery. Métodos de búsqueda: "Abstract: Vaccin\* and (COVID or coronavirus or SARS)"

(distintas a las mencionadas anteriormente) o de inventores independientes:

**CN 112156180** – vacuna para la prevención de la enfermedad del nuevo coronavirus (Chen. J, et al);

**CN 112107683** – método de inactivación fotoquímica del coronavirus y vacuna (Boxin Biotechnology);

**CN 111437384** – vacuna contra coronavirus y murciélagos para prevenir COVID-19;

**CN112481126A** - dispositivos para la producción de vacuna COVID-19; inactivada;

**CN111763659A** - método de cultivo de SARS-CoV-2 en células Vero, método de inactivación del virus y producción de la vacuna (GUANGDONG CENT ENFERMEDAD CONTROL Y PREVENCIÓN); y

**IN202011024660A** y **IN202021024459A** – vacunas inactivadas para COVID-19 (YADAV DIVYESH y LOHAGAONKAR KUNAL SAMBHAJI).

Cabe señalar que, aunque la solicitud de patente **IN202011024660A** fue presentada en la India por el solicitante Divyesh Yadav y uno de los principales autores de los estudios de ensayos clínicos de Bharat Biotech es **Pragya D. Yadav**, no fue posible determinar si esta solicitud de patente pertenece a la empresa, aunque hay muchas similitudes entre la demanda reclamada y el proceso descrito en los artículos científicos publicados por los investigadores de Bharat Biothec.

## 6. Conclusiones finales

Con la pandemia de COVID-19, los resultados positivos en los ensayos clínicos de vacunas contra el SARS-CoV-2, obtenidos en tiempo récord, han ido abordando la necesidad urgente e inmediata de combatir la enfermedad. En este interin, se observó la aparición de nuevas plataformas de vacunas, sin embargo, las vacunas de plataformas convencionales aún se presentaban como indispensables en este escenario.

Las vacunas inactivadas tienen ventajas de proceso de producción bien establecido, estándares de calidad controlables y una amplia gama de protección, por lo que estas vacunas pueden usarse para la vacunación a gran escala, y su seguridad y eficacia pueden evaluarse según estándares internacionalmente aceptados.

Según el presente estudio, es evidente el protagonismo de las empresas chinas en el desarrollo de vacunas de virus inactivados anti-SARS-CoV-2, con 5 (cinco) representantes entre las 8 (ocho) empresas con vacunas inactivadas en etapas más avanzadas de ensayos clínicos. China ha establecido una base sólida para la investigación de vacunas inactivadas en los

<sup>32</sup> Búsqueda en la base Derwent Innoavation. Métodos de búsqueda: (MC=(B14-S11\*)) OR AIC=(A61K0039\*) OR ABD=(vaccin\*) AND (ABD=(CORONAVIRUS OR SARS OR COVID)) AND (AD>=(20191201) AND AD<=(20210608)).

últimos años, y los desarrolladores de vacunas se están presentando con capacidad para la producción a gran escala.

Cabe destacar que la mayoría de las empresas estudiadas ya contaban con numerosos documentos de patente publicados relacionados con la tecnología de virus inactivados distintos del coronavirus, indicando que la presencia de parques industriales desarrollados, junto con la investigación y el desarrollo en vacunas, fueron fundamentales para una respuesta rápida en términos del desarrollo de vacunas inactivadas eficientes para combatir la pandemia de COVID-19.

El presente estudio pudo revelar una serie de documentos de patente ya publicados tanto para vacunas de virus inactivados anti-SARS-CoV-2 como para tecnologías relacionadas y puede ser utilizado como fuente de información tecnológica por investigadores y tomadores de decisiones en las esferas pública y privada.

Los listados de solicitudes de patentes y patentes relacionadas con vacunas analizadas en este estudio se pueden encontrar en la hoja de cálculo adjunta con los datos principales de los documentos.

## Referencias Bibliográficas

Agência O Globo, 2021. Farmacêutica deve se reunir com Saúde na sexta para discutir compra de vacinas. [En línea] Disponible en: <https://saude.ig.com.br/coronavirus/2021-03-10/farmacautica-deve-se-reunir-com-saude-na-sexta-para-discutir-compra-de-vacinas.html> [Consulta en 23 04 2021].

Al Kaabi, N., Zhang, Y. & Xia, S., 2021. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults - A Randomized Clinical Trial. JAMA, 26 05.

Aljazeera, 2020. UAE prime minister receives coronavirus vaccine shot. [En línea]. Disponible en: <https://www.aljazeera.com/news/2020/11/3/uae-pm-and-dubai-ruler-receives-coronavirus-vaccine> [Consulta en 20 04 2021].

Anvisa, 2020. Covid-19: Anvisa autoriza novo teste para vacina. [En línea] Disponible en: [http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_auth%3DcnW](http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_auth%3DcnW) [Consulta en 20 04 2021].

Anvisa, 2021b. Autorizado estudo clínico da vacina Covaxin no Brasil. [En línea] Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/autorizado-estudo-clinico-da-vacina-covaxin-no-brasil> [Consulta en 25 05 2021].

Anvisa, 2021c. Anvisa recebe novo pedido de importação da vacina Covaxin. [En línea] Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-recebe-novo-pedido-de-importacao-da-vacina-covaxin> [Consulta en 25 05 2021].

Anvisa, 2021d. Covaxin: Anvisa publica Certificação de Boas Práticas de Fabricação. [En línea] Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/covaxin-anvisa-publica-certificacao-de-boas-praticas-de-fabricacao> [Consulta en 21 06 2021].

Anvisa, 2021e. Covaxin. [En línea] Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/covaxin> [Consulta en 21 06 2021].

Anvisa, 2021. Uso emergencial: confira votos, relatório e apresentações da reunião. [En línea] Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol> [Consulta en 19 abril 2021].

Bergano, M., 2021. Ministério da Saúde admite que vacinação pode parar e pede 30 milhões de doses da Sinopharm à China. [En línea] Disponible en: <https://diariodonordeste.verdesmares.com.br/ultima-hora/pais/ministerio-da-saude-admite-que-vacinacao-pode-parar-e-pede-30-milhoes-de-doses-da-sinopharm-a-china-1.3057925> [Consulta en 23 04 2021].

Bharat Biotech, 2021. COVAXIN® - India's First Indigenous COVID-19 Vaccine. [En línea] Disponible en: <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html> [Consulta en 21 04 2021].

Bueno, S. A. et al., 2021. Interim report: Safety and immunogenicity of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 in healthy chilean adults in a phase 3 clinical trial. medRxiv, 01 04. Butantan, 2020. Butantan e Governo de SP vão testar e produzir vacina inédita contra coronavírus. [En línea] Disponible en: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-e-governo-de-sp-vaio-testar-e-produzir-vacina-inedita-contra-coronavirus> [Consulta en 20 04 2021].

Butantan, 2021. Projeto S: imunização em Serrana faz casos de Covid-19 despencarem 80% e mortes, 95%. [En línea] Disponible en: <https://butantan.gov.br/noticias/projeto-s-imunizacao-em-serrana-faz-casos-de-covid-19-despencarem-80-e-mortes-95> [Consulta en 02 06 2021].

Callaway, E. et al., 2020. COVID and 2020: An extraordinary year for science. Nature, 14 December.

Chen, Y. et al., 2021. Serum neutralising activity against SARS-CoV-2 variants elicited by CoronaVac. The Lancet, 27 05, p. 1.

Chugh, H. et al., 2021. A comprehensive review on potential therapeutics interventions for COVID-19. European Journal of Pharmacology, 5 January, Volume 890, pp. 1-17.

Cortellis - Drug Discovery Intelligence, 2021. [En línea] Disponible en: <https://clarivate.com/cortellis> [Consulta en 14 05 2021].

COVID19 VACCINE TRACKER, 2021. COVID19 VACCINE TRACKER. [En línea] Disponible en: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/> [Consulta en 19 05 2021].

DCVMM, 2020. Developing Countries Vaccine Manufacturers Network - Minhái. [En línea] Disponible en: <https://www.dcvmn.org/Beijing-Minhái-Biotechnology-Co-Ltd> [Consulta en 25 05 2021].

de Alencar, B., 2021. Vacina Covaxin é 78% eficaz contra a Covid, diz fabricante após análise preliminar da fase 3 de testes. [En línea] Disponible en: <https://g1.globo.com/bemestar/vacina/noticia/2021/04/21/vacina-covaxin-e-78percent-eficaz-contra-a-covid-diz-fabricante-apos-analise-preliminar-da-fase-3-de-testes.ghtml> [Consulta en 23 04 2021].

Ella, R. et al., 2021b. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *The Lancet*, 08 March.

Ella, R. et al., 2021a. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *The Lancet*, 21 January.

Emirates News Agency, 2020. UAE's phase III COVID-19 inactivated vaccine trial achieves milestone of 15,000 vaccinated volunteers from 107 nationalities. [En línea] Disponible en: <https://www.wam.ae/en/details/1395302862000> [Consulta en 20 04 2021].

FIOCRUZ, 2019. Vacinas virais. [En línea] Disponible en: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/131-plataformas/1574-vacinas-virais> [Consulta en 14 abril 2021].

FirstWord Pharma, 2020. Kazakhstan says it has secured supplies of Russian COVID-19 vaccine. [En línea] Disponible en: <https://www.firstwordpharma.com/node/1752443> [Consulta en 26 04 2021].

G1, 2020. Estudo da CoronaVac atinge número mínimo de voluntários infectados pela Covid-19 e entra na fase final de aprovação. [En línea] Disponible en: <https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2020/11/23/estudo-da-coronavac-atinge-numero-minimo-de-voluntarios-infectados-pela-covid-19-e-entra-na-fase-final-de-aprovacao.ghtml> [Consulta en 19 04 2021].

G1, 2021. Anvisa nega certificação de boas práticas a empresa fabricante da Covaxin, vacina da Índia para Covid-19. [En línea] Disponible en: <https://g1.globo.com/bemestar/vacina/noticia/2021/03/30/anvisa-nega-certificacao-de-boas-praticas-a-empresa-fabricante-da-covaxin-vacina-da-india-para-covid-19.ghtml> [Consulta en 23 04 2021].

Ganneru, B. et al., 2021. Th1 skewed immune response of whole virion inactivated SARS CoV 2 vaccine and its safety evaluation. *iScience*, 09 March.

Gao, Q. et al., 2020. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 03 July, pp. 77-81.

GEN, 2020. Sinopharm Group (Wuhan Institute of Biological Products) and Chinese Academy of Sciences (Wuhan Institute of Virology). [En línea] Disponible en: <https://www.genengnews.com/covid-19-candidates/sinopharm-group-wuhan-institute-of-biological-products-and-chinese-academy-of-sciences-wuhan-institute-of-virology/> [Consulta en 28 04 2021].

Hameid, R. A. et al., 2021. SARS-CoV-2 may hijack GPCR signaling pathways to dysregulate lung ion and fluid transport. *American Journal of Physiology - lung Cellular and Molecular Physiology*, 02 March, Volume 320, pp. L430-L435.

Han, B. et al., 2021. Safety, Tolerability and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (CoronaVac) in Healthy Children and Adolescents: A Randomised, Double-Blind, and Placebo-Controlled, Phase 1/2 Clinical Trial. *SSRN*, 06 04.

Held, S., 2021. Two COVID-19 vaccines approved in China in less than 24 hours. [En línea] Disponible en: <https://www.bioworld.com/articles/504243-two-covid-19-vaccines-approved-in-china-in-less-than-24-hours> [Consulta en 28 04 2021].

Huang, B. et al., 2021. Serum sample neutralisation of BBIBP-CorV and ZF2001 vaccines to SARS-CoV-2 501Y.V2. *The Lancet*, 13 April.

IMBCAMS, 2021. Institute of Medical Biology Chinese Academy of Medical Sciences. [En línea] Disponible en: [https://www.imbcams.ac.cn/Category\\_2143/Index.aspx](https://www.imbcams.ac.cn/Category_2143/Index.aspx) [Consulta en 23 06 2021].

Krammer, F., 2020. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 22 October, Volume 586, pp. 516-527.

Le, T. T. et al., 2020. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature*, May, Volume 19, pp. 305-306.

Li, J.-X. & Zhu, F.-C., 2021. Adjuvantation helps to optimise COVID-19 vaccine candidate. *The Lancet*, 08 March.

Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R. & Halton, J., 2020. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *The New England Journal of Medicine*, 21 May, Volume 382, pp. 1969-1973.

Monteiro, D., 2020. Vacina produzida em parceria com o Instituto Butantan é segura, aponta estudo com 50 mil voluntários. [En línea] Disponible en: <https://www.saopaulo.sp.leg.br/coronavirus/blog/vacina-produzida-em-parceria-com-o-instituto-butantan-e-segura-aponta-estudo-com-50-mil-voluntarios/> [Consulta en 20 04 2021].

Palacios, R. et al., 2021. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. *SSRN*, 14 April, p. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3822780](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3822780).

Palacios, R. et al., 2020. Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study

protocol for a randomised controlled tr. *Trials*, 15 October, p. 853.

Pan, H. et al., 2021. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine (KCONVAC) in Healthy Adults: Two Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 1/2 Clinical Trials. *medRxiv*, 08 04, p. <https://doi.org/10.1101/2021.04.07.21253850>

Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G. & Kennedy, R. B., 2020. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet*, 14 November, Volume 396, pp. 1595-1606.

Precision Vaccinations, 2021. VLA2001 COVID-19 Vaccine. [En línea] Disponible en: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/vla2001-covid-19-vaccine> [Consulta en 28 05 2021].

Pu, J. et al., 2021. The safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chinese adults aged 18–59 years: A phase I randomized, double-blinded, controlled trial. *Vaccine*, 12 05, 39(20), pp. 2746-2754.

Ranzani, O. et al., 2021. Um estudo realizado por pesquisadores brasileiros aponta que a vacina CoronaVac foi 42% efetiva "no cenário de mundo real" contra a COVID-19, considerando apenas pessoas vacinadas com mais de 70 anos e em um período de extensa transmissão da variante P.1. *medRxiv*, 21 05.

Reuters, 2020. UAE announces emergency approval for use of COVID-19 vaccine. [En línea] Disponible en: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-emirates-vaccine/uae-announces-emergency-approval-for-use-of-covid-19-vaccine-idUSKBN2652OM> [Consulta en 20 04 2021].

Reuters, 2021b. Sinopharm's Wuhan unit reports 72.5% efficacy for COVID shot, seeks approval in China. [En línea]

Disponível en: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-sinopharm-idUSKBN2A00WW> [Consulta en 23 04 2021].

Reuters, 2021. Sinopharm needs trial results to decide if COVID-19 vaccine needs booster shot - executive. [En línea] Disponível en: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/sinopharm-needs-trial-results-decide-if-covid-19-shot-needs-booster-executive-2021-03-28/> [Consulta en 2021 04 24].

Shaw, A. R. & Feinberg, M. B., 2008. Vaccines. Em: *Clinical Immunology: Principles and Practice*. Third Edition ed. s.l.:s.n., pp. 1353-1382.

Sinopharm, 2020a. Sinopharm News. [En línea] Disponível en: <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4689-38077.html> [Consulta en 18 05 2021].

Sinopharm, 2020b. [Emirates News Agency] UAE Ministry of Health and Prevention announces official registration of inactivated COVID-19 vaccine used in #4Humanity Trials. [En

línea] Disponível en: <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4689-38728.html> [Consulta en 18 05 2021].

Sinopharm, 2020. Bahrain News Agency] National Health Regulatory Authority approves Sinopharm COVID-19 vaccine. [En línea] Disponível en: <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4689-38736.html> [Consulta en 18 05 2021].

Sinopharm, 2021b. China grants conditional market approval for Sinopharm CNBG's COVID-19 Vaccine. [En línea] Disponível en: <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4689-38862.html> [Consulta en 18 05 2021].

Sinopharm, 2021. Sinopharm About Us. [En línea] Disponível en: <http://www.sinopharm.com/en/1398.html> [Consulta en 20 04 2021].

Sinovac, 2021b. Sinovac Announces Phase III Results of Its COVID-19 Vaccine. [En línea] Disponível en: [http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto\\_id=922](http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=922) [Consulta en 19 04 2021].

Sinovac, 2020. Sinovac COVID-19 Vaccine Collaboration with Butantan Receives Approval from Brazilian Regulator for Phase III Trial. [En línea] Disponível en: [http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto\\_id=907](http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=907) [Consulta en 06 07 2021].

Sinovac, 2021. Conveying the Lives Conveying the health. [En línea] Disponível en: <http://www.sinovac.com/?optionid=455> [Consulta en 19 abril 2021].

The Guardian, 2020. China has given almost a million people experimental Covid vaccine, says company. [En línea] Disponível en: <https://www.theguardian.com/world/2020/nov/20/china-has-given-almost-a-million-people-experimental-covid-vaccine-says-company> [Consulta en 20 04 2021].

The New York Times, 2020. China Approves Covid-19 Vaccine as It Moves to Inoculate Millions. [En línea] Disponível en: <https://www.nytimes.com/2020/12/30/business/china-vaccine.html> [Consulta en 20 04 2021].

Valneva, 2021a. Advancing Vaccines for Better Lives. [En línea] Disponível en: <https://valneva.com/> [Consulta en 26 05 2021].

Valneva, 2021b. COVID-19 - VLA2001. [En línea] Disponível en: <https://valneva.com/research-development/covid-19-vla2001/> [Consulta en 26 05 2021].

Valneva, 2021. Valneva Reports Positive Phase 1/2 Data for Its Inactivated, Adjuvanted COVID-19 Vaccine Candidate, VLA2001. [En línea] Disponível en: <https://valneva.com/press-release/valneva-reports-positive-phase-1-2-data-for-its-inactivated-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate-vla2001/> [Consulta en 27 05 2021].

van Riel, D. & de Wit, E., 2020. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nature Materials*, August, Volume 19, pp. 810-812.

Wang, H. et al., 2020. Development of inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 06 August, Volume 182, pp. 713-721.

WHO, 2021b. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. [En línea] Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Consulta en 19 05 2021].

WHO, 2021b. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. [En línea] Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Consulta en 19 05 2021].

WHO, 2021. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [En línea] Disponible en: <https://covid19.who.int/> [Consulta en 18 05 2021].

Wu, Z. et al., 2021. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet*, 03 February.

Xia, S., Kai, D., Zhang, Y. & Zhao, D., 2020b. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety. *JAMA*, 8 September, pp. 951-960.

Xia, S. et al., 2020. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet*, 15 October.

Yadav, P. D., Ella, R., Kumar, S. & Bhargava, B., 2021. Immunogenicity and protective efficacy of inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidate, BBV152 in rhesus macaques. *Nature*, 02 March, pp. 1-11.

Zhang, Y. et al., 2020. Safety tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in health adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet*, 17 November, 21(2), pp. 181-192.

Ziegler, M. F., 2021. Agência FAPESP. [En línea] Disponible en: <https://agencia.fapesp.br/estudo-preliminar-do-butantan-indica-que-coronavac-neutraliza-as-novas-variantes-do-sars-cov-2/35382/> [Consulta en 20 04 2021].