(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116744965 A
(43)申请公布日 2023.09.12

(21)申请号 202180088804.X
(22)申请日 2021.11.01
(30)优先权数据
63/109,423 2020.11.04 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.06.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/060097 2021.11.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/097010 EN 2022.05.12
(71)申请人 辉瑞大药厂
地址 美国纽约州
(72)发明人 A·S·安德森 S·S·甘戈利
K·U·詹森 A·K·普拉萨德
M·W·普赖德 I·L·斯卡利
W·J·沃特森
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 刘晓东
(51)Int.Cl.
A61K 39/09(2006.01)

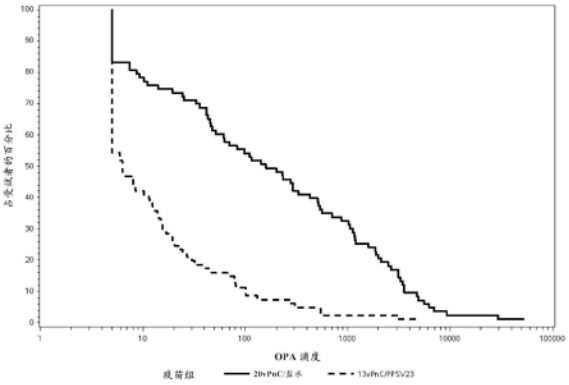
权利要求书1页 说明书97页
序列表3页 附图1页

(54)发明名称

用于肺炎球菌疫苗的免疫原性组合物

(57)摘要

本发明的一个目的是提供用于抗肺炎链球菌,特别是抗肺炎链球菌血清群15的保护作用,同时限制缀合物的数量的免疫原性组合物。因此,本发明涉及用于肺炎球菌疫苗的新的免疫原性组合物,以及使用所述免疫原性组合物对人受试者,特别是婴儿和老年人进行疫苗接种以抗肺炎球菌感染。



CN 116744965 A

1.免疫原性组合物组，其包含：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌(S.pneumoniae)血清型15B的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，其中所述组合物用于同时、相伴或顺序施用。

2.免疫原性组合物组，其包含：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖，并且其中所述组合物用于同时、相伴或顺序施用。

3.如权利要求1-2中任一项所述的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物除了包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物之外，还包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

4.如权利要求1-3中任一项所述的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物的糖缀合物全部单独地与CRM_{197}缀合。

5.如权利要求1-4中任一项所述的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含7至25种不同血清型的肺炎链球菌。

6.如权利要求1-5中任一项所述的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

7.如权利要求1-6中任一项所述的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物包含7至25种不同血清型的肺炎链球菌。

8.一种用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法的免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15B、15C、18C、19F和23F的糖缀合物，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物但不包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

9.如权利要求8所述的供使用的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

10.如权利要求8-9所述的供使用的免疫原性组合物，其包含2至25种不同血清型的肺炎链球菌。

11.如权利要求8-9所述的供使用的免疫原性组合物，其为2至24价肺炎球菌缀合物组合物。

12.一种试剂盒，其包含根据权利要求8-11中任一项的免疫原性组合物或根据权利要求1-7中任一项的免疫原性组合物组和信息小册子。

用于肺炎球菌疫苗的免疫原性组合物

技术领域

[0001] 本发明的一个目的是提供抗肺炎链球菌血清群15的保护作用的免疫原性组合物。本发明的免疫原性组合物通常将包含缀合的荚膜糖抗原(糖缀合物),其中糖源自肺炎链球菌的血清型。本发明涉及用于肺炎球菌疫苗的新的免疫原性组合物。

技术背景

[0002] 由肺炎球菌引起的感染是全世界发病率和死亡率的主要原因。肺炎、发热性菌血症和脑膜炎是侵袭性肺炎球菌疾病最常见的表现,而呼吸道内的细菌传播可导致中耳感染、鼻窦炎或复发性支气管炎。与侵袭性疾病相比,非侵袭性表现通常不太严重,但更常见得多。

[0003] 肺炎球菌疾病的病原体,肺炎链球菌(肺炎球菌),是被多糖荚膜包裹的革兰阳性有荚膜球菌。这种荚膜组成的差异允许在约91种荚膜类型之间进行血清学区分,其中一些类型经常与肺炎球菌疾病相关,其它类型很少有关联。侵袭性肺炎球菌感染包括肺炎、脑膜炎和发热性菌血症;常见的非侵入性表现有中耳炎、鼻窦炎和支气管炎。

[0004] 肺炎球菌缀合疫苗(PCV)是用于保护免受由肺炎链球菌(肺炎球菌)引起的疾病的肺炎球菌疫苗。目前全球市场上有三种PCV疫苗:**PREVNAR®**(在某些国家称为Prevenar)(七价疫苗)、**SYNFLORIX®**(十价疫苗)和PREVNAR**13®**(十三价疫苗)。

[0005] 导致PREVNAR **13®**中这13种以外的疾病的特定血清型因地区、人群而异,并可能因抗生素抗性的获得、肺炎球菌疫苗的引入和未知来源的长期趋势而随时间变化。

[0006] 向免疫原性组合物中加入缀合物不是一个简单的过程,因为将缀合物组合到单一多价注射剂中可能导致不同组分之间的竞争,并可能对任何单个缀合物的免疫原性产生不利影响。

[0007] 这种干扰现象可能会限制多价疫苗中可包含的缀合物的数量。因此,尽管具有显著的价值,但在限制组合物中缀合物数量的同时,可能很难获得抗大量血清型的保护作用。

[0008] 肺炎链球菌血清群15包括四种血清型:15A、15B、15C和15F。

[0009] 血清型15A、15B和15C是特别令人关注的,而15F似乎不太受医学关注(参见例如Cui YA等人Hum Vaccin Immunother.2017;13(6):1-13)。

[0010] 本发明的一个目的是提供用于抗肺炎链球菌,特别是抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的适当保护作用,同时限制缀合物的数量的免疫原性组合物或疫苗方案。

发明内容

[0011] WO2019/139692测试了跨血清群15的交叉保护(参见例如实施例42第133-134页)。WO2019/139692公开了用血清群15A、15B或15C单价肺炎球菌缀合物疫苗进行的免疫,分别具有与同源和异源多糖以及细菌菌株相当的剂量2后IgG和OPA滴度。WO2019/139692公开了用15A缀合物、15B缀合物或15C缀合物免疫的兔子都对每种肺炎球菌多糖(15A、15B和15C)具有交叉反应性(参见图17)。WO2019/139692得出结论:血清组15之间的IgG滴度没有显著

差异,并且用15A、15B或15C缀合物免疫的兔子都对每种肺炎链球菌菌株(15A、15B、15C)具有交叉反应性,因为所有的兔超免疫血清都具有针对所评估的每种菌株的功能性抗体并杀死了细菌(参见图18和第134页第9-13行)。WO2019/139692发现血清组15间的OPA滴度没有显著差异。

[0012] 与WO2019/139692所建议的相反,令人惊讶地发现,在人中,尽管血清型15B多糖缀合物除了引发针对血清组15B的功能反应性抗体之外,还可引发针对血清型15C分离株的强交叉功能性反应,但针对血清型15A的交叉功能性反应很小。

[0013] 因此,为了获得抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的最佳保护,优选用血清型15B多糖缀合物和血清型15A多糖缀合物,或者用血清型15C多糖缀合物和血清型15A多糖缀合物免疫受试者。

[0014] 为了获得抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的保护,也可以用血清型15B多糖缀合物、血清型15C多糖缀合物和血清型15A多糖缀合物免疫受试者。

[0015] 本发明涉及用于免疫人受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法中的免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。优选地,当肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物存在于组合物中时,所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖,而当肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物存在时,所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0016] 本发明涉及用于免疫人受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法的免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。优选地,所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖。

[0017] 本发明还涉及用于免疫人受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法中的免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。优选地,所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0018] 本发明还涉及用于免疫人受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法中的免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物、肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0019] 一方面,本发明涉及免疫原性组合物组,其包含:(a)第一免疫原性组合物,其含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物;和(b)第二免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物,其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖,所述组合物组用于免疫人受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法中,并且其中所述组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0020] 一方面,本发明涉及免疫原性组合物组,其包含:(a)第一免疫原性组合物,其含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物;和(b)第二免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物,其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖,所述组合物组用于免疫人受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C感染的方法中,并且其中所述组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0021] 一方面,本发明涉及免疫原性组合物组,其包含:(a)第一免疫原性组合物,其含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的;和(b)第二免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物,所述组合物组用于免疫人受试者以抵

抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法中，并且其中所述组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0022] 一方面，本发明涉及免疫人受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法，所述方法包括向人受试者施用免疫有效量的免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中当肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物存在于组合物中时，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖，以及当肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物存在时，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0023] 一方面，本发明涉及免疫人受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法，所述方法包括向人受试者施用免疫有效量的免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖。

[0024] 一方面，本发明涉及免疫人受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法，所述方法包括向人受试者施用免疫有效量的免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0025] 一方面，本发明涉及免疫人受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法，所述方法包括向人受试者施用免疫有效量的免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物、肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0026] 本发明涉及用于预防、治疗或改善人受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法中的免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。优选地，当肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物存在于组合物中时，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖，当肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物存在时，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0027] 本发明涉及用于预防、治疗或改善人受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法的免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。优选地，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖。

[0028] 本发明还涉及用于预防、治疗或改善人受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法的免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。优选地，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0029] 本发明还涉及用于预防、治疗或改善人受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法的免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物、肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0030] 一方面，本发明涉及免疫原性组合物组，其包含：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖，用于预防、治疗或

改善人受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法，并且其中所述组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0031] 一方面，本发明涉及免疫原性组合物组，其包含：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖，用于预防、治疗或改善人受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法，并且其中所述组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0032] 一方面，本发明涉及免疫原性组合物组，其包含：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，用于预防、治疗或改善人受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法，并且其中所述组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0033] 一方面，本发明涉及预防、治疗或改善与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法，所述方法包括向人受试者施用免疫有效量的免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中当肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物存在于组合物中时，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖，并且当肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物存在时，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0034] 一方面，本发明涉及预防、治疗或改善与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法，所述方法包括向人受试者施用免疫有效量的免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖。

[0035] 一方面，本发明涉及预防、治疗或改善与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法，所述方法包括向人受试者施用免疫有效量的免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0036] 一方面，本发明涉及预防、治疗或改善与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染相关的感染、疾病或疾患的方法，所述方法包括向人受试者施用免疫有效量的免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物、肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0037] 一方面，上述免疫原性组合物或免疫原性组合物组还包含来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、19F和/或23F的至少一种糖缀合物。

[0038] 一方面，上述免疫原性组合物或免疫原性组合物组还包含来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和/或23F的至少一种糖缀合物。

[0039] 一方面，上述免疫原性组合物或免疫原性组合物组还包含来自肺炎链球菌血清型1、5和/或7F的至少一种糖缀合物。

[0040] 一方面，上述免疫原性组合物或免疫原性组合物组还包含来自肺炎链球菌血清型6A和/或19F的至少一种糖缀合物。

[0041] 一方面，上述免疫原性组合物或免疫原性组合物组还包含来自肺炎链球菌血清型

3、15B、22F、33F、12F、10A、11A和/或8的至少一种糖缀合物。

[0042] 在另外的方面，上述免疫原性组合物或免疫原性组合物组包含来自肺炎链球菌血清型2、15C、17F和/或20的至少一种糖缀合物。

[0043] 一方面，上述免疫原性组合物或免疫原性组合物组还包含来自肺炎链球菌血清型9N的至少一种糖缀合物。

[0044] 在另外的方面，上述免疫原性组合物或免疫原性组合物组是7价、8价、9价、10价、11价、12价、13价、14价、15价、16价、17价、18价、19价、20价、21价、22价、23价、24价或25价肺炎球菌缀合物组合物。

[0045] 在另外的方面，免疫原性组合物或免疫原性组合物组的糖缀合物分别与CRM_{197}缀合。

[0046] 一方面，如果存在的话，免疫原性组合物的来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和/或23F的糖缀合物分别与PD缀合，以及如果存在的话，肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合，以及如果存在的话，肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合。

[0047] 一方面，使用还原胺化化学制备糖缀合物。一方面，使用CDAP化学制备糖缀合物。

[0048] 免疫原性组合物或免疫原性组合物组还可包含来自其它病原体的抗原，和/或至少一种佐剂(诸如磷酸铝、硫酸铝或氢氧化铝)。

[0049] 一方面，免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体，所述抗体能够以至少0.35μg/ml的浓度(如通过ELISA测定法所测定的)结合肺炎链球菌血清型15A、15B和15C多糖。

[0050] 一方面，免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在至少50％的受试者中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的至少1:8的滴度，如通过体外调理吞噬细胞杀伤测定法(OPA)所测定的。

[0051] 一方面，与免疫前群体相比，免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够显著增加抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的应答者的比例。

[0052] 一方面，与免疫前群体相比，免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够显著增加人受试者抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度。

[0053] 一方面，本发明涉及本文件中公开的免疫原性组合物用于制备用于预防、治疗或改善受试者中由肺炎链球菌血清型15A、15B和15C引起的感染、疾病或疾患的药物的用途，用于通过经由全身或粘膜途径施用所述免疫原性组合物来预防受试者中肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染，或用于保护或治疗对肺炎链球菌血清型15A、15B和15C感染易感的人的方法的用途。

[0054] 本发明还涉及试剂盒，其包括本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组以及信息小册子，其中所述信息小册子提及该组合物或该组免疫原性组合物引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力。

附图说明

[0055] 图1.来自施用20vPnC(其含有15B荚膜多糖缀合物)或13vPnC(其不含有15B荚膜多糖缀合物)的已接种疫苗者的血清小组的血清型15C的OPA滴度的反向累积分布曲线(参见实施例3)(研究B7471002(ClinicalTrials.gov标识符:NCT03313037))。所述图代表具有

OPA阳性滴度(即≥1:8)的血清的百分比。

[0056] 1.本发明的免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B和/或15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物

[0057] 本发明的免疫原性组合物通常将包含缀合的荚膜糖抗原(也称为糖缀合物),其中糖源自肺炎链球菌的血清型。

[0058] 优选地,肺炎链球菌荚膜糖的数量可在2种血清型(或"v",效价)至25种不同血清型(25v)的范围内。在一个实施方案中,有2种不同的血清型。在一个实施方案中,有3种不同的血清型。在一个实施方案中,有4种不同的血清型。在一个实施方案中,有5种不同的血清型。在一个实施方案中,有6种不同的血清型。在一个实施方案中,有7种不同的血清型。在一个实施方案中,有8种不同的血清型。在一个实施方案中,有9种不同的血清型。在一个实施方案中,有10种不同的血清型。在一个实施方案中,有11种不同的血清型。在一个实施方案中,有12种不同的血清型。在一个实施方案中,有13种不同的血清型。在一个实施方案中,有14种不同的血清型。在一个实施方案中,有15种不同的血清型。在一个实施方案中,有16种不同的血清型。在一个实施方案中,有17种不同的血清型。在一个实施方案中,有18种不同的血清型。在一个实施方案中,有19种不同的血清型。在一个实施方案中,有20种不同的血清型。在一个实施方案中,有21种不同的血清型。在一个实施方案中,有22种不同的血清型。在一个实施方案中,有23种不同的血清型。在一个实施方案中,有24种不同的血清型。在一个实施方案中,有25种不同的血清型。将荚膜糖与载体蛋白缀合形成本文下面描述的糖缀合物。

[0059] 如果蛋白质载体对于组合物中的2种或更多种糖是相同的,则糖可以与蛋白质载体的相同分子缀合(载体分子具有2种或更多种不同的与其缀合的糖)[参见例如WO 2004/083251]。

[0060] 然而,在一个优选实施方案中,糖各自单独与蛋白质载体的不同分子缀合(蛋白质载体的每个分子仅具有一种类型的与其缀合的糖)。在所述实施方案中,荚膜糖被认为单独与载体蛋白缀合。

[0061] 出于本发明的目的,术语"糖缀合物"表示与载体蛋白共价连接的荚膜糖。在一个实施方案中,荚膜糖直接与载体蛋白连接。在第二实施方案中,细菌糖通过间隔子/接头与蛋白质连接。

[0062] 1.1本发明的荚膜糖

[0063] 在整个本说明书中,术语"糖"可以指多糖或寡糖,并包括两者。在常见的实施方案中,糖是多糖,特别是肺炎链球菌荚膜多糖。

[0064] 荚膜多糖通过本领域普通技术人员已知的标准技术制备。

[0065] 典型地,荚膜多糖通过在培养基(例如,在基于大豆的培养基)中培养每种肺炎链球菌血清型来生产,然后从细菌培养物中制备多糖。用于制备本发明的糖缀合物中使用的相应多糖的肺炎链球菌菌株可以从已建立的培养物保藏中心或临床样本中获得。

[0066] 通常将生物体的群体(每种肺炎链球菌血清型)从种子小瓶扩大到种子瓶,并通过一个或多个体积递增的种子发酵罐传代,直至达到生产规模的发酵体积。在生长周期结束时,裂解细胞,然后收获裂解物肉汤用于下游(纯化)处理(参见例如WO 2006/110381、WO 2008/118752和美国专利申请公布第2006/0228380号、第2006/0228381号、第2008/0102498

号和第2008/0286838号)。

[0067] 单种多糖通常通过离心、沉淀、超滤和/或柱色谱纯化(参见例如WO 2006/110352和WO 2008/118752)。

[0068] 可活化(例如,化学活化)纯化的多糖以使它们能够反应(例如,直接与载体蛋白反应或通过接头诸如eTEC间隔子反应),然后掺入本发明的糖缀合物中,如本文进一步所述。

[0069] 肺炎链球菌荚膜多糖包含重复的寡糖单元,其可含有多达8个糖残基。

[0070] 在一个实施方案中,本发明的荚膜糖可以是一个寡糖单元,或比天然长度更短的重复寡糖单位的糖链。在一个实施方案中,本发明的荚膜糖是相关血清型的一个重复寡糖单位。

[0071] 在一个实施方案中,本发明的荚膜糖可以是寡糖。寡糖具有少量的重复单元(通常为5-15个重复单元),并且通常通过合成获得或通过水解多糖来获得。

[0072] 在一个实施方案中,本发明的所有荚膜糖和本发明的免疫原性组合物中的所有荚膜糖都是多糖。由于存在于抗原表面上的表位,高分子量荚膜多糖能够诱导某些抗体免疫反应。优选设想高分子量荚膜多糖的分离和纯化用于本发明的缀合物、组合物和方法。

[0073] 在一些实施方案中,缀合前纯化的多糖的分子量介于5kDa与4,000kDa之间。在其它此类实施方案中,多糖的分子量介于10kDa与4,000kDa之间、介于50kDa与4,000kDa之间、介于50kDa与3,000kDa之间、介于50kDa与2,000kDa之间、介于50kDa与1,500kDa之间、介于50kDa与1,000kDa之间、介于50kDa与750kDa之间、介于50kDa与500kDa之间、介于100kDa与4,000kDa之间、介于100kDa与3,000kDa之间、介于100kDa与2,000kDa之间、介于100kDa与1,500kDa之间、介于100kDa与1,000kDa之间、介于100kDa与750kDa之间、介于100kDa与500kDa之间、介于100与400kDa之间、介于200kDa与4,000kDa之间、介于200kDa与3,000kDa之间、介于200kDa与2,000kDa之间、介于200kDa与1,500kDa之间、介于200kDa与1,000kDa之间。在一个实施方案中,荚膜多糖的分子量介于200kDa与500kDa之间。在另一个实施方案中,荚膜多糖的分子量介于100kDa与500kDa之间。

[0074] 在又一实施方案中,荚膜多糖的分子量介于5kDa与100kDa之间、7kDa与100kDa之间、10kDa与100kDa之间、20kDa与100kDa之间、30kDa与100kDa之间、40kDa与100kDa之间、50kDa与100kDa之间、60kDa与100kDa之间、70kDa与100kDa之间、80kDa与100kDa之间、90kDa与100kDa之间、5kDa与90KDa之间、5kDa与80kDa之间、5kDa与70kDa之间、5kDa与60kDa之间、5kDa与50kDa之间、5kDa与40kDa之间、5kDa与30kDa之间、5kDa与20kDa之间或5kDa与10kDa之间。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的一个实施方案。

[0075] 在正常的纯化过程中,多糖的尺寸会稍微减小。另外,可以在缀合前对多糖进行分级技术(sizing techniques)。可采用机械或化学分级。

[0076] 例如,可对血清型15B的糖进行机械分级(参见例如WO2015/110942)。可对血清型15A的糖进行机械分级(参见例如WO2019/139692,实施例15-16)。可对血清型15C的糖进行机械分级(参见例如WO2019/139692,实施例18-19)。

[0077] 还可对血清型15A的糖进行化学分级。还可对血清型15C的糖进行化学分级。化学水解可能使用乙酸来进行。优选不对血清型15B的糖进行化学分级,以保持O-乙酰基含量接近天然荚膜多糖中的含量。

[0078] 机械分级可能使用高压均化剪切来进行。上述分子量范围是指缀合前(例如活化

前)的纯化多糖。

[0079] 在一个优选实施方案中,纯化的多糖是来自肺炎链球菌的血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、9N、10A、11A、12F、14、15A、15B、15C、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F或33F的荚膜多糖,其中荚膜多糖具有落入上述分子量范围之一的分子量。

[0080] 在另一个优选实施方案中,纯化的多糖是来自肺炎链球菌的血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、9N、10A、11A、12F、14、15A、15B、15C、17F、18C、19A、19F、20、22F、23B、23F、24F、33F或35B的荚膜多糖,其中荚膜多糖具有落入上述分子量范围之一的分子量。

[0081] 如本文中所用,术语多糖或载体蛋白-多糖缀合物的"分子量"是指重均分子量(Mw),其可通过尺寸排阻色谱法(SEC)结合多角度激光散射检测器(MALLS)来测量。

[0082] 在一些实施方案中,本发明的血清型9V、18C、11A、15B、22F和/或33F的肺炎球菌糖被O-乙酰化。在一些实施方案中,本发明的血清型9V、11A、15B、22F和/或33F的肺炎球菌糖被O-乙酰化。在一个优选实施方案中,本发明的血清型18C的肺炎球菌糖被去O-乙酰化。例如,血清型18C的糖可通过酸处理去O-乙酰化(参见例如WO2006/110381,第37页第1-4行)。

[0083] 多糖的O-乙酰化程度可通过本领域已知的任何方法,例如通过质子NMR(参见例如Lemercinier等人(1996)Carbohydrate Research296:83-96,Jones等人(2002)J.Pharmaceutical and Biomedical Analysis 30:1233-1247,WO 2005/033148和WO 00/56357)来确定。另一种常用方法描述于Hestrin(1949)J.Biol.Chem.180:249-261中。优选地,O-乙酰基的存在通过离子-HPLC分析来确定。

[0084] 化学活化本文所述的纯化的多糖以使糖能够与载体蛋白反应。通过分开的方法制备这些肺炎球菌缀合物,并将其配制成如下所述的单一剂量制剂。

[0085] 1.2本发明的糖缀合物

[0086] 化学活化纯化的糖以使糖能够直接或通过接头与载体蛋白反应(即活化的糖)。一旦被活化,每种荚膜糖分别与载体蛋白缀合形成糖缀合物。在一个实施方案中,每种荚膜糖与相同的载体蛋白缀合。糖的化学活化和随后与载体蛋白的缀合可通过本文公开的活化和缀合方法来实现。

[0087] 如上文所公开的,制备来自肺炎链球菌的荚膜多糖。

[0088] 在一个实施方案中,用1-氰基-4-二甲基氨基吡啶四氟硼酸盐(CDAP)活化多糖以形成氰酸酯。然后将活化的多糖直接或通过间隔子(接头)基团偶联到载体蛋白(优选为CRM_{197})上的氨基上。例如,间隔子可以是胱胺或半胱胺,以产生硫醇化的多糖,所述硫醇化的多糖可通过与马来酰亚胺活化的载体蛋白(例如使用N-[γ-马来酰亚胺基丁酰基氧基]琥珀酰亚胺酯(GMBS))或卤代乙酰基化的载体蛋白(例如使用碘乙酰亚胺、N-琥珀酰亚胺溴乙酸酯(SBA;SIB)、N-琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(SlAB)、磺基琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(磺基-SIAB)、碘乙酸N-琥珀酰亚胺酯(SIA)或3-[溴乙酰胺基]丙酸琥珀酰亚胺酯(SBAP))反应后获得的硫醚键联偶联到载体。优选地,氰酸酯(任选通过CDAP化学制备的)与己二胺或己二酸二酰肼(ADH)偶联,并且使用碳二亚胺(例如EDAC或EDC)化学通过蛋白质载体上的羧基将氨基衍生的糖与载体蛋白(例如CRM_{197})缀合。此类缀合物描述于例如WO 93/15760、WO 95/08348和WO 96/129094中。

[0089] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、9N、10A、11A、12F、14、15B、15C、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F和/或33F的

糖缀合物。在本发明的一个实施方案中，使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。在本发明的一个实施方案中，使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。在本发明的一个实施方案中，使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。在本发明的一个实施方案中，使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。在本发明的一个实施方案中，使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0090] 其它合适的缀合技术使用碳二亚胺、酰肼、活性酯、降莰烷、对硝基苯甲酸、N-羟基琥珀酰亚胺、S--NHS、EDC、TSTU。在国际专利申请公开第WO 98/42721号中描述了许多技术。缀合可涉及羰基接头，其可通过糖的游离羟基与CDI反应(参见Bethell等人(1979)1.Biol.Chern.254:2572-2574;Hearn等人(1981)J.Chromatogr.218:509-518)，随后与蛋白质反应以形成氨基甲酸酯键联来形成。这可包括将异头端还原成伯羟基，任选保护伯羟基/使伯羟基去保护，将伯羟基与CDI反应以形成CDI氨基甲酸酯中间体，以及将CDI氨基甲酸酯中间体与蛋白质上的氨基偶联。

[0091] 在一个优选实施方案中，至少一种来自肺炎链球菌的血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、9N、10A、11A、12F、14、15A、15B、15C、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F和33F的荚膜多糖通过还原性胺化与载体蛋白偶联(诸如美国专利申请公布第2006/0228380号、第2007/184072号、第2007/0231340号和第2007/0184071号、第WO 2006/110381号、第WO 2008/079653号和第WO 2008/143709号中描述的)。

[0092] 在另一个优选实施方案中，至少一种来自肺炎链球菌的血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、9N、10A、11A、12F、14、15A、15B、15C、17F、18C、19A、19F、20、22F、23B、23F、24F、33F和35B的荚膜多糖通过还原性胺化与载体蛋白偶联。

[0093] 在本发明的一个优选实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。在本发明的一个优选实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物。在本发明的一个优选实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物。在本发明的一个优选实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物。在本发明的一个优选实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型6A的糖缀合物。在本发明的一个优选实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型19A的糖缀合物。在本发明的一个优选实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型3的糖缀合物。在本发明的一个优选实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物。在本发明的一个优选实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型3、6A和19A的糖缀合物。

[0094] 在本发明的一个实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。在本发明的一个实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型1、4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。在本发明的一个优选实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。在本发明的一个实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。在本发明的一个实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型1、4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。在本发明的一个实施方案中，通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。在本发明的一个优选实施方

案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0095] 在另一个优选实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F和23F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0096] 在另一个优选实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F和23F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0097] 在另一个优选实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F和23F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0098] 在另一个优选实施方案中，肺炎链球菌血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0099] 在另一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0100] 在另一个优选实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F和23F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0101] 在另一个优选实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F和23F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0102] 在另一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0103] 在另一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F和33F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0104] 在另一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、9N、10A、11A、12F、14、15A、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F和33F的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0105] 在另一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、9N、10A、11A、12F、14、15A、15B、15C、17F、18C、19A、19F、20、22F、23B、23F、24F、33F和35B的糖缀合物全部通过还原胺化来制备。

[0106] 还原性胺化包括两个步骤，(1)氧化多糖，(2)还原活化的多糖和载体蛋白以形成缀合物。在氧化之前，任选地水解多糖。可采用机械或化学水解。化学水解可能使用乙酸来进行。

[0107] 氧化步骤可涉及与高碘酸盐的反应。出于本发明的目的，术语“高碘酸盐”包括高碘酸盐和高碘酸；该术语还包括偏高碘酸根(IO_4^-)和正高碘酸根(IO_6^{5-})，并包括各种高碘酸盐(例如，高碘酸钠和高碘酸钾)。在一个实施方案中，在偏高碘酸盐存在的情况下，优选在高碘酸钠($NaIO_4$)存在的情况下，氧化荚膜多糖。在另一个实施方案中，在正过碘酸存在的情况下，优选在高碘酸存在的情况下氧化荚膜多糖。

[0108] 在一个实施方案中，氧化剂是稳定的硝酰基或氮氧化物自由基化合物，诸如哌啶-N-氧基或吡咯烷-N-氧基化合物，在氧化剂存在的情况下选择性氧化伯羟基(如WO 2014/097099中所述)。在所述反应中，在催化循环中，实际的氧化剂是N-氧代铵盐。一方面，所述稳定硝酰基或氮氧化物自由基化合物是哌啶-N-氧基或吡咯烷-N-氧基化合物。一方面，所

述稳定的硝酰基或氮氧化物自由基化合物带有TEMPO(2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基)或PROXYL(2,2,5,5-四甲基-1-吡咯烷基氧基)部分。一方面,所述稳定的硝酰基自由基化合物是TEMPO或其衍生物。一方面,所述氧化剂是带有N-卤素部分的分子。一方面,所述氧化剂是N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺、N-碘代琥珀酰亚胺、二氯异氰尿酸、1,3,5-三氯-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮、二溴异氰尿酸、1,3,5-三溴-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮、二碘异氰尿酸或1,3,5-三碘-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮。一方面,所述氧化剂是带有N-卤素部分的分子。一方面,所述氧化剂选自N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺、N-碘代琥珀酰亚胺、二氯异氰尿酸、1,3,5-三氯-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮、二溴异氰尿酸、1,3,5-三溴-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮、二碘异氰尿酸和1,3,5-三碘-1,3,5-三-2,4,6-三酮。优选地,所述氧化剂是N-氯代琥珀酰亚胺。

[0109] 在一个优选实施方案中,通过还原性胺化使来自血清型12F肺炎链球菌的荚膜多糖与载体蛋白缀合,其中氧化剂是2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基(TEMPO)自由基,并且N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)作为共氧化剂(如WO 2014/097099中所述)。因此,一方面,肺炎链球菌血清型12F的糖缀合物可通过包括以下步骤的方法获得:a)使12F糖与2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基(TEMPO)和N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)在水性溶剂中反应以产生活化的糖;以及b)使活化的糖与包含一个或多个胺基的载体蛋白反应(所述方法此后称为“TEMPO/NCS-还原胺化”)。

[0110] 任选地,通过添加猝灭剂来猝灭氧化反应。猝灭剂可选自邻二醇、1,2-氨基醇、氨基酸、谷胱甘肽、亚硫酸盐、硫酸氢盐、连二亚硫酸盐、偏亚硫酸氢盐、硫代硫酸盐、亚磷酸盐、次磷酸盐或亚磷酸(诸如甘油、乙二醇、丙-1,2-二醇、丁-1,2-二醇或丁-2,3-二醇、抗坏血酸)。

[0111] 在多糖的氧化步骤之后,多糖被称为是活化的,在下文中称为“活化的多糖”。活化的多糖和载体蛋白可以单独(离散冷冻干燥)或一起(共冻干)冻干。在一个实施方案中,将活化的多糖和载体蛋白共冻干。在另一个实施方案中,将活化的多糖和载体蛋白单独冻干。

[0112] 在一个实施方案中,在非还原糖存在的情况下进行冷冻干燥,可能的非还原糖包括蔗糖、海藻糖、棉子糖、水苏糖、松三糖、葡聚糖、甘露醇、乳糖醇和palatinit。

[0113] 缀合过程的第二步骤是使用还原剂还原活化的多糖和载体蛋白以形成缀合物(所谓的还原胺化)。合适的还原剂包括氰基硼氢化物(诸如在布朗斯特酸或路易斯酸存在的情况下的氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或者硼氢化钠或硼氢化锌)、胺硼烷诸如吡啶硼烷、2-甲基吡啶硼烷、2,6-二硼烷-甲醇、二甲基胺-硼烷、t-BuMe^{i}PrN-BH_3、苄胺-BH_3或5-乙基-2-甲基吡啶硼烷(PEMB)或硼氢化物交换树脂。在一个实施方案中,还原剂是氰基硼氢化钠。

[0114] 在一个实施方案中,在水性溶剂(例如,选自PBS、MES、HEPES、Bis-tris、ADA、PIPES、MOPSO、BES、MOPS、DIPSO、MOBS、HEPPSO、POPSO、TEA、EPPS、Bicine或HEPB,pH介于6.0与8.5之间、7.0与8.0之间或7.0与7.5之间)中进行还原反应,在另一个实施方案中,在非质子溶剂中进行反应。在一个实施方案中,在DMSO(二甲基亚砜)或DMF(二甲基甲酰胺)溶剂中进行还原反应。DMSO或DMF溶剂可用于复原已被冻干的活化的多糖和载体蛋白。

[0115] 在还原反应结束时,可能有未反应的醛基保留在缀合物中,这些可以用合适的封端剂来进行封端。在一个实施方案中,该封端剂是硼氢化钠($NaBH_4$)。在缀合(还原反应和任

选的封端)之后,可以通过技术人员已知的各种技术纯化(对于多糖-蛋白质缀合物的量进行富集)糖缀合物。这些技术包括透析、浓缩/渗滤操作、切向流过滤沉淀/洗脱、柱色谱(DEAE或疏水作用色谱)和深度过滤。在一个实施方案中,通过渗滤或离子交换色谱或尺寸排阻色谱纯化糖缀合物。

[0116] 在一个实施方案中,将糖缀合物无菌过滤。

[0117] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物,并且通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型6A的糖缀合物。

[0118] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物,并且通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型19A的糖缀合物。

[0119] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物,并且通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物。

[0120] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物,并且通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型3、6A和19A的糖缀合物。

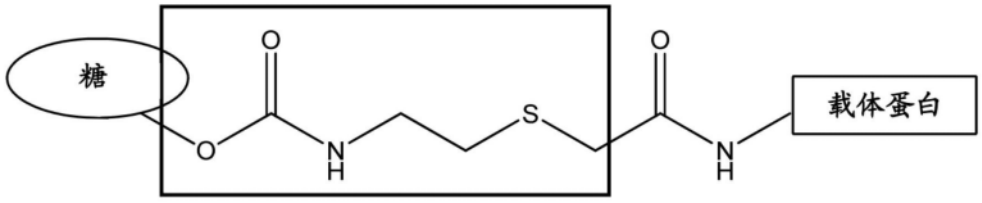
[0121] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F、22F和23F的糖缀合物,并且通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型6A的糖缀合物。

[0122] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F、22F和23F的糖缀合物,并且通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型19A的糖缀合物。

[0123] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F、22F和23F的糖缀合物,并且通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物。

[0124] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、8、9V、14、18C、19F、22F和23F的糖缀合物,并且通过还原胺化制备肺炎链球菌血清型3、6A和19A的糖缀合物。

[0125] 在一个实施方案中,使用eTEC缀合(诸如WO 2014/027302中描述的)制备本发明的糖缀合物。所述糖缀合物包含通过一个或多个eTEC间隔子与载体蛋白共价缀合的糖,其中糖通过氨基甲酸酯键联与eTEC间隔子共价缀合,并且其中载体蛋白通过酰胺键联与eTEC间隔子共价缀合。本发明的eTEC连接的糖缀合物可由通式(I)表示:

[0126] 

(I),

[0127] 其中构成eTEC间隔子的原子包含在中心框中。

[0128] eTEC间隔子包括七个线性原子(即-C(O)NH(CH$_2$)$_2$SCH$_2$C(O)-),并在糖与载体蛋白之间提供稳定的硫醚和酰胺键。eTEC连接的糖缀合物的合成涉及糖的活化羟基与硫代烷基胺试剂(例如,胱胺或半胱胺或其盐)的氨基反应,形成与糖的氨基甲酸酯键联以提供硫醇化的糖。一个或多个游离巯基的产生是通过与还原剂反应以提供活化的硫醇化糖来完成的。活化的硫醇化糖的游离巯基与在含胺残基上具有一个或多个α-卤代乙酰胺基团的活化载体蛋白的反应产生硫醚键以形成缀合物,其中载体蛋白通过酰胺键附接至eTEC间隔子。

[0129] 在本发明的所述糖缀合物中,糖可以是多糖或寡糖。载体蛋白可选自本文所述或本领域技术人员已知的任何合适的载体。在常见的实施方案中,糖是多糖。在一些此类实施方案中,载体蛋白是CRM$_{197}$。在一些此类实施方案中,eTEC连接的糖缀合物包含肺炎链球菌血清型33F荚膜多糖。

[0130] 在特别优选的实施方案中,eTEC连接的糖缀合物包含肺炎球菌血清型33F(Pn33F)荚膜多糖,其通过eTEC间隔子与CRM$_{197}$共价缀合(血清型33F eTEC连接的糖缀合物)。

[0131] 在一些实施方案中,来自本发明肺炎链球菌血清型1、7F、9V和/或18C的糖缀合物被O-乙酰化。在一些实施方案中,肺炎链球菌血清型1、7F和9V的糖缀合物被O-乙酰化,肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物被去O-乙酰化。

[0132] 在一些实施方案中,本发明的糖缀合物包含分子量介于5kDa与2,000kDa之间的糖。在其它此类实施方案中,糖的分子量介于50kDa与1,000kDa之间。在其它此类实施方案中,糖的分子量介于70kDa与900kDa之间。在其它此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与800kDa之间。在其它此类实施方案中,糖的分子量介于200kDa与600kDa之间。在其它此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与500kDa之间。在其它此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与400kDa之间。在其它此类实施方案中,糖的分子量介于150kDa与300kDa之间。在又一实施方案中,糖的分子量介于5kDa与100kDa之间、10kDa与100kDa之间、20kDa与100kDa之间、30kDa与100kDa之间、40kDa与100kDa之间、50kDa与100kDa之间、60kDa与100kDa之间、70kDa与100kDa之间、80kDa与100kDa之间、90kDa与100kDa之间、5kDa与90KDa之间、5kDa与80kDa之间、5kDa与70kDa之间、5kDa与60kDa之间、5kDa与50kDa之间、5kDa与40kDa之间、5kDa与30kDa之间、5kDa与20kDa之间或5kDa与10kDa之间。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。在一些此类实施方案中,使用还原胺化制备糖缀合物。

[0133] 在一些实施方案中,本发明的糖缀合物的分子量介于100kDa与15,000kDa之间。在一些实施方案中,本发明的糖缀合物的分子量介于500kDa与10,000kDa之间。在一些实施方案中,本发明的糖缀合物的分子量介于2,000kDa与10,000kDa之间。在一些实施方案中,本发明的糖缀合物的分子量介于3,000kDa与8,000kDa之间。在一些实施方案中,本发明的糖缀合物的分子量介于3,000kDa与5,000kDa之间。在其它实施方案中,糖缀合物的分子量介于500kDa与10,000kDa之间。在其它实施方案中,糖缀合物的分子量介于1,000kDa与8,000kDa之间。在又一其它实施方案中,糖缀合物的分子量介于2,000kDa与8,000kDa之间或介于3,000kDa与7,000kDa之间。

[0134] 通过SEC-MALLS测量糖缀合物的分子量。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。

[0135] 表征本发明的糖缀合物的另一种方式是通过载体蛋白(例如CRM$_{197}$)中与糖缀合的赖氨酸残基的数量,其可以表征为一系列缀合的赖氨酸(缀合程度)。由于与多糖的共价键

联,载体蛋白的赖氨酸修饰的证据可通过使用本领域技术人员已知的常规方法进行氨基酸分析来获得。与用于产生缀合物材料的载体蛋白原料相比,缀合导致回收的赖氨酸残基数量减少。在一个优选实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度介于2与15之间。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度介于2与13之间。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度介于2与10之间。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度介于2与8之间。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度介于2与6之间。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度介于3与10之间。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度介于3与6之间。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度介于5与10之间。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度介于8与12之间。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度约为2。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度约为3。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度约为4。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度约为5。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度约为6。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度约为8。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度约为10。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度约为12。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度约为15。在一个优选实施方案中,本发明的糖缀合物的缀合程度介于4与7之间。在一些此类实施方案中,载体蛋白是CRM_{197}。

[0136] 本发明的糖缀合物的特征也可在于糖与载体蛋白的比率(重量/重量)。在一些实施方案中,糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5与3之间。在一些实施方案中,糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为0.8。在一些实施方案中,糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为0.9。在一些实施方案中,糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.0。在一些实施方案中,糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.2。在一些实施方案中,糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.5。在一些实施方案中,糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.8。在一些实施方案中,糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为2.0。在一些实施方案中,糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为2.5。在一些实施方案中,糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为3.0。在其它实施方案中,糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5与2.0之间。在其它实施方案中,糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5与1.5之间。在又一实施方案中,糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.8与1.2之间。在一个优选实施方案中,缀合物中荚膜多糖与载体蛋白的比率介于0.9与1.1之间。在一些此类实施方案中,载体蛋白是CRM_{197}。

[0137] 本发明的糖缀合物和免疫原性组合物可含有未与载体蛋白共价缀合但仍存在于糖缀合物组合物中的游离糖。游离糖可以与糖缀合物非共价缔合(即非共价结合、吸附或包封在糖缀合物中或与糖缀合物非共价结合)。

[0138] 在一个优选实施方案中,与多糖总量相比,糖缀合物包含少于约50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或15%的游离多糖。在一个优选实施方案中,与多糖总量相比,糖缀合物包含少于约25%的游离多糖。在一个优选实施方案中,与多糖总量相比,糖缀合物包含少于约20%的游离多糖。在一个优选实施方案中,与多糖总量相比,糖缀合物包含少于约15%的游离多糖。

[0139] 糖缀合物的特征也可在于它们的分子尺寸分布(K_d)。尺寸排阻色谱介质(CL-4B)可用于测定缀合物的相对分子尺寸分布。在重力进料柱中使用尺寸排阻色谱法(SEC)来描

绘缀合物的分子尺寸分布。从介质孔隙中排出的大分子比小分子洗脱得更快。级分收集器用于收集柱洗脱物。通过糖测定对级分进行比色测试。为了测定K_d，校准柱以确定分子被完全排除的分数(V_0)，(K_d＝0)，以及代表最大保留的分数(V_i)，(K_d＝1)。达到指定样品属性时的分数(V_e)与K_d相关，表达式为K_d＝(V_e-V_0)/(V_i-V_0)。

[0140] 在一个优选实施方案中，至少30％的糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中，至少40％的糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中，至少45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％或85％的糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中，至少60％的糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中，50％至80％的糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中，65％至80％的糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。

[0141] 糖链至载体蛋白上的赖氨酸的附接频率是表征本发明糖缀合物的另一个参数。例如，在一些实施方案中，对于多糖的每4个糖重复单元，载体蛋白与多糖之间存在至少一个共价键联。在另一个实施方案中，载体蛋白与多糖之间的共价键联在多糖的每10个糖重复单元中至少出现一次。在另一个实施方案中，载体蛋白与多糖之间的共价键联在多糖的每15个糖重复单元中至少出现一次。在另外一个实施方案中，载体蛋白与多糖之间的共价键联在多糖的每25个糖重复单元中至少出现一次。

[0142] 在常见的实施方案中，载体蛋白是CRM_{197}，并且CRM_{197}与多糖之间通过eTEC间隔子的共价键联在多糖的每4个、10个、15个或25个糖重复单元中至少出现一次。

[0143] 在其它实施方案中，对于每5至10个糖重复单元，缀合物包含载体蛋白与糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每2至7个糖重复单元，缀合物包含载体蛋白与糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每7至12个糖重复单元，缀合物包含载体蛋白与糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每10至15个糖重复单元，缀合物包含载体蛋白与糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每4至8个糖重复单元，缀合物包含载体蛋白与糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每10至20个糖重复单元，缀合物包含载体蛋白与糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每2至25个糖重复单元，缀合物包含载体蛋白与糖之间的至少一个共价键联。在常见的实施方案中，载体蛋白是CRM_{197}。

[0144] 在另一个实施方案中，对于多糖的每2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个糖重复单元，出现载体蛋白与糖之间的至少一个键联。在一个实施方案中，载体蛋白是CRM_{197}。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。

[0145] 1.4本发明的载体蛋白

[0146] 本发明的糖缀合物的一种组分是与糖缀合的载体蛋白。术语“蛋白质载体”或“载体蛋白”或“载体”在本文中可以互换使用。载体蛋白应适于标准缀合程序。

[0147] 在一个优选实施方案中，糖缀合物的载体蛋白选自由以下组成的组：DT(白喉毒素)、TT(破伤风类毒素)或TT的片段C、CRM_{197}(白喉毒素的无毒但抗原性相同的变体)、白喉毒素突变体CRM_{197}的A链(CN103495161)、其它DT突变体(诸如CRM176、CRM228、CRM45(Uchida等人(1973)J.Biol.Chem.218:3838-3844)、CRM9、CRM102、CRM103或CRM107；以及由

Nicholls和Youle在Genetically Engineered Toxins,Ed:Frankel,Maecel Dekker Inc.(1992)中描述的其它突变;Glu-148的缺失或至Asp、Gln或Ser的突变和/或Ala 158的缺失或至Gly的突变以及美国专利第4,709,017号和第4,950,740号中公开的其它突变;Lys 516、Lys 526、Phe 530和/或Lys 534中至少一个或多个残基的突变以及美国专利第5,917,017号和第6,455,673号中公开的其它突变;或美国专利第5,843,711中公开的片段、肺炎球菌溶血素(pneumococcal pneumolysin)(ply)(Kuo等人(1995)Infect lmmun 63:2706-2713),包括以某种方式脱毒的ply,例如dPLY-GMBS(WO 2004/081515和WO 2006/032499)或dPLY-甲醛、PhtX(包括PhtA、PhtB、PhtD、PhtE(PhtA、PhtB、PhtD或PhtE的序列公开于WO 00/37105和WO 00/39299中)和Pht蛋白的融合物例如PhtDE融合物、PhtBE融合物、Pht A-E(WO 01/98334、WO 03/054007、WO 2009/000826))、OMPC(脑膜炎球菌外膜蛋白-通常提取自脑膜炎奈瑟球菌(Neisseria meningitidis)血清群B(EP0372501)、PorB(来自脑膜炎奈瑟球菌)、PD(流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)蛋白D;参见例如EP0594610 B)或其免疫功能等同物、合成肽(EP0378881、EP0427347)、热休克蛋白(WO 93/17712、WO 94/03208)、百日咳蛋白(WO 98/58668、EP0471177)、细胞因子、淋巴因子、生长因子或激素(WO 91/01146)、包含来自各种病原体衍生抗原的多个人CD4+T细胞表位的人工蛋白(Falugi等人(2001)Eur J Immunol 31:3816-3824)诸如N19蛋白(Baraldoi等人(2004)infected lmmun 72:4884-4887)、肺炎球菌表面蛋白PspA(WO 02/091998)、铁摄取蛋白(WO 01/72337)、艰难梭菌(Clostridium difficile)的毒素A或B(WO 00/61761)、转铁蛋白结合蛋白、肺炎球菌粘附蛋白(PsaA)、重组绿脓杆菌(Pseudomonas aeruginosa)外毒素A(特别是其无毒突变体(诸如在谷氨酸553处具有取代的外毒素A(Douglas等人(1987)J.Bacteriol.169(11):4967-4971))。其它蛋白质,诸如卵清蛋白、匙孔血蓝蛋白(KLH)、牛血清白蛋白(BSA)或结核菌素的纯化的蛋白质衍生物(PPD)也可用作载体蛋白。其它合适的载体蛋白包括灭活的细菌毒素,诸如霍乱类毒素(例如,如WO 2004/083251中所述)、大肠杆菌(Escherichia coli)LT、大肠杆菌ST和来自铜绿假单胞菌的外毒素A。另一种合适的载体蛋白是来自链球菌的C5a肽酶(SCP)。

[0148] 在一个优选实施方案中,糖缀合物的载体蛋白独立地选自TT、DT、DT突变体(诸如CRM_{197})、流感嗜血杆菌蛋白D、PhtX、PhtD、PhtDE融合物(特别是WO 01/98334和WO 03/054007中描述的那些)、脱毒的肺炎链球菌溶血素、PorB、N19蛋白、PspA、OMPC、艰难梭菌的毒素A或B和PsaA。

[0149] 在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的载体蛋白是DT(白喉类毒素)。在另一个实施方案中,本发明的糖缀合物的载体蛋白是TT(破伤风类毒素)。在另一个实施方案中,本发明的糖缀合物的载体蛋白是来自链球菌的C5a肽酶(SCP)。在一个实施方案中,本发明的糖缀合物的载体蛋白是无酶促活性的链球菌C5a肽酶(SCP)。

[0150] 在另一个实施方案中,本发明的糖缀合物的载体蛋白是PD(流感嗜血杆菌蛋白D;参见例如EP0594610 B)。

[0151] CRM_{197}蛋白是白喉毒素的无毒形式,但在免疫学上与白喉毒素无法区分。CRM_{197}由被通过产毒棒状杆菌噬菌体β的亚硝基胍诱变产生的非产毒噬菌体$\beta197^{tox-}$感染的白喉棒状杆菌(Corynebacterium diphtheriae)产生(Uchida等人(1971)Nature New Biology 233:8-11)。CRM_{197}蛋白与白喉毒素具有相同的分子量,但在结构基因中与其相异于单个碱

基的改变(鸟嘌呤变为腺嘌呤)。这种单个碱基的改变导致成熟蛋白质中的氨基酸取代(谷氨酸取代甘氨酸),并消除白喉毒素的毒性。CRM_{197}蛋白是安全有效的T细胞依赖性糖载体。关于CRM_{197}及其产生的更多细节可见于例如美国专利第5,614,382号。在一个实施方案中,本发明的荚膜糖与CRM_{197}蛋白或CRM_{197}的A链缀合(参见CN103495161)。在一个实施方案中,本发明的荚膜糖与通过基因重组大肠杆菌表达获得的CRM_{197}的A链缀合(参见CN103495161)。在一个优选实施方案中,本发明的荚膜糖与CRM_{197}缀合。在一个实施方案中,本发明的荚膜糖都与CRM_{197}缀合。

[0152] 因此,在常见的实施方案中,本发明的糖缀合物包含CRM_{197}作为载体蛋白,其中荚膜多糖共价连接至CRM_{197}。

[0153] 1.5本发明的血清型15B糖缀合物

[0154] 在一个实施方案中,本发明的15B糖缀合物是如本节中所定义的。

[0155] 如上文所公开的那样(也参见WO2015/110942)制备肺炎链球菌血清型15B的荚膜多糖。

[0156] 在一个实施方案中,用1-氰基-4-二甲基氨基吡啶四氟硼酸盐(CDAP)活化多糖以形成氰酸酯。然后将活化的多糖直接或通过间隔子(接头)基团偶联到载体蛋白(优选为CRM_{197})上的氨基上。例如,间隔子可以是胱胺或半胱胺,以产生硫醇化的多糖,所述硫醇化的多糖可通过与马来酰亚胺活化的载体蛋白(例如使用N-[γ-马来酰亚胺基丁酰基氧基]琥珀酰亚胺酯(GMBS))或卤代乙酰基化的载体蛋白(例如使用碘乙酰亚胺、N-琥珀酰亚胺溴乙酸酯(SBA;SIB)、N-琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(SlAB)、磺基琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(磺基-SIAB)、碘乙酸N-琥珀酰亚胺酯(SIA)或3-[溴乙酰胺基]丙酸琥珀酰亚胺酯(SBAP))反应后获得的硫醚键联偶联到载体。优选地,氰酸酯(任选通过CDAP化学制备的)与己二胺或己二酸二酰肼(ADH)偶联,并且使用碳二亚胺(例如EDAC或EDC)化学通过蛋白质载体上的羧基将氨基衍生的糖与载体蛋白(例如CRM_{197})缀合。此类缀合物描述于例如WO 93/15760、WO 95/08348和WO 96/129094中。

[0157] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物。

[0158] 其它合适的缀合技术使用碳二亚胺、酰肼、活性酯、降莰烷、对硝基苯甲酸、N-羟基琥珀酰亚胺、S--NHS、EDC、TSTU。在国际专利申请公开第WO 98/42721号中描述了许多技术。缀合可涉及羰基接头,其可通过糖的游离羟基与CDI反应(参见Bethell等人(1979)1.Biol.Chern.254:2572-2574;Hearn等人(1981)J.Chromatogr.218:509-518),随后与蛋白质反应以形成氨基甲酸酯键联来形成。这可包括将异头端还原成伯羟基,任选保护伯羟基/使伯羟基去保护,将伯羟基与CDI反应以形成CDI氨基甲酸酯中间体,以及将CDI氨基甲酸酯中间体与蛋白质上的氨基偶联。

[0159] 在一个优选实施方案中,肺炎链球菌血清型15B的荚膜多糖通过还原胺化与载体蛋白缀合(诸如美国专利申请公布第2006/0228380号、第2007/184072号、第2007/0231340号和第2007/0184071号、WO 2006/110381、WO 2008/079653、WO 2008/143709、WO2015/110942和WO2019/139692中所描述的)。因此,在一个优选实施方案中,通过还原胺化来制备本发明的血清型15B糖缀合物。

[0160] 还原性胺化包括如上公开的两个步骤。

[0161] 在一些实施方案中，来自本发明肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物包含分子量介于5kDa与2,000kDa之间的糖。在其它此类实施方案中，糖的分子量介于20kDa与800kDa之间。在另外的此类实施方案中，糖的分子量介于100kDa与1000kDa之间。在另外的此类实施方案中，糖的分子量介于100kDa与800kDa之间。在另外的此类实施方案中，糖的分子量介于100kDa与500kDa之间。在另外的此类实施方案中，糖的分子量介于100kDa与400kDa之间。在另外的此类实施方案中，糖的分子量介于100kDa与300kDa之间。在一个优选实施方案中，糖的分子量介于100kDa与350kDa之间。在另一个优选实施方案中，糖的分子量介于100kDa与300kDa之间。在更优选实施方案中，糖的分子量介于150kDa与300kDa之间。

[0162] 在另外的实施方案中，糖的分子量介于5kDa与100kDa之间、10kDa与100kDa之间、20kDa与100kDa之间、50kDa与100kDa之间或90kDa与100kDa之间。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。在一些此类实施方案中，使用还原胺化制备糖缀合物。

[0163] 在一些实施方案中，来自本发明肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的分子量介于100kDa与20,000kDa之间。在其它此类实施方案中，来自本发明肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的分子量介于200kDa与10,000kDa之间。在其它此类实施方案中，来自本发明肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的分子量介于2000kDa与5,000kDa之间。在另外的实施方案中，来自本发明肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的分子量介于1000kDa与5,000kDa之间。在另外的实施方案中，来自本发明肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的分子量介于1500kDa与4,500kDa之间。在另外的实施方案中，来自本发明肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的分子量介于2000kDa与4,500kDa之间。在另外的实施方案中，来自本发明肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的分子量介于500kDa与2,000kDa之间。

[0164] 通过SEC-MALLS测量糖缀合物的分子量。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。

[0165] 表征本发明的糖缀合物的另一种方式是通过载体蛋白(例如CRM_{197})中与糖缀合的赖氨酸残基的数量，其可以表征为一系列缀合的赖氨酸(缀合程度)。由于与多糖的共价键联，载体蛋白的赖氨酸修饰的证据可通过使用本领域技术人员已知的常规方法进行氨基酸分析来获得。与用于产生缀合物材料的载体蛋白原料相比，缀合导致回收的赖氨酸残基数量减少。在一个优选实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于2与15之间。在一个实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于2与13之间。在一个实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于2与10之间。在一个实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于2与8之间。在一个实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于2与6之间。在一个实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于3与10之间。在一个实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于3与6之间。在一个实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于5与10之间。在一个实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于8与12之间。在一个优选实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于2与8之间。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为2。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为3。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为4。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为5。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为6。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为8。在一个实施方案

中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为10。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为12。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为15。在一个优选实施方案中，本发明的15B糖缀合物的缀合程度介于4与7之间。在一些此类实施方案中，载体蛋白是CRM_{197}。

[0166] 本发明的糖缀合物的特征也可在于糖与载体蛋白的比率(重量/重量)。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5和3之间。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.4和2之间。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为0.8。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为0.9。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.0。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.2。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.5。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.8。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为2.0。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为2.5。在一些实施方案中，15B糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为3.0。在其它实施方案中，糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5与2.0之间。在其它实施方案中，糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5与1.5之间。在又一实施方案中，糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.8与1.2之间。在一个优选实施方案中，缀合物中荚膜多糖与载体蛋白的比率介于0.9与1.1之间。在一些此类实施方案中，载体蛋白是CRM_{197}。

[0167] 糖链与载体蛋白上的赖氨酸的附接频率是表征本发明肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的另一个参数。例如，在一些实施方案中，对于15B糖的每4个糖重复单元，出现至少一个载体蛋白与15B糖之间共价键联。在另一个实施方案中，载体蛋白与15B糖之间的共价键联在15B糖的每10个糖重复单元中至少出现一次。在另一个实施方案中，载体蛋白与15B糖之间的共价键联在15B糖的每15个糖重复单元中至少出现一次。在另外的实施方案中，载体蛋白与15B糖之间的共价键联在15B糖的每25个糖重复单元中至少出现一次。

[0168] 在其它实施方案中，对于每5至10个糖重复单元，15B糖缀合物包含载体蛋白与15B糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每2至7个糖重复单元，15B糖缀合物包含载体蛋白与15B糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每7至12个糖重复单元，15B糖缀合物包含载体蛋白与15B糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每10至15个糖重复单元，15B糖缀合物包含载体蛋白与15B糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每4至8个糖重复单元，15B糖缀合物包含至少一个载体蛋白与糖15B糖之间的共价键联。在其它实施方案中，对于每10至20个糖重复单元，15B糖缀合物包含载体蛋白与15B糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每2至25个糖重复单元，15B糖缀合物包含载体蛋白与15B糖之间的至少一个共价键联。在常见的实施方案中，载体蛋白是CRM_{197}。

[0169] 在另一个实施方案中，对于多糖的每2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个糖重复单元，出现至少一个载体蛋白与糖之间的键联。在一个实施方案中，载体蛋白是CRM_{197}。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。

[0170] 在一个优选实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含至少0.5mM乙酸盐/mM

血清型15B荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含至少0.6mM乙酸盐/mM血清型15B荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含至少0.65mM乙酸盐/mM血清型15B荚膜多糖。在一个优选实施方案中，糖缀合物包含至少0.7mM乙酸盐/mM血清型15B荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含0.5mM至0.85mM乙酸盐/mM血清型15B荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含0.6mM至0.85mM乙酸盐/mM血清型15B荚膜多糖。在一个优选实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含0.7mM至0.85mM乙酸盐/mM血清型15B荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含0.8mM至0.85mM乙酸盐/mM血清型15B荚膜多糖。在一个优选实施方案中，O-乙酰基基团的存在通过离子-HPLC分析来确定。

[0171] 在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含至少0.1mM甘油/mM血清型15B荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含至少0.2mM甘油/mM血清型15B荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含至少0.5mM甘油/mM血清型15B荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含至少0.8mM甘油/mM血清型15B荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含至少0.9mM甘油/mM血清型15B荚膜多糖。在一个优选实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含0.6mM至1mM甘油/mM血清型15B荚膜多糖。在更优选实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含0.7mM至1mM甘油/mM血清型15B荚膜多糖。在一个最优选实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含0.8mM至1mM甘油/mM血清型15B荚膜多糖。

[0172] 在一个实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含0.5mM至0.7mM甘油/mM血清型15B荚膜多糖。在一个更优选实施方案中，本发明的血清型15B糖缀合物包含约0.7mM甘油/mM血清型15B荚膜多糖。

[0173] 在一个优选实施方案中，与多糖总量相比，本发明的来自血清型15B的糖缀合物包含少于约50％、45％、40％、35％、30％、25％、20％或15％的游离多糖。在一个实施方案中，与多糖总量相比，15B糖缀合物包含少于约25％的游离多糖。在一个实施方案中，与多糖总量相比，15B糖缀合物包含少于约20％的游离多糖。在一个优选实施方案中，与多糖总量相比，15B糖缀合物包含少于约15％的游离多糖。

[0174] 糖缀合物的特征也可在于它们的分子尺寸分布(K_d)。尺寸排阻色谱介质(CL-4B)可用于测定缀合物的相对分子尺寸分布。在重力进料柱中使用尺寸排阻色谱法(SEC)来描绘缀合物的分子尺寸分布。从介质孔隙中排出的大分子比小分子洗脱得更快。级分收集器用于收集柱洗脱物。通过糖测定对级分进行比色测试。为了测定K_d，校准柱以确定分子被完全排除的分数(V_0)，(K_d＝0)，以及代表最大保留的分数(V_i)，(K_d＝1)。达到指定样品属性时的分数(V_e)与K_d相关，表达式为$K_d=(V_e-V_0)/(V_i-V_0)$。

[0175] 在一个优选实施方案中，至少30％的本发明的肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个实施方案中，至少40％的15B糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中，至少45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％或85％的15B糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个实施方案中，至少60％的15B糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个实施方案中，50％至80％的15B糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中，65％至80％的15B糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。

[0176] 1.6本发明的血清型15C糖缀合物

[0177] 在一个实施方案中,本发明的15C糖缀合物是如本节中所定义的。

[0178] 如上文所公开的那样(也参见WO2019/139692)制备来自肺炎链球菌的血清型15C的荚膜多糖。

[0179] 在一个实施方案中,用1-氰基-4-二甲基氨基吡啶四氟硼酸盐(CDAP)活化多糖以形成氰酸酯。然后将活化的多糖直接或通过间隔子(接头)基团偶联到载体蛋白(优选为CRM_{197})上的氨基上。例如,间隔子可以是胱胺或半胱胺,以产生硫醇化的多糖,所述硫醇化的多糖可通过与马来酰亚胺活化的载体蛋白(例如使用N-[γ-马来酰亚胺基丁酰基氧基]琥珀酰亚胺酯(GMBS))或卤代乙酰基化的载体蛋白(例如使用碘乙酰亚胺、N-琥珀酰亚胺溴乙酸酯(SBA;SIB)、N-琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(SlAB)、磺基琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(磺基-SIAB)、碘乙酸N-琥珀酰亚胺酯(SIA)或3-[溴乙酰胺基]丙酸琥珀酰亚胺酯(SBAP))反应后获得的硫醚键联偶联到载体。优选地,氰酸酯(任选通过CDAP化学制备的)与己二胺或己二酸二酰肼(ADH)偶联,并且使用碳二亚胺(例如EDAC或EDC)化学通过蛋白质载体上的羧基将氨基衍生的糖与载体蛋白(例如CRM_{197})缀合。此类缀合物描述于例如WO 93/15760、WO 95/08348和WO 96/129094中。

[0180] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备来自肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物。

[0181] 其它合适的缀合技术使用碳二亚胺、酰肼、活性酯、降莰烷、对硝基苯甲酸、N-羟基琥珀酰亚胺、S--NHS、EDC、TSTU。在国际专利申请公开第WO 98/42721号中描述了许多技术。缀合可涉及羰基接头,其可通过糖的游离羟基与CDI反应(参见Bethell等人(1979)1.Biol.Chern.254:2572-2574;Hearn等人(1981)J.Chromatogr.218:509-518),随后与蛋白质反应以形成氨基甲酸酯键联来形成。这可包括将异头端还原成伯羟基,任选保护伯羟基/使伯羟基去保护,将伯羟基与CDI反应以形成CDI氨基甲酸酯中间体,以及将CDI氨基甲酸酯中间体与蛋白质上的氨基偶联。

[0182] 在一个优选实施方案中,肺炎链球菌血清型15C的荚膜多糖通过还原胺化与载体蛋白缀合(诸如美国专利申请公布第2006/0228380号、第2007/184072号、第2007/0231340号和第2007/0184071号、WO 2006/110381、WO 2008/079653、WO 2008/143709、WO2015/110942和WO2019/139692中所描述的)。因此,在一个优选实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物通过还原胺化来制备。

[0183] 还原性胺化包括如上公开的两个步骤。

[0184] 在一些实施方案中,本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物包含分子量介于5kDa与2,000kDa之间的糖。在其它此类实施方案中,糖的分子量介于20kDa与800kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与1000kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与800kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与500kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与400kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与300kDa之间。在一个优选实施方案中,糖的分子量介于100kDa与350kDa之间。在另一个优选实施方案中,糖的分子量介于100kDa与300kDa之间。在更优选实施方案中,糖的分子量介于150kDa与300kDa之间。

[0185] 在另外的实施方案中,糖的分子量介于5kDa与100kDaa之间、10kDa与100kDa之间、

20kDa与100kDa之间、50kDa与100kDa之间或90kDa与100kDa之间。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。在一些此类实施方案中，使用还原胺化制备糖缀合物。

[0186] 在一些实施方案中，本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物具有介于100kDa与20,000kDa之间的分子量。在其它此类实施方案中，本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的分子量介于200kDa与10,000kDa之间。在其它此类实施方案中，本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的分子量介于2000kDa与5,000kDa之间。在另外的实施方案中，本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的分子量介于1000kDa与5,000kDa之间。在另外的实施方案中，本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的分子量介于1500kDa与4,500kDa之间。在另外的实施方案中，本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的分子量介于2000kDa与4,500kDa之间。在另外的实施方案中，本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的分子量介于500kDa与2,000kDa之间。

[0187] 通过SEC-MALLS测量糖缀合物的分子量。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。

[0188] 表征本发明的糖缀合物的另一种方式是通过载体蛋白(例如CRM_{197})中与糖缀合的赖氨酸残基的数量，其可以表征为一系列缀合的赖氨酸(缀合程度)。由于与多糖的共价键联，载体蛋白的赖氨酸修饰的证据可通过使用本领域技术人员已知的常规方法进行氨基酸分析来获得。与用于产生缀合物材料的载体蛋白原料相比，缀合导致回收的赖氨酸残基数量减少。在一个优选实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于2与15之间。在一个实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于2与13之间。在一个实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于2与10之间。在一个实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于2与8之间。在一个实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于2与6之间。在一个实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于3与10之间。在一个实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于3与6之间。在一个实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于5与10之间。在一个实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于8与12之间。在一个优选实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于2与8之间。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为2。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为3。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为4。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为5。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为6。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为8。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为10。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为12。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为15。在一个优选实施方案中，本发明的15C糖缀合物的缀合程度介于4与7之间。在一些实施方案中，载体蛋白为CRM_{197}。

[0189] 本发明的糖缀合物的特征也可在于糖与载体蛋白的比率(重量/重量)。在一些实施方案中，15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比例(w/w)介于0.5与3之间。在一些实施方案中，15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比例(w/w)介于0.4与2之间。在一些实施方案中，15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比例(w/w)约为0.8。在一些实施方案中，15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比例(w/w)约为0.9。在一些实施方案中，15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比

例(w/w)约为1.0。在一些实施方案中,15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比例(w/w)约为1.2。在一些实施方案中,15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比例(w/w)约为1.5。在一些实施方案中,15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比例(w/w)约为1.8。在一些实施方案中,15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比例(w/w)约为2.0。在一些实施方案中,15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比例(w/w)约为2.5。在一些实施方案中,15C糖缀合物中多糖与载体蛋白的比例(w/w)约为3.0。在其它实施方案中,糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5与2.0之间。在其它实施方案中,糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5与1.5之间。在又一实施方案中,糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.8与1.2之间。在一个优选实施方案中,缀合物中荚膜多糖与载体蛋白的比率介于0.9与1.1之间。在一些实施方案中,载体蛋白为CRM_{197}。

[0190] 糖链与载体蛋白上的赖氨酸的附接频率是表征本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的另一个参数。例如,在一些实施方案中,对于15C糖的每4个糖重复单元,出现载体蛋白与15C糖之间的至少一个共价键联。在另一个实施方案中,载体蛋白与15C糖之间的共价键联在15C糖的每10个糖重复单元中至少出现一次。在另一个实施方案中,载体蛋白与15C糖之间的共价键联在15C糖的每15个糖重复单元中至少出现一次。在另外的实施方案中,载体蛋白与15C糖之间的共价键联在15C糖的每25个糖重复单元中至少出现一次。

[0191] 在其它实施方案中,15C糖缀合物的每5至10个糖重复单元包含载体蛋白与15C糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中,15C糖缀合物的每2至7个糖重复单元包含载体蛋白与15C糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中,15C糖缀合物的每7至12个糖重复单元包含载体蛋白与15C糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中,15C糖缀合物的每10至15个糖重复单元包含载体蛋白与15C糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中,15C糖缀合物的每4至8个糖重复单元包含载体蛋白与15C糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中,20C糖缀合物的每10至20个糖重复单元包含载体蛋白与15C糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中,25C糖缀合物的每2至25个糖重复单元包含载体蛋白与15C糖之间的至少一个共价键联。在常见的实施方案中,载体蛋白是CRM_{197}。

[0192] 在另一个实施方案中,对于多糖的每2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个糖重复单元,出现载体蛋白与糖之间的至少一个键联。在一个实施方案中,载体蛋白是CRM_{197}。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。

[0193] 在一个实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物包含至少0.1mM甘油/mM血清型15C荚膜多糖。在一个实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物包含至少0.2mM甘油/mM血清型15C荚膜多糖。在一个实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物包含至少0.5mM甘油/mM血清型15C荚膜多糖。在一个实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物包含至少0.8mM甘油/mM血清型15C荚膜多糖。在一个实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物包含至少0.9mM甘油/mM血清型15C荚膜多糖。在一个优选实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物包含0.6mM至1mM甘油/mM血清型15C荚膜多糖。在更优选实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物包含0.7mM至1mM甘油/mM血清型15C荚膜多糖。在最优选实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物包含0.8mM至1mM甘油/mM血清型15C荚膜多糖。

[0194] 在一个实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物包含0.5mM至0.7mM甘油/mM血清型15C荚膜多糖。在一个更优选实施方案中,本发明的血清型15C糖缀合物包含约0.7mM甘

油/mM血清型15C荚膜多糖。

[0195] 在一个优选实施方案中,与多糖的总量相比,本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物包含少于约50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%或15%的游离多糖。在一个优选实施方案中,与多糖的总量相比,15C糖缀合物包含少于约25%的游离多糖。在一个优选实施方案中,与多糖的总量相比,15C糖缀合物包含少于约20%的游离多糖。在一个优选实施方案中,与多糖的总量相比,15C糖缀合物包含少于约15%的游离多糖。

[0196] 糖缀合物的特征也可在于它们的分子尺寸分布(K_d)。尺寸排阻色谱介质(CL-4B)可用于测定缀合物的相对分子尺寸分布。在重力进料柱中使用尺寸排阻色谱法(SEC)来描绘缀合物的分子尺寸分布。从介质孔隙中排出的大分子比小分子洗脱得更快。级分收集器用于收集柱洗脱物。通过糖测定对级分进行比色测试。为了测定K_d,校准柱以确定分子被完全排除的分数(V_0),(K_d=0),以及代表最大保留的分数(V_i),(K_d=1)。达到指定样品属性时的分数(V_e)与K_d相关,表达式为$K_d=(V_e-V_0)/(V_i-V_0)$。

[0197] 在一个优选实施方案中,至少30%的本发明的肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中,至少40%的15C糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个实施方案中,至少45%,50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%或85%的15C糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个实施方案中,至少60%的15C糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个实施方案中,50%至80%的15C糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中,65%至80%的15C糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。

[0198] 1.7本发明的血清型15A糖缀合物

[0199] 在一个实施方案中,本发明的15A糖缀合物是如本节中所定义的。

[0200] 如上文所公开的那样(也参见WO2019/139692)制备肺炎链球菌的血清型15A的荚膜多糖。

[0201] 在一个实施方案中,用1-氰基-4-二甲基氨基吡啶四氟硼酸盐(CDAP)活化多糖以形成氰酸酯。然后将活化的多糖直接或通过间隔子(接头)基团偶联到载体蛋白(优选为CRM_{197})上的氨基上。例如,间隔子可以是胱胺或半胱胺,以产生硫醇化的多糖,所述硫醇化的多糖可通过与马来酰亚胺活化的载体蛋白(例如使用N-[γ-马来酰亚胺基丁酰基氧基]琥珀酰亚胺酯(GMBS))或卤代乙酰基化的载体蛋白(例如使用碘乙酰亚胺、N-琥珀酰亚胺溴乙酸酯(SBA;SIB)、N-琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(SlAB)、磺基琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(磺基-SIAB)、碘乙酸N-琥珀酰亚胺酯(SIA)或3-[溴乙酰胺基]丙酸琥珀酰亚胺酯(SBAP))反应后获得的硫醚键联偶联到载体。优选地,氰酸酯(任选通过CDAP化学制备的)与己二胺或己二酸二酰肼(ADH)偶联,并且使用碳二亚胺(例如EDAC或EDC)化学通过蛋白质载体上的羧基将氨基衍生的糖与载体蛋白(例如CRM_{197})缀合。此类缀合物描述于例如WO 93/15760、WO 95/08348和WO 96/129094中。

[0202] 在本发明的一个实施方案中,使用CDAP化学制备肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0203] 其它合适的缀合技术使用碳二亚胺、酰肼、活性酯、降莰烷、对硝基苯甲酸、N-羟基琥珀酰亚胺、S--NHS、EDC、TSTU。在国际专利申请公开第WO 98/42721号中描述了许多技术。缀合可涉及羰基接头,其可通过糖的游离羟基与CDI反应(参见Bethell等人(1979)

1.Biol.Chern.254:2572-2574;Hearn等人(1981)J.Chromatogr.218:509-518),随后与蛋白质反应以形成氨基甲酸酯键联来形成。这可包括将异头端还原成伯羟基,任选保护伯羟基/使伯羟基去保护,将伯羟基与CDI反应以形成CDI氨基甲酸酯中间体,以及将CDI氨基甲酸酯中间体与蛋白质上的氨基偶联。

[0204] 在一个优选实施方案中,肺炎链球菌的血清型15A的荚膜多糖通过还原胺化与载体蛋白缀合(如美国专利申请公布第2006/0228380号、第2007/184072号、第2007/0231340号和第2007/0184071号、WO 2006/110381、WO 2008/079653、WO 2008/143709、WO2015/110942和WO2019/139692中所描述的)。因此,在一个优选实施方案中,通过还原胺化制备本发明的血清型15A糖缀合物。

[0205] 还原性胺化包括如上公开的两个步骤。

[0206] 在一些实施方案中,本发明的肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物包含分子量介于5kDa与2,000kDa之间的糖。在其它此类实施方案中,糖的分子量介于20kDa与800kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与1000kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与800kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与500kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与400kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与300kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与350kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于100kDa与300kDa之间。在另外的此类实施方案中,糖的分子量介于150kDa与300kDa之间。

[0207] 在另外的实施方案中,糖的分子量介于5kDa与100kDa之间、10kDa与100kDa之间、20kDa与100kDa之间、50kDa与100kDa之间或90kDa与100kDa之间。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。在一些此类实施方案中,使用还原胺化制备糖缀合物。

[0208] 在一些实施方案中,本发明肺的炎链球菌血清型15A的糖缀合物的分子量介于100kDa与20,000kDa之间。在其它此类实施方案中,本发明的肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的分子量介于200kDa与10,000kDa之间。在其它此类实施方案中,本发明的肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的分子量介于2000kDa与5,000kDa之间。在另外的实施方案中,本发明的肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的分子量介于1000kDa与5,000kDa之间。在另外的实施方案中,本发明的肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的分子量介于1500kDa与4,500kDa之间。在另外的实施方案中,本发明的肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的分子量介于2000kDa与4,500kDa之间。在另外的实施方案中,本发明的肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的分子量介于500kDa与2,000kDa之间。

[0209] 通过SEC-MALLS测量糖缀合物的分子量。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。

[0210] 表征本发明的糖缀合物的另一种方式是通过载体蛋白(例如CRM_{197})中与糖缀合的赖氨酸残基的数量,其可以表征为一系列缀合的赖氨酸(缀合程度)。由于与多糖的共价键联,载体蛋白的赖氨酸修饰的证据可通过使用本领域技术人员已知的常规方法进行氨基酸分析来获得。与用于产生缀合物材料的载体蛋白原料相比,缀合导致回收的赖氨酸残基数量减少。在一个优选实施方案中,本发明的15A糖缀合物的缀合程度介于2与15之间。在一个实施方案中,本发明的15A糖缀合物的缀合程度介于2与13之间。在一个实施方案中,本发明

的15A糖缀合物的缀合程度介于2与10之间。在一个实施方案中，本发明的15A糖缀合物的缀合程度介于2与8之间。在一个实施方案中，本发明的15A糖缀合物的缀合程度介于2与6之间。在一个实施方案中，本发明的15A糖缀合物的缀合程度介于3与10之间。在一个实施方案中，本发明的15A糖缀合物的缀合程度介于3与6之间。在一个实施方案中，本发明的15A糖缀合物的缀合程度介于5与10之间。在一个实施方案中，本发明的15A糖缀合物的缀合程度介于8与12之间。在一个优选实施方案中，本发明的15A糖缀合物的缀合程度介于2与8之间。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为2。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为3。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为4。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为5。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为6。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为8。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为10。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为12。在一个实施方案中，本发明的糖缀合物的缀合程度约为15。在一个优选实施方案中，本发明的15A糖缀合物的缀合程度介于4与7之间。在一些实施方案中，载体蛋白为CRM_{197}。

[0211] 本发明的糖缀合物的特征也可在于糖与载体蛋白的比率(重量/重量)。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5与3之间。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.4与2之间。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为0.8。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为0.9。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.0。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.2。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.5。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为1.8。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为2.0。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为2.5。在一些实施方案中，15A糖缀合物中多糖与载体蛋白的比率(w/w)约为3.0。在其它实施方案中，糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5与2.0之间。在其它实施方案中，糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.5与1.5之间。在又一实施方案中，糖与载体蛋白的比率(w/w)介于0.8与1.2之间。在一个优选实施方案中，缀合物中荚膜多糖与载体蛋白的比率介于0.9与1.1之间。在一些实施方案中，载体蛋白为CRM_{197}。

[0212] 糖链与载体蛋白上的赖氨酸的附接频率是表征本发明的肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的另一个参数。例如，在一些实施方案中，对于15A糖的每4个糖重复单元，出现载体蛋白与15A糖之间的至少一个共价键联。在另一个实施方案中，载体蛋白与15A糖之间的共价键联在15A糖的每10个糖重复单元中至少出现一次。在另一个实施方案中，载体蛋白与15A糖之间的共价键联在15A糖的每15个糖重复单元中至少出现一次。在另外的实施方案中，载体蛋白与15A糖之间的共价键联在15A糖的每25个糖重复单元中至少出现一次。

[0213] 在其它实施方案中，对于每5至10个糖重复单元，15A糖缀合物包含载体蛋白与15A糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每2至7个糖重复单元，15A糖缀合物包含载体蛋白与15A糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每7至12个糖重复单元，15A糖缀合物包含载体蛋白与15A糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每10至15个糖重复单元，15A糖缀合物包含载体蛋白与15A糖之间的至少一个共价键

联。在其它实施方案中，对于每4至8个糖重复单元，15A糖缀合物包含载体蛋白与15A糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每10至20个糖重复单元，15A糖缀合物包含载体蛋白与15A糖之间的至少一个共价键联。在其它实施方案中，对于每2至25个糖重复单元，15A糖缀合物包含载体蛋白与15A糖之间的至少一个共价键联。在常见的实施方案中，载体蛋白是CRM_{197}。

[0214] 在另一个实施方案中，对于多糖的每2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个糖重复单元，出现载体蛋白与糖之间的至少一个键联。在一个实施方案中，载体蛋白是CRM_{197}。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。

[0215] 在一个实施方案中，本发明的血清型15A糖缀合物包含至少0.1mM甘油/mM血清型15A荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15A糖缀合物包含至少0.2mM甘油/mM血清型15A荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15A糖缀合物包含至少0.5mM甘油/mM血清型15A荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15A糖缀合物包含至少0.8mM甘油/mM血清型15A荚膜多糖。在一个实施方案中，本发明的血清型15A糖缀合物包含至少0.9mM甘油/mM血清型15A荚膜多糖。在一个优选实施方案中，本发明的血清型15A糖缀合物包含0.6mM至1mM甘油/mM血清型15A荚膜多糖。在更优选实施方案中，本发明的血清型15A糖缀合物包含0.7mM至1mM甘油/mM血清型15A荚膜多糖。在最优选实施方案中，本发明的血清型15A糖缀合物包含0.8mM至1mM甘油/mM血清型15A荚膜多糖。

[0216] 在一个实施方案中，本发明的血清型15A糖缀合物包含0.5mM至0.7mM甘油/mM血清型15A荚膜多糖。在更优选实施方案中，本发明的血清型15A糖缀合物包含约0.7mM甘油/mM血清型15A荚膜多糖。

[0217] 在一个优选实施方案中，与多糖的总量相比，本发明的血清型15A的糖缀合物包含少于约50％、45％、40％、35％、30％、25％、20％或15％的游离多糖。在一个实施方案中，与多糖的总量相比，15A糖缀合物包含少于约25％的游离多糖。在一个实施方案中，与多糖的总量相比，15A糖缀合物包含少于约20％的游离多糖。在一个优选实施方案中，与多糖的总量相比，15A糖缀合物包含少于约15％的游离多糖。

[0218] 糖缀合物的特征也可在于它们的分子尺寸分布(K_d)。尺寸排阻色谱介质(CL-4B)可用于测定缀合物的相对分子尺寸分布。在重力进料柱中使用尺寸排阻色谱法(SEC)来描绘缀合物的分子尺寸分布。从介质孔隙中排出的大分子比小分子洗脱得更快。级分收集器用于收集柱洗脱物。通过糖测定对级分进行比色测试。为了测定K_d，校准柱以确定分子被完全排除的分数(V_0)，(K_d＝0)，以及代表最大保留的分数(V_i)，(K_d＝1)。达到指定样品属性时的分数(V_e)与K_d相关，表达式为$K_d = (V_e - V_0)/(V_i - V_0)$。

[0219] 在一个实施方案中，至少30％的本发明的肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个实施方案中，至少40％的15A糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中，至少45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％或85％的15A糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个实施方案中，至少60％的15A糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个实施方案中，50％至80％的15A糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。在一个优选实施方案中，65％至80％的15A糖缀合物在CL-4B柱中具有低于或等于0.3的K_d。

[0220] 1.8本发明的糖缀合物的组合

[0221] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物、肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0222] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。优选地，当肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物存在于组合物中时，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖，并且当肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物存在时，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0223] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。优选地，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖。

[0224] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。优选地，所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0225] 在一个实施方案中，任一上述免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和/或23F的至少一种糖缀合物。

[0226] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种还包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和/或23F的至少一种糖缀合物。

[0227] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种还包含八种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物：(1、4、6B、9V、14、18C、19F和23F)、(4、5、6B、9V、14、18C、19F和23F)或(4、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F)。

[0228] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种包含以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物：1、5、4、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F。

[0229] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种包含十一种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物：(1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F)或(1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F)。

[0230] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种包含十二种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物：1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F。

[0231] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种包含十三种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物：1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F。

[0232] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种另外包含肺炎链球菌血清型22F的至少一种糖缀合物。

[0233] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种另外包含肺炎链球菌血清型33F的至少一种糖缀合物。

[0234] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种另外包含肺炎链球菌血清型8的至少一种糖缀合物。

[0235] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种另外包含肺炎链球菌血清型10A的至少一种糖缀合物。

[0236] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种另外包含肺炎链球菌血清型11A的至少一种糖缀合物。

[0237] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种另外包含肺炎链球菌血清型12F的至少一种糖缀合物。

[0238] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种包含两种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物：

[0239] 22F和33F、

[0240] 22F和12F、

[0241] 22F和10A、

[0242] 22F和11A、

[0243] 22F和8、

[0244] 33F和12F、

[0245] 33F和10A、

[0246] 33F和11A、

[0247] 33F和8、

[0248] 12F和10A、

[0249] 12F和11A、

[0250] 12F和8、

[0251] 10A和11A、

[0252] 10A和8或

[0253] 11A和8。

[0254] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种包含三种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物：

[0255] 22F和33F和12F、

[0256] 22F和33F和10A、

[0257] 22F和33F和11A、

[0258] 22F和33F和8、

[0259] 22F和12F和10A、

[0260] 22F和12F和11A、

[0261] 22F和12F和8、

[0262] 22F和10A和11A、

[0263] 22F和10A和8、

[0264] 22F和11A和8、

[0265] 33F和12F和10A、

[0266] 33F和12F和11A、

[0267] 33F和12F和8、

[0268] 33F和10A和11A、

[0269] 33F和10A和8、

[0270] 33F和11A和8、

[0271] 12F和10A和11A、

[0272] 12F和10A和8、

[0273] 12F和11A和8或

[0274] 10A和11A和8。

[0275] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种包含四种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物：

[0276] 22F和33F和12F和10A、

[0277] 22F和33F和12F和11A、

[0278] 22F和33F和12F和8、

[0279] 22F和33F和10A和11A、

[0280] 22F和33F和10A和8、

[0281] 22F和33F和11A和8、

[0282] 22F和12F和10A和11A、

[0283] 22F和12F和10A和8、

[0284] 22F和12F和11A和8、

[0285] 22F和10A和11A和8、

[0286] 33F和12F和10A和11A、

[0287] 33F和12F和10A和8、

[0288] 33F和12F和11A和8、

[0289] 33F和10A和11A和8或

[0290] 12F和10A和11A和8。

[0291] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种包含五种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物：

[0292] 22F和33F和12F和10A和11A、

[0293] 22F和33F和12F和10A和8、

[0294] 22F和33F和12F和11A和8、

[0295] 22F和33F和10A和11A和8、

[0296] 22F和12F和10A和11A和8或

[0297] 33F和12F和10A和11A和8。

[0298] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种包含六种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物：22F和33F和12F和10A和11A和8。

[0299] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种另外包含肺炎链球菌血清型2的糖缀合物。

[0300] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种另外包含肺炎链球菌血清型17F的糖缀合物。

[0301] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种另外包含肺炎链球菌血清型20的糖缀合物。

[0302] 优选地，上述免疫原性组合物的所有糖缀合物单独地与载体蛋白缀合。

[0303] 在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案

中，肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型12F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型10A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型11A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型8的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、5和7F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型3的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型2的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型17F的糖缀合物与CRM_{197}缀合于。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型20的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0304] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物的糖缀合物全部单独地与CRM_{197}缀合。

[0305] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物单独地与TT缀合。

[0306] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和/或23F的糖缀合物单独地与PD缀合。

[0307] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合。

[0308] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和/或23F的糖缀合物单独地与PD缀合。

[0309] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中包含来自2至25种不同的肺炎链球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物中包含来自2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25不同的肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0310] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自2种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自3种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自4种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自5种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自6种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自7种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自8种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自9种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自10种不同肺炎球菌血清型的糖缀合

物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自11种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自12种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自13种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自14种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自15种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自16种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自17种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自18种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自19种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自20种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自21种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自22种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自23种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自24种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自25种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自16或20种不同血清型的糖缀合物。

[0311] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是2价、3价、4价、5价、6价、7价、8价、9价、10价、11价、12价、13价、14价、15价、16价、17价、18价、19价或20价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是19价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是21价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是22价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是2”价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是23价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是24价肺炎球菌缀合物组合物。

[0312] 优选地，本发明的免疫原性组合物的所有糖缀合物单独与载体蛋白缀合。在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物的糖缀合物单独地与CRM_{197}缀合。在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物的糖缀合物都单独地与CRM_{197}缀合。

[0313] 1.9本发明的免疫原性组合物组

[0314] 本发明的一个方面涉及免疫原性组合物组，其包含：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖，其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述免疫原性组合物用于同时、相伴或依次施用。在优选优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15C是如1.6节中所定义的。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。在一个更优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15C是如1.6节中所定义的，并且所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。

[0315] 在另一个实施方案中，本发明涉及免疫原性组合物组，其包含：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎

链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖，其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述免疫原性组合物用于同时、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15B是如1.5节中所定义的。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。在更优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15B是如1.5节中所定义的，并且所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。

[0316] 在另一个实施方案中，本发明涉及免疫原性组合物组，其包含：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述免疫原性组合物用于同时、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15B是如1.5节中所定义的。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15C是如1.6节中所定义的。在更优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15B是如1.5节中所定义的，所述肺炎链球菌血清型15C是如1.6节中所定义的，所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。

[0317] 本发明的一个方面涉及免疫原性组合物组，其由以下组成：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖，其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述免疫原性组合物用于同时、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15C是如1.6节中所定义的。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。在更优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15C是如1.6节中所定义的，并且所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。在一个实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在一个实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在一个实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A和15C的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0318] 在另一个实施方案中，本发明涉及免疫原性组合物组，其由以下组成：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖，其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述免疫原性组合物用于同时、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15B是如1.5节中所定义的。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。在更优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15B是如1.5节中所定义的，并且所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。在一个实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在一个实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在一个实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A和15B的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0319] 本发明的一方面涉及免疫原性组合物组，其由以下组成：(a)第一免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物；和(b)第二免疫原性组合物，其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，其中所述免疫原性组合物用

于同时、并行、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述免疫原性组合物用于同时、相伴或依次施用。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15B是如1.5节中所定义的。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15C是如1.6节中所定义的。在一个优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。在更优选实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15B是如1.5节中所定义的，所述肺炎链球菌血清型15C是如1.6节中所定义的，所述肺炎链球菌血清型15A是如1.7节中所定义的。在一个实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在一个实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在一个实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在一个实施方案中，所述肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0320] “同时施用”意指以单一单位剂型施用治疗有效剂量的第一和第二免疫原性组合物。

[0321] “并行施用”意指在彼此相隔很短的时间内通过同一进入部位，但以单独的单位剂型施用治疗有效剂量的第一和第二免疫原性组合物。并行施用基本上是在大约相同的时间，但以分开的剂型，通过相同的进入位点施用两种免疫原性组合物。第一和第二免疫原性组合物的并行施用通常在同一次医生门诊期间进行。

[0322] “相伴施用”是指在彼此相隔很短的时间内在不同的解剖部位以分开的单位剂型施用治疗有效剂量的第一和第二免疫原性组合物。相伴施用基本上是在大约相同的时间，但以分开的剂型并在不同的解剖部位施用两种免疫原性组合物。第一和第二免疫原性组合物的相伴施用通常在同一次医生门诊期间进行。

[0323] “依次施用”意指单独施用治疗有效剂量的第一或第二免疫原性组合物，然后在至少约1个月的间隔后施用治疗有效剂量的剩余免疫原性组合物。例如，在一个实施方案中，以单一剂型施用第一免疫原性组合物，然后在至少约1个月的间隔后，以分开的单一剂型施用第二免疫原性组合物。在一个可选的实施方案中，以单一剂型施用第二免疫原性组合物，然后在至少约1个月的间隔后，以单独的单一剂型施用第一免疫原性组合物。第一和第二免疫原性组合物的依次施用通常在不同的医生门诊时进行。

[0324] 1.在一个实施方案中，除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述第一免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0325] 2.在另一个实施方案中，除了上述点1之外，所述第一免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型1、5和7F的糖缀合物。

[0326] 3.在另一个实施方案中，除了上述点1或2之外，所述第一免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物。

[0327] 4.在另一个实施方案中，除了上述点1、2或3之外，所述第一免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型3的糖缀合物。

[0328] 5.在另一个实施方案中，除了上述点1、2、3或4之外，所述第一免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物。

[0329] 6.在另一个实施方案中，除了上述点1、2、3、4或5之外，所述第一免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物。

[0330] 在一个实施方案中，除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述第一免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型8、10A、11A、12F、22F和33F的糖缀合物。

[0331] 优选地，上述第一免疫原性组合物的所有糖缀合物都单独地与载体蛋白缀合。

[0332] 在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、5和7F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型3的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型10A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型11A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型12F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第一免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型8的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0333] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物中的任一种的糖缀合物全部单独地与CRM_{197}缀合。

[0334] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和/或23F的糖缀合物单独地与PD缀合。

[0335] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合。

[0336] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合。

[0337] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和/或23F的糖缀合物单独地与PD缀合，肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合，肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合。

[0338] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和/或23F的糖缀合物单独地与PD缀合，肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合，肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合，肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物与CRM_{197}缀合，肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0339] 在一个实施方案中，第一免疫原性组合物包含7至25种不同的肺炎链球菌血清型。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物包含7至20种不同的肺炎链球菌血清型。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物包含来自7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物包含来自7种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物包含来自8种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物包含来自10种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物包含来自15种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物包含来自16种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物包含来自20种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，

第一免疫原性组合物是7价、8价、9价、10价、11价、12价、13价、14价、15价、16价、17价、18价、19价、20价、21价、22价、23价、24价或25价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是7价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是8价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是9价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是10价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物是11价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物是12价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物是13价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物是14价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是17价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是18价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是19价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是21价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是22价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是23价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是24价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是25价肺炎球菌缀合物组合物。

[0340] 在一个实施方案中，第一免疫原性组合物是8价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0341] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物是14价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0342] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和22F的糖缀合物。

[0343] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和33F的糖缀合物。

[0344] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0345] 在一个实施方案中，上述第一免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0346] 在一个实施方案中，第一免疫原性组合物还包含一种或多种如下文第4节所公开

的佐剂。

[0347] 在一个实施方案中，如下面第5节所公开的那样配制上述第一免疫原性组合物。

[0348] 1.在一个实施方案中，除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述第二免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0349] 2.在另一个实施方案中，除了上述点1之外，所述第二免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型1、5和7F的糖缀合物。

[0350] 3.在另一个实施方案中，除了上述点1或2之外，所述第二免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物。

[0351] 4.在另一个实施方案中，除了上述点1、2或3之外，所述第二免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型3的糖缀合物。

[0352] 5.在另一个实施方案中，除了上述点1、2、3或4之外，所述第二免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物。

[0353] 6.在另一个实施方案中，除了上述点1、2、3、4或5之外，所述第二免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物。

[0354] 优选地，上述第二免疫原性组合物的所有糖缀合物单独地与载体蛋白缀合。

[0355] 在上述第二免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第二免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、5和7F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第二免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第二免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型3的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第二免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第二免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第二免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型10A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第二免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型11A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第二免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型12F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述第二免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型8的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0356] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物中的任一种的糖缀合物全部单独地与CRM_{197}缀合。

[0357] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和/或23F的糖缀合物单独地与PD缀合。

[0358] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合。

[0359] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合。

[0360] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和/或23F的糖缀合物单独地与PD缀合，肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合，肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合。

[0361] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物中的任一种的肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和/或23F的糖缀合物单独地与PD缀合，肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合，肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合，肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物与CRM_{197}缀合，肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0362] 在一个实施方案中，第二免疫原性组合物包含7至25种不同的肺炎链球菌血清型。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物包含7至20种不同的肺炎链球菌血清型。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物包含7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24种或25种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物包含来自7种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物包含来自8种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物包含来自10种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物包含来自15种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物包含来自16种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物包含来自20种不同血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是7价、8价、9价、10价、11价、12价、13价、14价、15价、16价、17价、18价、19价、20价、21价、22价、23价、24价或25价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是7价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是8价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是9价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是10价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是11价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是12价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是13价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是14价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是17价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是18价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是19价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是21价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是22价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是23价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是24价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是25价肺炎球菌缀合物组合物。

[0363] 在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是8价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0364] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是14价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0365] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺

炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和22F的糖缀合物。

[0366] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和33F的糖缀合物。

[0367] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0368] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0369] 在一个实施方案中，第二免疫原性组合物是9价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0370] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0371] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和22F的糖缀合物。

[0372] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和33F的糖缀合物。

[0373] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是17价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0374] 在一个实施方案中，上述第二免疫原性组合物是21价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0375] 在一个实施方案中，第二免疫原性组合物还包含一种或多种如下文第4节所公开的佐剂。

[0376] 在一个实施方案中，如下文第5节所公开的那样配制上述第二种免疫原性组合物。

[0377] 1.10实现抗本发明的肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的最佳保护作用的互补疫苗(Complementary vaccine)

[0378] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15B和15C的糖缀合物。

[0379] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A和15C的糖缀合物。

[0380] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A和15B的糖缀合物。

[0381] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物。

[0382] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物。

[0383] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0384] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物但不包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15B、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0385] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物但不包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15A、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0386] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物但不包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15A、15B、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0387] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15B、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0388] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0389] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15A、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0390] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0391] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15A、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0392] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0393] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15B、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0394] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0395] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15A、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0396] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0397] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0398] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0399] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0400] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0401] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0402] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0403] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0404] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0405] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0406] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0407] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0408] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0409] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0410] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0411] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0412] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0413] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0414] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0415] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0416] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0417] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0418] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0419] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0420] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0421] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0422] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0423] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0424] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0425] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0426] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0427] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0428] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0429] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0430] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0431] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0432] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0433] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0434] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0435] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0436] 优选地，上述免疫原性组合物的所有糖缀合物单独地与载体蛋白缀合。

[0437] 在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物与CRM_{197}缀合。在上述免疫原性组合物中的任一种的一个实施方案中，肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0438] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自2至25种不同的肺炎链球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0439] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自2种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自3种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自4种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自5种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自6种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自7种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自8种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自9种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自10种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自11种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自12种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自13种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自14种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自15种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自16种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自17种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自18种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自19种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自20种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自21种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自22种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自23种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自24种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自25种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物包含来自16至20种不同血清型的糖缀合物。

[0440] 在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是2价、3价、4价、5价、6价、7价、8价、9价、10价、11价、12价、13价、14价、15价、16价、17价、18价、19价或20价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是19价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物。在一个实施方案中，上述免疫原性组合物是21价肺炎球菌缀合物组合物。

[0441] 优选地，本发明的免疫原性组合物的所有糖缀合物单独与载体蛋白缀合。在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物的糖缀合物单独地与CRM_{197}缀合。在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物的糖缀合物都单独地与CRM_{197}缀合。

[0442] 本节的免疫原性组合物还特别可用于补充现有技术的疫苗，以获得抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的最佳保护作用。

[0443] 具体而言，本节的免疫原性组合物尤其可用于补充现有技术疫苗，诸如**Prevnar®、Prevnar13®**或**Synflorix®**，以获得抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的最佳保护作用。

[0444] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充10价肺炎球菌缀合物疫苗，其中所述缀合物由来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物组成。在一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和23F的所述糖缀合物与PD缀合，肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合，肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合。

[0445] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充疫苗，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0446] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充12价肺炎球菌缀合物疫苗，其中所述缀合物由肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物组成。在一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0447] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充疫苗，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0448] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充13价肺炎球菌缀合物疫苗，其中所述缀合物由肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物组成。在一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的所述糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0449] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充疫苗，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0450] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充14价肺炎球菌缀合物疫苗，其中所述缀合物由肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物组成。在一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的所述糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0451] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充疫苗，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0452] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充15价肺炎球菌缀合物疫苗，其中所述缀合物由肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物组成。在一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的所述糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0453] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充疫苗，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0454] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充19价肺炎球菌缀合物疫苗，其中所述缀合物由肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物组成。在一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的所述糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0455] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充疫苗，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0456] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充20价肺炎球菌缀合物疫苗，其中所述缀合物由肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物组成。在一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的所述糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0457] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充22价肺炎球菌缀合物疫苗，其中所述缀合物由肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、10A、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23B、23F、24F、33F和35B的糖缀合物组成。在一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、10A、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23B、23F、24F、33F和35B的所述糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0458] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充23价肺炎球菌缀合物疫苗，其中所述缀合物由肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23B、23F、24F、33F和35B的糖缀合物组成。在一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23B、23F、24F、33F和35B的所述糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0459] 在一个实施方案中，本节的免疫原性组合物用于补充24价肺炎球菌缀合物疫苗，其中所述缀合物由肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23B、23F、24F、33F和35B的糖缀合物组成。在一个实施方案中，肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23B、23F、24F、33F和35B的所述糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0460] “用于补充”或“补充”特定疫苗意指使用免疫原性组合物来扩大所述疫苗抗一种或多种肺炎链球菌血清型的保护作用，对于所述肺炎链球菌血清型，所述疫苗不提供显著的保护作用。具体而言，本节的免疫原性组合物用于补充疫苗，以实现抗肺炎链球菌血清型15A、15B和/或15C，优选抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的显著保护作用。

[0461] 因此，在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15B和15C的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15B和15C的糖缀合物。

[0462] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15A和15C的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A和15C的糖缀合物。

[0463] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15A和15B的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A和15B的糖缀合物。

[0464] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物。

[0465] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物。

[0466] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物。

[0467] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物。

[0468] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物。

[0469] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物。

[0470] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0471] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0472] 在一个实施方案中，包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的本节的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗，所述肺炎球菌缀合物疫苗包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0473] 2 免疫原性组合物的剂量

[0474] 2.1 多糖量

[0475] 每一剂量中糖缀合物的量被选择为在典型的接种疫苗者中诱导免疫保护反应而无显著的不利副作用的量。这种量将根据所用的特定免疫原及其呈递方式而变化。

[0476] 免疫原性组合物中特定糖缀合物的量可基于该缀合物的总多糖(缀合的和非缀合的)来计算。例如,在100μg多糖剂量中,具有20%游离多糖的糖缀合物将具有约80μg缀合的多糖和约20μg非缀合的多糖。糖缀合物的量可根据链球菌血清型而变化。糖浓度可通过糖醛酸测定来确定。

[0477] 免疫原性组合物中不同多糖组分的“免疫原性量”可以不同,并且每个免疫原性量可包含约1.0μg、约2.0μg、约3.0μg、约4.0μg、约5.0μg、约6.0μg、约7.0μg、约8.0μg、约9.0μg、约10.0μg、约15.0μg、约20.0μg、约30.0μg、约40.0μg、约50.0μg、约60.0μg、约70.0μg、约80.0μg、约90.0μg或约100.0μg的任何特定多糖抗原。

[0478] 通常,对于给定的血清型,每个剂量将包含0.1μg至100μg多糖,特别是0.5μg至20μg,更特别是1μg至10μg,甚至更特别是2μg至5μg多糖。任何上述范围内的任何非负整数都被认为是本公开的实施方案。

[0479] 在一个实施方案中,对于给定血清型,每一剂量将包含1μg、2μg、3μg、4μg、5μg、6μg、7μg、8μg、9μg、10μg、15μg或20μg的多糖。

[0480] 2.2载体量

[0481] 通常,每个剂量将包含5μg至150μg载体蛋白,特别是10μg至100μg载体蛋白,更特别是15μg至100μg载体蛋白,更特别是25至75μg载体蛋白,更特别是30μg至70μg载体蛋白,更特别是30至60μg载体蛋白,更特别是30μg至50μg载体蛋白,甚至更特别是40至60μg载体蛋白。在一个实施方案中,所述载体蛋白是CRM_{197}。

[0482] 在一个实施方案中,每种剂量将包含约25μg、约26μg、约27μg、约28μg、约29μg、约30μg、约31μg、约32μg、约33μg、约34μg、约35μg、约36μg、约37μg、约38μg、约39μg、约40μg、约41μg、约42μg、约43μg、约44μg、约45μg、约46μg、约47μg、约48μg、约49μg、约50μg、约51μg、约52μg、约53μg、约54μg、约55μg、约56μg、约57μg、约58μg、约59μg、约60μg、约61μg、约62μg、约63μg、约64μg、约65μg、约66μg、约67μg、68μg、约69μg、约70μg、约71μg、约72μg、约73μg、约74μg或约75μg载体蛋白。在一个实施方案中,所述载体蛋白是CRM_{197}。

[0483] 3其它抗原

[0484] 本发明的免疫原性组合物包含缀合的肺炎链球菌糖抗原(糖缀合物)。它们还可进一步包括来自其它病原体,特别是来自细菌和/或病毒的抗原。优选的其它抗原选自:白喉类毒素(D)、破伤风类毒素(T)、百日咳抗原(P)(其通常是无细胞的(Pa))、乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(HBsAg)、甲型肝炎病毒(HAV)抗原、缀合的乙型流感嗜血杆菌荚膜糖(Hib)、灭活的脊髓灰质炎病毒疫苗(IPV)。

[0485] 在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物包含D-T-Pa。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物包含D-T-Pa-Hib、D-T-Pa-IPV或D-T-Pa-HBsAg。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物包含D-T-Pa-HBsAg-IPV或D-T-Pa-HBsAg-Hib。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物包含D-T-Pa-HBsAg-IPV-Hib。

[0486] 4佐剂

[0487] 在一些实施方案中,本文公开的免疫原性组合物还可包含至少一种佐剂(例如,一

种、两种或三种佐剂)。术语“佐剂”是指增强对抗原的免疫反应的化合物或混合物。抗原可主要作为递送系统,主要作为免疫调节剂或具有两者的强烈特征。合适的佐剂包括适用于包括人在内的哺乳动物的佐剂。

[0488] 可用于人的已知合适的递送系统类型佐剂的实例包括但不限于明矾(例如,磷酸铝、硫酸铝或氢氧化铝)、磷酸钙、脂质体、水包油乳剂诸如MF59(4.3%w/v角鲨烯、0.5%w/v聚山梨醇酯80(Tween80)、0.5%w/v脱水山梨醇三油酸酯(Span 85))、油包水乳剂诸例如Montanide和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLG)微粒或纳米颗粒。

[0489] 在一个实施方案中,本文公开的免疫原性组合物包含铝盐(明矾)作为佐剂(例如,磷酸铝、硫酸铝或氢氧化铝)。在一个优选实施方案中,本文公开的免疫原性组合物包含磷酸铝或氢氧化铝作为佐剂。在一个实施方案中,本文公开的免疫原性组合物包含0.1mg/mL至1mg/mL或0.2mg/mL至0.3mg/ml的磷酸铝形式的元素铝。在一个实施方案中,本文公开的免疫原性组合物包含约0.25mg/mL磷酸铝形式的元素铝。

[0490] 可用于人的已知的合适的免疫调节型佐剂的实例包括但不限于来自阿奎拉树(Aquilla tree)树皮的皂苷提取物(QS21,Quil A)、TLR4激动剂诸如MPL(单磷酰脂质A)、3DMPL(3-O-脱酰基MPL)或GLA-AQ、LT/CT突变体、细胞因子诸如各种白细胞介素(例如,IL-2、IL-12)或GM-CSF等。

[0491] 可用于人的具有递送和免疫调节特性的已知的合适的免疫调节型佐剂的实例包括但不限于ISCOMS(参见例如**Sjölander**等人(1998)J.Leukocyte Biol.64:713;WO 90/03184、WO 96/11711、WO00/48630、WO 98/36772、WO 00/41720、WO 2006/134423和WO 2007/026190)或作为TLR4激动剂和水包油乳液的组合的GLA-EM。

[0492] 对于兽医应用(包括但不限于动物实验),可使用弗氏完全佐剂(CFA)、弗氏不完全佐剂(IFA)、Emulsigen、N-乙酰基-胞壁酰基-L-苏氨酰基-D-异谷氨酰胺(thr-MDP)、N-乙酰基-去甲-胞壁酰基-L-丙氨酰基-D-异谷氨酰胺(CGP 11637,称为去甲-MDP)、N-乙酰基胞壁酰基-L-丙氨酰基-D-异谷氨酰胺基-L-丙氨酸-2-(1’-2’-二棕榈酰基-sn-甘油-3-羟基磷酰基氧基)-乙胺(CGP 19835A,称为MTP-PE)和RIBI,所述RIBI包含于2%角鲨烯/Tween 80乳液中的从细菌提取的3种组分:单磷酰基脂质A、海藻糖二霉菌酸酯和细胞壁骨架(MPL+TDM+CWS)。

[0493] 增强本文公开的肺炎球菌疫苗效力的其它示例性佐剂包括但不限于:(1)水包油乳液制剂(有或无其它特定免疫刺激剂,诸如胞壁酰基肽(见下文)或细菌细胞壁组分),例如(a)SAF,含有10%角鲨烷、0.4%Tween 80、5%普朗尼克封端聚合物L121和thr-MDP(微流化成亚微米乳液或经涡旋以产生更大粒径的乳液),和(b)RIBI™佐剂系统(RAS),(Ribi Immunochem,Hamilton,Mt)其含有2%角鲨烯、0.2%Tween 80和一种或多种细菌细胞壁组分诸如单磷酰脂质A(MPL)、海藻糖二霉酸酯(TDM)和细胞壁骨架(CWS),优选MPL+CWS(DETOX™);(2)可使用皂苷佐剂,诸如QS21、STIMULON™(Cambridge Bioscience,Worcester,MA)、**Abisco®**(Isconova,Sweden)或**Iscomatrix®**(Commonwealth Serum Laboratories,Australia),或者由其产生的颗粒诸如ISCOM(免疫刺激复合物),所述ISCOM可以不含额外的去垢剂(例如,WO 00/07621);(3)完全弗氏佐剂(CFA)和不完全弗氏佐剂(IFA);(4)细胞因子,诸如白细胞介素(例如,IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12(WO 99/44636))、干扰素(例如,γ干扰素)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、肿瘤坏死因子

(TNF)等;(5)单磷酰基脂质A(MPL)或3-O-脱酰基MPL(3dMPL)(参见,例如,GB-2220221,EP0689454),当与肺炎球菌糖一起使用时,任选地基本上不含明矾(参见,例如,WO 00/56358);(6)3dMPL与例如QS21和/或水包油乳液的组合(参见例如,EP0835318、EP0735898、EP 0761231);(7)聚氧乙烯醚或聚氧乙烯酯(参见例如,WO99/52549);(8)与辛苯昔醇或聚氧乙烯烷基醚组合的聚氧乙烯脱水山梨醇酯表面活性剂(WO 01/21207),或与至少一种另外的非离子型表面活性剂诸如辛苯昔醇组合的酯表面活性剂(WO 01/21152);(9)皂苷和免疫刺激性寡核苷酸(例如,CpG寡核苷酸)(WO 00/62800);(10)免疫刺激剂和金属盐颗粒(参见例如,WO00/23105);(11)皂苷和水包油乳液,例如WO 99/11241;(12)皂苷(例如,QS21)+3dMPL+IM2(任选地+固醇),例如WO 98/57659;(13)用作免疫刺激剂以增强组合物的效力的其它物质。胞壁酰基肽包括N-乙酰基-胞壁酰基-L-苏氨酰基-D-异谷氨酰胺(thr-MDP)、N-25乙酰基-去甲胞壁酰基-L-丙氨酰基-D-异谷氨酰胺(去甲-MDP)、N-乙酰基胞壁酰基-L-丙氨酰基-D-异谷氨酰胺基-L-丙氨酸-2-(1'-2'--二棕榈酰基-sn-甘油-3-羟基磷酰基氧基)-乙胺MTP-PE)等。

[0494] 在本发明的一个实施方案中,本文公开的免疫原性组合物包含CpG寡核苷酸作为佐剂。本文所用的CpG寡核苷酸是指免疫刺激性CpG寡脱氧核苷酸(CpG ODN),因此除非另有说明,否则这些术语可互换使用。免疫刺激性CpG寡脱氧核苷酸包含一个或多个免疫刺激性CpG基序,所述CpG基序是未甲基化的胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸,任选地在某些优选的碱基范围内。CpG免疫刺激基序的甲基化状态通常指二核苷酸中的胞嘧啶残基。包含至少一个未甲基化的CpG二核苷酸的免疫刺激性寡核苷酸是一种寡核苷酸,其包含通过磷酸酯键与3'鸟嘌呤连接的5'未甲基化的胞嘧啶,并通过与Toll样受体9(TLR-9)的结合激活免疫系统。在另一个实施方案中,免疫刺激性寡核苷酸可含有一个或多个甲基化的CpG二核苷酸,所述CpG二核苷酸将通过TLR9激活免疫系统,但没有CpG基序未甲基化时那么强。CpG免疫刺激性寡核苷酸可包含一个或多个回文序列,所述回文序列又可包含CpG二核苷酸。CpG寡核苷酸已经在许多授权的专利、公开的专利申请和其它出版物中有所描述,包括美国专利第6,194,388号、第6,207,646号、第6,214,806号、第6,218,371号、第6,239,116号和第6,339,068号。

[0495] 在本发明的一个实施方案中,本文公开的免疫原性组合物包含WO 2010/125480的第3页第22行至第12页第36行描述的任何CpG寡核苷酸。

[0496] 已经鉴定了不同种类的CpG免疫刺激性寡核苷酸。这些种类被称为A类、B类、C类和P类,并在WO 2010/125480的第3页第22行至第12页第36行有更详细的描述。本发明的方法包括使用这些不同种类的CpG免疫刺激性寡核苷酸。

[0497] 在本发明的一个实施方案中,本文公开的免疫原性组合物包含A类CpG寡核苷酸。在本发明的一个实施方案中,本文公开的免疫原性组合物包含B类CpG寡核苷酸。

[0498] 本发明的B类CpG寡核苷酸序列是上文广泛描述的以及公开的WO 96/02555、WO 98/18810和美国专利第6,194,388号、第6,207,646号、第6,214,806号、第6,218,371号、第6,239,116号和第6,339,068号中公开的那些CpG寡核苷酸序列。示例性序列包括但不限于在后面这些申请和专利中公开的序列。

[0499] 在一个实施方案中,本发明的"B类"CpG寡核苷酸具有以下核酸序列:

[0500] 5'TCGTCGTTTTTCGGTGCTTTT 3'(SEQ ID NO:1)、或

[0501] 5’TCGTCGTTTTTCGGTCGTTTT 3’(SEQ ID NO:2)、或

[0502] 5’TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT 3’(SEQ ID NO:3)、或

[0503] 5’TCGTCGTTTCGTCGTTTTGTCGTT 3’(SEQ ID NO:4)或

[0504] 5’TCGTCGTTTTGTCGTTTTTTTCGA 3’(SEQ ID NO:5)。

[0505] 在这些序列中的任一序列中,所有键联都可以是硫代磷酸酯键。在另一个实施方案中,在这些序列中的任一序列中,一个或多个键联可以是磷酸二酯,优选在CpG基序的“C”与“G”之间,形成半柔性CpG寡核苷酸。在这些序列中的任一序列中,乙基尿苷或卤素可以取代5’T;卤素取代的实例包括但不限于溴代尿苷或碘代尿苷取代。

[0506] B类寡核苷酸的一些非限制性实例包括:

[0507] 5’T*C*G*T*C*G*T*T*T*T*T*C*G*G*T*G*C*T*T*T*T 3’(SEQ ID NO:6),或

[0508] 5’T*C*G*T*C*G*T*T*T*T*T*C*G*G*T*C*G*T*T*T*T 3’(SEQ ID NO:7),或

[0509] 5’T*C*G*T*C*G*T*T*T*T*G*T*C*G*T*T*T*T*G*T*C*G*T*T3’(SEQ ID NO:8),或

[0510] 5’T*C*G*T*C*G*T*T*T*C*G*T*C*G*T*T*T*T*G*T*C*G*T*T3’(SEQ ID NO:9),或

[0511] 5’T*C*G*T*C*G*T*T*T*T*G*T*C*G*T*T*T*T*T*T*T*C*G*A3’(SEQ ID NO:10)。

[0512] 其中“*”是指硫代磷酸酯键。

[0513] 在本发明的一个实施方案中,本文公开的免疫原性组合物包含C类CpG寡核苷酸。

[0514] 在本发明的一个实施方案中,本文公开的免疫原性组合物包含P类CpG寡核苷酸。

[0515] 在一个实施方案中,寡核苷酸包括至少一个硫代磷酸酯键。在另一个实施方案中,寡核苷酸的所有核苷酸间键联都是硫代磷酸酯键联。在另一个实施方案中,寡核苷酸包括至少一个磷酸二酯样键联。在另一个实施方案中,磷酸二酯样键联是磷酸二酯键联。在另一个实施方案中,亲脂性基团与寡核苷酸缀合。在一个实施方案中,亲脂性基团是胆固醇。

[0516] 在一个实施方案中,本文公开的CpG寡核苷酸的所有核苷酸间键联都是磷酸二酯键(“柔性”寡核苷酸,如WO 2007/026190中所述)。在另一个实施方案中,本发明的CpG寡核苷酸被赋予对降解的抗性(例如,被稳定化)。“稳定化的寡核苷酸”是指对体内降解(例如,通过核酸外切酶或核酸内切酶)具有相对抗性的寡核苷酸。核酸稳定化可以通过骨架修饰来实现。具有硫代磷酸酯键联的寡核苷酸提供最大的活性,并保护寡核苷酸不被细胞内的核酸外切酶和核酸内切酶降解。

[0517] 免疫刺激性寡核苷酸可具有嵌合骨架,其具有磷酸二酯键联和硫代磷酸酯键联的组合。出于本发明的目的,嵌合骨架是指部分稳定化的骨架,其中至少一个核苷酸间键联是磷酸二酯键联或磷酸二酯样键联,并且其中至少一个其它核苷酸间键联是稳定化的核苷酸间键联,其中至少一个磷酸二酯键联或磷酸二酯样键联和所述至少一个稳定化的键联是不同的。如WO 2007/026190所述,当磷酸二酯键联优先位于CpG基序内时,此类分子被称为“半柔性的”。

[0518] 其它经修饰的寡核苷酸包括磷酸二酯键联、硫代磷酸酯键联、甲基膦酸酯键联、甲基硫代磷酸酯键联、二硫代磷酸酯键联和/或对-乙氧基键联的组合。

[0519] 如WO 2007/026190中所述,可以合成混合骨架修饰的ODN。

[0520] CpG寡核苷酸的大小(即沿寡核苷酸长度的核苷酸残基数量)也可对寡核苷酸的刺激活性有贡献。为了促进细胞的摄取,本发明的CpG寡核苷酸优选具有6个核苷酸残基的最小长度。如果存在足够的免疫刺激性基序,任何大小大于6个核苷酸(甚至许多kb长)的寡核

苷酸都能够诱导免疫反应，因为较大的寡核苷酸在细胞内被降解。在某些实施方案中，CpG寡核苷酸长6至100个核苷酸，优选长8至30个核苷酸。在重要的实施方案中，本发明的核酸和寡核苷酸不是质粒或表达载体。

[0521] 在一个实施方案中，本文公开的CpG寡核苷酸在诸如如WO 2007/026190的第134至147段所述的碱基和/或糖中包含取代或修饰。

[0522] 在一个实施方案中，本发明的CpG寡核苷酸被化学修饰。化学修饰的实例是技术人员已知的，并描述于例如Uhlmann等人(1990)Chem.Rev.90:543;S.Agrawal,Ed.,Humana Press,Totowa,USA 1993;Crooke.等人(1996)Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.36:107-129;和Hunziker等人，(1995)Mod.Synth.Methods 7:331-417中。根据本发明的寡核苷酸可具有一个或多个修饰，其中与由天然DNA或RNA组成的相同序列的寡核苷酸相比，每个修饰位于特定的磷酸二酯核苷间桥和/或特定的β-D-核糖单元和/或特定的天然核苷碱基位置。

[0523] 在本发明的一些实施方案中，根据本领域技术人员已知的方法，可以将含CpG的核酸简单地与免疫原性载体混合(参见例如，WO 03/024480)。

[0524] 在本发明的一个特定实施方案中，本文公开的任何免疫原性组合物包含2μg至100mg CpG寡核苷酸，优选0.1mg至50mg CpG寡核苷酸，优选0.2mg至10mg CpG寡核苷酸，优选0.3mg至5mg CpG寡核苷酸，优选0.3mg至5mg CpG寡核苷酸，甚至优选0.5mg至2mg CpG寡核苷酸，甚至优选0.75mg至1.5mg CpG寡核苷酸。在一个优选实施方案中，本文公开的任何免疫原性组合物包含约1mg CpG寡核苷酸。

[0525] 5制剂

[0526] 可将本发明的免疫原性组合物配制成液体形式(即溶液或悬浮液)或冻干形式。液体制剂可以有利地从其包装形式直接施用，因此对于注射来说是理想的，而不需要如本发明冻干组合物另外需要的在水性介质中复原。

[0527] 本发明的免疫原性组合物的配制可使用本领域公认的方法来完成。例如，可用生理上可接受的媒介物配制各肺炎球菌缀合物来制备组合物。此类媒介物的实例包括但不限于水、缓冲盐水、多元醇(例如，甘油、丙二醇、液体聚乙二醇)和葡萄糖溶液。

[0528] 本公开提供了免疫原性组合物，其包含本文公开的糖缀合物和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的任意组合。

[0529] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物呈液体形式，优选呈水性液体形式。

[0530] 本发明的免疫原性组合物可包含缓冲剂、盐、二价阳离子、非离子型去垢剂、防冻剂(诸如糖)和抗氧化剂(诸如自由基清除剂或螯合剂)或其任意多种组合中的一种或多种。

[0531] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含缓冲液。在一个实施方案中，所述缓冲剂具有约3.5至约7.5的pKa。在一些实施方案中，缓冲剂是磷酸盐、琥珀酸盐、组氨酸或柠檬酸盐。在某些实施方案中，缓冲液是终浓度为1mM至10mM的琥珀酸盐。在一个特定的实施方案中，琥珀酸盐缓冲液的终浓度为约5mM。

[0532] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含盐。在一些实施方案中，所述盐选自氯化镁、氯化钾、氯化钠及其组合。在一个特定实施方案中，所述盐是氯化钠。在一个特定实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含150mM的氯化钠。

[0533] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物包含表面活性剂。在一个实施方案中，所述表面活性剂选自聚山梨醇酯20(TWEEN™20)、聚山梨醇酯40(TWEEN™40)、聚山梨醇

酯60(TWEENTM60)、聚山梨醇酯65(TWEENTM65)、聚山梨醇酯80(TWEENTM80)、聚山梨醇酯85(TWEENTM85)、TRITONTMN-1 01、TRITONTMX-100,牛毒炔醇(oxtoxynol)40、壬苯醇醚-9,三乙醇胺、三乙醇胺多肽油酸酯、聚氧乙烯-660羟基硬脂酸酯(PEG-15,Solutol H 15)、聚氧乙烯-35-蓖麻油酸酯(**CREMOPHOR®**El)、大豆孵磷脂和泊洛沙姆。在一个特定的实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯80。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯80的终浓度按重量比为至少0.0001%至10%聚山梨醇酯80(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯80的终浓度按重量比为至少0.001%至1%聚山梨醇酯80(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯80的终浓度按重量比为至少0.01%至1%聚山梨醇酯80(w/w)。在其它实施方案中,制剂中聚山梨醇酯80的终浓度为0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%或0.1%聚山梨醇酯80(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯80的终浓度为0.02%聚山梨醇酯80(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯80的终浓度为0.01%聚山梨醇酯80(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯80的终浓度为0.03%聚山梨醇酯80(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯80的终浓度为0.04%聚山梨醇酯80(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯80的终浓度为0.05%聚山梨醇酯80(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯80的终浓度为1%聚山梨醇酯80(w/w)。

[0534] 在一个具体的实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯20。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯20的终浓度按重量比为至少0.0001%至10%聚山梨醇酯20(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯20的终浓度按重量比为至少0.001%至1%聚山梨醇酯20(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯20的终浓度按重量比为至少0.01%至1%聚山梨醇酯20(w/w)。在其它实施方案中,制剂中聚山梨醇酯20的终浓度为0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%或0.1%聚山梨醇酯20(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯20的终浓度为0.02%聚山梨醇酯20(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯20的终浓度为0.01%聚山梨醇酯20(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯20的终浓度为0.03%聚山梨醇酯20(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯20的终浓度为0.04%聚山梨醇酯80(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯20的终浓度为0.05%聚山梨醇酯20(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯20的终浓度为1%聚山梨醇酯20(w/w)。

[0535] 在一个特定的实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯40。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯40的终浓度按重量比为至少0.0001%至10%聚山梨醇酯40(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯40的终浓度按重量比为至少0.001%至1%聚山梨醇酯40(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯40的终浓度按重量比为至少0.01%至1%聚山梨醇酯40(w/w)。在其它实施方案中,制剂中聚山梨醇酯40的终浓度为0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%或0.1%聚山梨醇酯40(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯40的终浓度为1%聚山梨醇酯40(w/w)。

[0536] 在一个特定的实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯60。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯60的终浓度按重量比为至少0.0001%至10%聚山梨醇酯60(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯60的终浓度按重量比为至少0.001%至1%聚山梨醇酯60(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯60的终浓度按重量比为至少0.01%

至1％聚山梨醇酯60(w/w)。在其它实施方案中,制剂中聚山梨醇酯60的终浓度为0.01％、0.02％、0.03％、0.04％、0.05％、0.06％、0.07％、0.08％、0.09％或0.1％聚山梨醇酯60(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯60的终浓度为1％聚山梨醇酯60(w/w)。

[0537] 在一个特定的实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯65。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯65的终浓度按重量比为至少0.0001％至10％聚山梨醇酯65(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯65的终浓度按重量比为至少0.001％至1％聚山梨醇酯65(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯65的终浓度按重量比为至少0.01％至1％聚山梨醇酯65(w/w)。在其它实施方案中,制剂中聚山梨醇酯65的终浓度为0.01％、0.02％、0.03％、0.04％、0.05％、0.06％、0.07％、0.08％、0.09％或0.1％聚山梨醇酯65(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯65的终浓度为1％聚山梨醇酯65(w/w)。

[0538] 在一个特定的实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯85。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯85的终浓度按重量比为至少0.0001％至10％聚山梨醇酯85(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯85的终浓度按重量比为至少0.001％至1％聚山梨醇酯85(w/w)。在一些所述实施方案中,制剂中聚山梨醇酯85的终浓度按重量比为至少0.01％至1％聚山梨醇酯85(w/w)。在其它实施方案中,制剂中聚山梨醇酯85的终浓度为0.01％、0.02％、0.03％、0.04％、0.05％、0.06％、0.07％、0.08％、0.09％或0.1％聚山梨醇酯85(w/w)。在另一个实施方案中,制剂中聚山梨醇酯85的终浓度为1％聚山梨醇酯85(w/w)。

[0539] 在某些实施方案中,本发明的免疫原性组合物具有5.5至7.5的pH,更优选5.6至7.0的pH,甚至更优选5.8至6.0的pH。

[0540] 在一个实施方案中,本发明提供了充满本文公开的任何免疫原性组合物的容器。在一个实施方案中,容器选自小瓶、注射器、烧瓶、发酵罐、生物反应器、袋子、广口瓶、安瓿瓶、药筒和一次性笔。在某些实施方案中,容器被硅化。

[0541] 在一个实施方案中,本发明的容器由玻璃、金属(例如,钢、不锈钢、铝等)和/或聚合物(例如,热塑性塑料、弹性体、热塑性塑料弹性体)制成。在一个实施方案中,本发明的容器由玻璃制成。

[0542] 在一个实施方案中,本发明提供了填充本文公开的任何免疫原性组合物的注射器。在某些实施方案中,注射器被硅化和/或由玻璃制成。

[0543] 用于注射的本发明的免疫原性组合物的典型剂量具有0.1mL至2mL,更优选0.2mL至1mL,甚至更优选约0.5mL的体积。

[0544] 因此,如上定义的容器或注射器填充有0.1mL至2mL,更优选0.2mL至1mL,甚至更优选约0.5mL体积的本文定义的任何免疫原性组合物。

[0545] 6.本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组引发交叉反应性抗体的能力

[0546] 在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体,所述抗体能够结合肺炎链球菌血清型15A、15B和15C多糖,如通过ELISA测定法所测定的。

[0547] 在ELISA(酶联免疫吸附测定)方法中,将来自已接种疫苗的受试者的血清的抗体与吸附在固体支持物上的多糖一起孵育。使用缀合有酶的第二检测抗体检测结合的抗体。

[0548] 在一个实施方案中,所述ELISA测定是由WHO在“Training Manual For Enzyme Linked Immunosorbent Assay For The Quantitation Of Streptococcus Pneumoniae

Serotype Specific IgG(Pn PS ELISA)”中定义的标准化ELISA测定。(可在https://www.vaccine.uab.edu/uploads/mdocs/ELISAProtocol(007sp).pdf获得,2020年9月16日访问)。

[0549] ELISA测量人血清中存在的类型特异性IgG抗肺炎链球菌荚膜多糖(PS)抗体。当将人血清的稀释液加入类型特异性荚膜PS包覆的微量滴定板时,对该荚膜PS具有特异性的抗体与微量滴定板结合。使用山羊抗人IgG碱性磷酸酶标记的抗体,接着使用磷酸对硝基苯酯底物,检测结合到板上的抗体。有色终产物的光密度与血清中存在的抗荚膜PS抗体的量成比例。

[0550] 在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体,如通过ELISA测定法所测定的,所述IgG抗体能够以至少0.05μg/ml、0.1μg/ml、0.2μg/ml、0.3μg/ml、0.35μg/ml、0.4μg/ml或0.5μg/ml的浓度结合肺炎链球菌血清型15A多糖。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体,如通过ELISA测定法所测定的,所述抗体能够以至少0.3μg/ml的浓度结合肺炎链球菌血清型15A多糖。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体,如通过ELISA测定法所测定的,所述抗体能够以至少0.35μg/ml的浓度结合肺炎链球菌血清型15A多糖。

[0551] 在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体,如通过ELISA测定法所测定的,所述IgG抗体能够以至少0.05μg/ml、0.1μg/ml、0.2μg/ml、0.3μg/ml、0.35μg/ml、0.4μg/ml或0.5μg/ml的浓度结合肺炎链球菌血清型15B多糖。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体,如通过ELISA测定法所测定的,所述抗体能够以至少0.3μg/ml的浓度结合肺炎链球菌血清型15B多糖。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体,如通过ELISA测定法所测定的,所述抗体能够以至少0.35μg/ml的浓度结合肺炎链球菌血清型15B多糖。

[0552] 在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体,如通过ELISA测定法所测定的,所述IgG抗体能够以至少0.05μg/ml、0.1μg/ml、0.2μg/ml、0.3μg/ml、0.35μg/ml、0.4μg/ml或0.5μg/ml的浓度结合肺炎链球菌血清型15C多糖。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体,如通过ELISA测定法所测定的,所述抗体能够以至少0.3μg/ml的浓度结合肺炎链球菌血清型15C多糖。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发IgG抗体,如通过ELISA测定法所测定的,所述抗体能够以至少0.35μg/ml的浓度结合肺炎链球菌血清型15C多糖。

[0553] 在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发功能性抗体,如通过体外调理吞噬测定(OPA)(参见实施例1)所测定的,所述功能性抗体能够杀伤肺炎链球菌血清型15A、15B和15C。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发功能性抗体,如通过体外调理吞噬测定(OPA)所测定的,所述功能性抗体能够杀伤肺炎链球菌血清型15A。在一个实施方案中,本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发功能性抗体,如通过体外调理吞噬测定(OPA)所测定的,所述功能性抗体能够杀伤肺炎链球菌血清型15B。在一个实施方案中,本

发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在人体中引发功能性抗体，如通过体外调理吞噬测定(OPA)所测定的，所述功能性抗体能够杀伤肺炎链球菌血清型15C。

[0554] 肺炎球菌调理吞噬测定(OPA)测量在功能性抗体和补体存在的情况下吞噬效应细胞对肺炎链球菌细胞的杀伤，被认为是评估肺炎球菌疫苗的效力的重要替代方法。

[0555] 体外调理吞噬测定(OPA)可通过将肺炎链球菌细胞、待测的热灭活人血清、分化的HL-60细胞(吞噬细胞)和外源性补体源(例如，幼兔补体)的混合物一起孵育来进行。调理吞噬作用在孵育期间进行，包覆有抗体和补体的细菌细胞在调理吞噬作用时被杀伤。从调理吞噬作用中逃脱的存活细菌的菌落形成单位(cfu)通过对测定混合物进行平板涂布来确定。OPA滴度被定义为导致细菌计数比无测试血清的对照孔减少50％的稀释度的倒数。OPA滴度是从包含该50％杀伤截止值的两个稀释度内推得到的。

[0556] 在这些杀伤型OPA中，1:8或更高的终点滴度被认为是阳性结果。

[0557] 在一个实施方案中，如通过体外调理吞噬杀伤测定(OPA)所测定的，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在至少50％的受试者中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的至少1:8的滴度。在一个实施方案中，如通过体外调理吞噬杀伤测定(OPA)所测定的，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在至少60％的受试者中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的至少1:8的滴度。

[0558] 在一个实施方案中，如通过体外调理吞噬杀伤测定(OPA)所测定的，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在至少80％的受试者中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的至少1:8的滴度。在一个实施方案中，如通过体外调理吞噬杀伤测定(OPA)所测定的，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在至少90％的受试者中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的至少1:8的滴度。在一个实施方案中，如通过体外调理吞噬杀伤测定(OPA)所测定的，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在至少95％的受试者中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的至少1:8的滴度。

[0559] 在一个实施方案中，如通过体外调理吞噬杀伤测定(OPA)所测定的，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够在至少98％的受试者中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的至少1:8的滴度。

[0560] 在一些实施方案中，例如由于天然暴露于肺炎链球菌(例如，在成人受试者的情况下)，受试者在接种肺炎球菌疫苗之前可能具有血清型特异性OPA滴度。

[0561] 因此，可以进行本发明免疫原性组合物免疫前和免疫后血清的OPA活性的比较，并比较它们对血清型15A、15B和15C的反应，以评估应答者的潜在增加(参见实施例1)。

[0562] 在一个实施方案中，与免疫前群体相比，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组显著增加了应答者(即血清具有如通过体外OPA所测定的至少1:8的滴度的个体)的比例。

[0563] 因此，在一个实施方案中，与免疫前群体相比，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够显著增加抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的应答者(即血清具有如通过体外OPA所测定的至少1:8的滴度的个体)的比例。

[0564] 也可通过比较OPA滴度的潜在增加来比较本发明的免疫原性组合物免疫前和免疫后血清的OPA活性。

[0565] 因此，可进行本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组免疫前和免疫后血清

的OPA活性的比较，并比较它们对血清型15A、15B和15C的反应，以评估OPA滴度增加的可能性(参见实施例1)。

[0566] 在一个实施方案中，与免疫前群体相比，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够显著增加人受试者的OPA滴度。

[0567] 因此，在一个实施方案中，与免疫前群体相比，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够显著增加人受试者抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15A的OPA滴度的倍数增加为至少2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、7.5或8.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15A的OPA滴度的倍数增加为至少2.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15A的OPA滴度的倍数增加为至少3.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15A的OPA滴度的倍数增加为至少4.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15B的OPA滴度的倍数增加为至少2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、7.5或8.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15B的OPA滴度的倍数增加为至少2.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15B的OPA滴度的倍数增加为至少3.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15B的OPA滴度的倍数增加为至少4.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15C的OPA滴度的倍数增加为至少2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、7.5或8.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15C的OPA滴度的倍数增加为至少2.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15C的OPA滴度的倍数增加为至少3.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15C的OPA滴度的倍数增加为至少4.0。

[0568] 在一个实施方案中，与免疫前群体相比，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组能够显著增加人受试者抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15A的OPA滴度的倍数增加为至少2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、7.5或8.0，抗肺炎链球菌血清型15B的OPA滴度的倍数增加为至少2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、7.5或8.0，抗肺炎链球菌血清型15C的OPA滴度的倍数增加为至少2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.5或8.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15A的OPA滴度的倍数增加为至少2.0，抗肺炎链球菌血清型15B的OPA滴度的倍数增加为至少2.0，抗肺炎链球菌血清型15C的OPA滴度的倍数增加为至少2.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15A的OPA滴度的倍数增加为至少3.0，抗肺炎链球菌血清型15B的OPA滴度的倍数增加为至少3.0，抗肺炎链球菌血清型15C的OPA滴度的倍数增加为至少3.0。在一个实施方案中，抗肺炎链球菌血清型15A的OPA滴度的倍数增加为至少4.0，抗肺炎链球菌血清型15B的OPA滴度的倍数增加为至少4.0，抗肺炎链球菌血清型15C的OPA滴度的倍数增加为至少4.0。

[0569] 7本发明的免疫原性组合物和免疫原性组合物组的用途

[0570] 在一个实施方案中，本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组用作药物。

[0571] 具体而言，本文所述的免疫原性组合物或免疫原性组合物组可用于预防、治疗或改善受试者中肺炎链球菌感染、疾病或疾患。

[0572] 因此，一个方面，本发明提供了预防、治疗或改善受试者中与肺炎链球菌相关的感染、疾病或疾患的方法，包括向受试者施用免疫有效量的本发明的免疫原性组合物。

[0573] 一方面，本发明提供了预防、治疗或改善受试者中与肺炎链球菌相关的感染、疾病或疾患的方法，包括向受试者施用免疫有效量的本发明的免疫原性组合物组。

[0574] 一方面，本发明提供了预防、治疗或改善受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和

15C相关的感染、疾病或疾患的方法，包括向受试者施用免疫有效量的本发明的免疫原性组合物。

[0575] 一方面，本发明提供了预防、治疗或改善受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C相关的感染、疾病或疾患的方法，包括向受试者施用免疫有效量的本发明的免疫原性组合物组。

[0576] 一方面，本发明提供了诱导受试者中对肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的免疫反应的方法，包括向受试者施用免疫有效量的本发明的免疫原性组合物。

[0577] 一方面，本发明提供了诱导受试者中对肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的免疫反应的方法，包括向受试者施用免疫有效量的本发明的免疫原性组合物组。

[0578] 一方面，本发明的免疫原性组合物可用于预防、治疗或改善受试者的由肺炎链球菌血清型15A、15B和15C引起的感染、疾病或疾患的方法中。

[0579] 一方面，本发明的免疫原性组合物组可用于预防、治疗或改善受试者的由肺炎链球菌血清型15A、15B和15C引起的感染、疾病或疾患的方法中。

[0580] 在一个实施方案中，本文公开的任何免疫原性组合物可用于免疫受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法中。

[0581] 在一个实施方案中，本文公开的任何免疫原性组合物组可用于免疫受试者以抵抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法中。

[0582] 一方面，本发明涉及本文公开的免疫原性组合物用于制备用于预防、治疗或改善受试者的由肺炎链球菌血清型15A、15B和15C引起的感染、疾病或疾患的药物的用途。

[0583] 一方面，本发明涉及本文公开的免疫原性组合物组用于制备用于预防、治疗或改善受试者的由肺炎链球菌血清型15A、15B和15C引起的感染、疾病或疾患的药物的用途。

[0584] 在一个实施方案中，本发明涉及本文公开的免疫原性组合物用于制备用于免疫受试者以抗由肺炎链球菌血清型15A、15B和15C引起的感染的药物的用途。

[0585] 在一个实施方案中，本发明涉及本文公开的免疫原性组合物组用于制备用于免疫受试者以抗由肺炎链球菌血清型15A、15B和15C引起的感染的药物的用途。

[0586] 一方面，本发明提供了用于诱导受试者中对肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的免疫反应的方法。在一个实施方案中，所述方法包括向受试施用本文公开的免疫原性组合物。在一个实施方案中，所述方法包括向受试施用一组本文公开的免疫原性组合物。

[0587] 在一个实施方案中，本文公开的免疫原性组合物是疫苗。在一个实施方案中，本文公开的免疫原性组合物组是疫苗组(即免疫原性组合物组的免疫原性组合物是疫苗)。

[0588] 在一个实施方案中，本文公开的免疫原性组合物可用作疫苗。在一个实施方案中，本文公开的免疫原性组合物组可用作疫苗。更特别地，本文所述的免疫原性组合物或免疫原性组合物组可用于预防受试者中肺炎链球菌血清型15A、15B和15C感染。因此，一方面，本发明提供了预防受试者中肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法，包括向受试者施用免疫有效量的本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组。在一些此类实施方案中，所述感染选自肺炎、窦炎、中耳炎、急性中耳炎、脑膜炎、菌血症、败血症、胸膜脓胸、结膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、心内膜炎、腹膜炎、心包炎、乳突炎、蜂窝织炎、软组织感染和脑脓肿。在一些此类实施方案中，感染是肺炎、窦炎、中耳炎、急性中耳炎、脑膜炎、菌血症、败血症、胸膜脓胸、结膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、心内膜炎、腹膜炎、心包炎、乳突炎、蜂窝织

炎、软组织感染和脑脓肿。一方面，待接种疫苗的受试者是哺乳动物，诸如人、猫、绵羊、猪、马、牛或狗。优选地，所述受试者是人受试者。

[0589] 一方面，本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组可用于预防、治疗或改善受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C相关的感染、疾病或疾患的方法中。在一些此类实施方案中，所述感染、疾病或疾患选自肺炎、窦炎、中耳炎、急性中耳炎、脑膜炎、菌血症、败血症、胸膜脓胸、结膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、心内膜炎、腹膜炎、心包炎、乳突炎、蜂窝织炎、软组织感染和脑脓肿。在一些此类实施方案中，感染、疾病或疾患是肺炎、窦炎、中耳炎、急性中耳炎、脑膜炎、菌血症、败血症、胸膜脓胸、结膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、心内膜炎、腹膜炎、心包炎、乳突炎、蜂窝织炎、软组织感染和脑脓肿。一方面，所述受试者是哺乳动物，诸如人、猫、绵羊、猪、马、牛或狗。优选地，所述受试者是人受试者。

[0590] 一方面，本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组可用于预防受试者中肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的方法。在一些此类实施方案中，所述感染选自肺炎、窦炎、中耳炎、急性中耳炎、脑膜炎、菌血症、败血症、胸膜脓胸、结膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、心内膜炎、腹膜炎、心包炎、乳突炎、蜂窝织炎、软组织感染和脑脓肿。一方面，待接种疫苗的受试者是哺乳动物，诸如人、猫、绵羊、猪、马、牛或狗。优选地，所述受试者是人受试者。

[0591] 一方面，本发明涉及本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组用于制备用于预防、治疗或改善受试者中与肺炎链球菌血清型15A、15B和15C相关的感染、疾病或疾患的药物的用途。优选地，所述受试者是人受试者。在一些此类实施方案中，所述感染、疾病或疾患选自肺炎、窦炎、中耳炎、急性中耳炎、脑膜炎、菌血症、败血症、胸膜脓胸、结膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、心内膜炎、腹膜炎、心包炎、乳突炎、蜂窝织炎、软组织感染和脑脓肿。在一些此类实施方案中，所述感染、疾病或疾患是肺炎、窦炎、中耳炎、急性中耳炎、脑膜炎、菌血症、败血症、胸膜脓胸、结膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、心内膜炎、腹膜炎、心包炎、乳突炎、蜂窝织炎、软组织感染或脑脓肿。

[0592] 一方面，本发明涉及文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组用于制备用于预防受试者中肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的感染的药物的用途。在一些此类实施方案中，所述感染选自肺炎、窦炎、中耳炎、急性中耳炎、脑膜炎、菌血症、败血症、胸膜脓胸、结膜炎、骨髓炎、脓毒性关节炎、心内膜炎、腹膜炎、心包炎、乳突炎、蜂窝织炎、软组织感染和脑脓肿。一方面，待接种疫苗的受试者是哺乳动物，诸如人、猫、绵羊、猪、马、牛或狗。优选地，所述受试者是人受试者。

[0593] 通过经由全身或粘膜途径施用所述免疫原性组合物或免疫原性组合物组，本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组可用于保护或治疗易受肺炎链球菌血清型15A、15B和15C感染的人。在一个实施方案中，通过肌内、腹膜内、皮内或皮下途径施用本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组。在一个实施方案中，通过肌内、腹膜内、皮内或皮下注射施用本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组。在一个实施方案中，通过肌内或皮下注射施用本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组。在一个实施方案中，通过肌内注射施用本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组。在一个实施方案中，通过皮下注射施用本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组。

[0594] 8待用本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组治疗的受试者

[0595] 如本文所公开的，本文所述的免疫原性组合物或免疫原性组合物组可用于预防、

治疗或改善受试者中细菌感染、疾病或疾患的各种治疗性或预防性方法中。

[0596] 在一个优选实施方案中，所述受试者是人。在一个最优选实施方案中，所述受试者是新生儿(即三个月以下)、婴儿(即三个月至一岁)或幼儿(即一岁至四岁)。

[0597] 在一个实施方案中，本文公开的免疫原性组合物可用作疫苗。

[0598] 在这样的实施方案中，待接种疫苗的受试者可以小于1岁。例如，待接种疫苗的受试者可以是约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8、约9个月、约10个月、约11个月或约12个月大。在一个实施方案中，待接种疫苗的受试者约2个月、4个月或6个月大。在另一个实施方案中，待接种疫苗的受试者小于2岁。例如，待接种疫苗的受试者可以是约12至约15个月大。在一些情况下，需要少至一剂的根据本发明的免疫原性组合物或免疫原性组合物组，但在一些情况下，可给予第二、第三或第四剂(参见下文第9节)。

[0599] 在本发明的一个实施方案中，待接种疫苗的受试者是50岁或更大的成年人，更优选55岁或更大的成年人。在一个实施方案中，待接种疫苗的受试者是65岁或更大、70岁或更大、75岁或更大或者80岁或更大的成年人。

[0600] 在一个实施方案中，待接种疫苗的受试者是免疫受损的个体，特别是人。免疫受损的个体通常被定义为表现出对传染因子攻击建立正常体液或细胞防御的能力减弱或降低的人。

[0601] 在本发明的一个实施方案中，待接种疫苗的免疫受损的受试者患有损害免疫系统并导致不足以提供针对肺炎球菌疾病的保护或者治疗肺炎球菌疾病的抗体反应的疾病或病症。

[0602] 在一个实施方案中，所述疾病是原发性免疫缺陷病症。优选地，所述原发性免疫缺陷病症选自:T细胞和B细胞联合免疫缺陷、抗体缺乏、明确定义的综合征、免疫失调疾病、吞噬细胞病症、先天免疫缺陷、自身炎症病症和补体缺乏。在一个实施方案中，所述原发性免疫缺陷病症是T细胞和B细胞联合免疫缺陷、抗体缺乏、明确定义的综合征、免疫失调疾病、吞噬细胞病症、先天免疫缺陷、自身炎症病症和补体缺乏。在一个实施方案中，所述原发性免疫缺陷病症选自WO 2010/125480第24页第11行至第25页第19行公开的病症。

[0603] 在本发明的一个特定实施方案中，待接种疫苗的免疫受损的受试者患有选自由以下组成的组的疾病:HIV感染、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、癌症、慢性心脏或肺部疾病、充血性心力衰竭、糖尿病、慢性肝病、酒精中毒、肝硬化、脊髓液渗漏、心肌病、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、脾功能障碍(诸如镰状细胞病)、脾功能缺乏(无脾症)、血液恶性肿瘤、白血病、多发性骨髓瘤、霍奇金病、淋巴瘤、肾衰竭、肾病综合征和哮喘。

[0604] 在本发明的一个实施方案中，待接种疫苗的免疫受损的受试者患有营养不良。

[0605] 在本发明的一个特定实施方案中，待接种疫苗的免疫受损的受试者正在服用降低身体对感染的抵抗力的药物或治疗。在一个实施方案中，所述药物选自WO 2010/125480第26页第33行至第26页第4行中公开的药物。

[0606] 在本发明的一个特定实施方案中，待接种疫苗的免疫受损的受试者是吸烟者。

[0607] 在本发明的一个特定实施方案中，待接种疫苗的免疫受损的受试者的白血细胞计数(白细胞计数)低于5x 10^9个细胞/升，或低于4x 10^9个细胞/升，或低于3x 10^9个细胞/升，或低于2x 10^9个细胞/升，或低于1x 10^9个细胞/升，或低于0.5x 10^9个细胞/升，或低于0.3x

10^9个细胞/升,或低于0.1x 10^9个细胞/升。

[0608] 白血细胞计数(白细胞计数):血液中白血细胞(WBC)的数量。通常将WBC作为CBC(全血计数)的一部分进行测量。白血细胞是血液中的抗感染细胞,与称为红细胞的红(携氧)血细胞截然不同。有不同类型的白血细胞,包括嗜中性粒细胞(多形核白细胞;PMN)、条带细胞(band cell)(稍微不成熟的嗜中性粒细胞)、T型淋巴细胞(T细胞)、B型淋巴细胞(B细胞)、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。所有类型的白血细胞都反映在白血细胞计数中。白血细胞计数的正常范围通常在每立方毫米血液4,300至10,800个细胞之间。这也称为白细胞计数,可用国际单位表示为4.3-10.8x 10^9个细胞/升。

[0609] 在本发明的一个特定实施方案中,待接种疫苗的免疫受损的受试者患有嗜中性粒细胞减少症。在本发明的一个特定实施方案中,待接种疫苗的免疫受损的受试者的嗜中性粒细胞计数低于2x 10^9个细胞/升,或低于1x 10^9个细胞/升,或低于0.5x 10^9个细胞/升,或低于0.1x 10^9个细胞/升,或低于0.05x 10^9个细胞/升。

[0610] 白细胞计数低或"嗜中性粒细胞减少症"是以循环血液中嗜中性粒细胞水平异常低为特征的疾患。嗜中性粒细胞是有助于预防和对抗感染的特殊类型的白血细胞。癌症患者经历嗜中性粒细胞减少症的最常见原因是化学疗法的副作用。化学疗法引起的嗜中性粒细胞减少症增加了患者感染的风险,并干扰了癌症治疗。

[0611] 在本发明的一个特定实施方案中,待接种疫苗的免疫受损的受试者的CD4+细胞计数低于500/mm^3,或CD4+细胞计数低于300/mm^3,或CD4+细胞计数低于200/mm^3,CD4+细胞计数低于100/mm^3,CD4+细胞计数低于75/mm^3,或CD4+细胞计数低于50/mm^3。

[0612] 通常以mm^3中的细胞数报告CD4细胞检验。正常的CD4计数介于500个与1600个之间,CD8计数介于375个与1100个之间。患有HIV的人中CD4计数急剧下降。

[0613] 在本发明的一个实施方案中,本文公开的任何免疫受损的受试者是人类男性或人类女性。在本发明的一个实施方案中,本文公开的任何免疫受损的受试者是人类男性。在本发明的一个实施方案中,本文公开的任何免疫受损的受试者是人类女性。

[0614] 9本发明免疫原性组合物的施用方案

[0615] 在某些情况下,只需要一个剂量的根据本发明的免疫原性组合物,但在某些情况下,诸如免疫缺陷更严重的情况下,可给予第二、第三或第四剂量。初次接种疫苗后,受试者可以间隔适当的时间接受一次或多次加强免疫。

[0616] 在一个实施方案中,根据本发明的免疫原性组合物的疫苗接种方案是单剂量。在一个特定实施方案中,所述单剂量方案用于至少2岁的健康人。

[0617] 在一个实施方案中,根据本发明的免疫原性组合物的疫苗接种方案是多剂量方案。在一个特定实施方案中,所述多剂量方案由间隔约1个月至约2个月隔开的一系列2个剂量组成。在一个特定实施方案中,所述多剂量方案间隔约1个月隔开的由一系列2个剂量组成,或隔约2个月隔开的一系列间2个剂量组成。

[0618] 在另一个实施方案中,所述多剂量方案由间隔约1个月至约2个月隔开的一系列3个剂量组成。在另一个实施方案中,所述多剂量方案由间隔约1个月隔开的一系列3个剂量组成,或间隔约2个月隔开的一系列3个剂量组成。

[0619] 在另一个实施方案中,所述多剂量方案由间隔约1个月至约2个月隔开的一系列3个剂量,接着在第一个剂量后约10个月至约13个月的第四剂量组成。在另一个实施方案中,

所述多剂量方案由间隔约1个月隔开的一系列3个剂量，接着在第一个剂量后约10个月至约13个月的第四个剂量组成，或由间隔约2个月隔开的一系列3个剂量，接着在第一个剂量后约10个月至约13个月的第四个剂量组成。

[0620] 在一个实施方案中，多剂量方案由在一岁内至少一剂量(例如1、2或3个剂量)，随后至少一个幼儿剂量组成。

[0621] 在一个实施方案中，多剂量方案由始于2个月大时的间隔约1个月至约2个月隔开(例如，剂量之间25-56天)的一系列2或3个剂量，接着在12-18个月大时的幼儿剂量组成。在一个实施方案中，多剂量方案由始于2个月大时的间隔约1个月至约2个月隔开(例如，剂量之间25-56天)的一系列3个剂量，接着在12-15个月大时的幼儿剂量组成。在一个实施方案中，多剂量方案由始于2个月大时的间隔约2个月隔开的一系列2个剂量，接着在12-18个月大时的幼儿剂量组成。

[0622] 在一个实施方案中，多剂量方案由2、4、6和12-15个月大时的4剂量系列疫苗组成。

[0623] 在一个实施方案中，在第0天给予初免剂量，并以约2周至约24周的间隔，优选以4-8周的给药间隔给予一次或多次加强。

[0624] 在一个实施方案中，在第0天给予初免剂量，并在约3个月后给予加强。

[0625] 10.本发明的免疫原性组合物组的免疫方案

[0626] 在一些情况下，仅需要一个剂量的本发明免疫原性组合物组，但在一些情况下，诸如较严重免疫缺陷或免疫不成熟的情况下，可给予第二、第三或第四剂量。初次接种疫苗后，受试者可以间隔适当的时间接受一次或多次加强免疫。

[0627] 在一个实施方案中，根据本发明的免疫原性组合物组的疫苗接种方案是单剂量。在一个特定实施方案中，所述单剂量方案用于至少2岁的健康人。

[0628] 在一个实施方案中，本发明的免疫原性组合物组的疫苗接种方案是多剂量方案。多剂量方案经常用于诸如免疫缺陷(诸如人老年个体或人免疫缺陷个体)或免疫不成熟(诸如人新生儿(即三个月以下)、婴儿(即3个月至一岁)或幼儿(即一岁至四岁))的情况。在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由间隔约1个月至约12个月隔开的一系列2个剂量组成。在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由间隔约1个月至约6个月隔开的一系列2个剂量组成。在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由间隔约1个月隔开的一系列2个剂量组成。在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由间隔约2个月隔开的一系列2个剂量组成。

[0629] 在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由一系列3个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约12个月隔开。

[0630] 在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由一系列3个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约6个月隔开。

[0631] 在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由一系列4个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约12个月隔开。

[0632] 在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由一系列4个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约6个月隔开。

[0633] 在另一个实施方案中，所述多剂量方案由一系列3个剂量(其中每个剂量间隔约1个月至约4个月隔开)，接着在第一个剂量之后约10个月至约13个月的第4剂量组成。

[0634] 在另一个实施方案中，所述多剂量方案由一系列3个剂量(其中每个剂量间隔约1

个月至约2个月隔开)，接着在第一个剂量之后约10个月至约13个月的第4剂量组成。

[0635] 在一个实施方案中，多剂量方案由在一岁内至少一剂量(例如1、2或3个剂量)，随后至少一个幼儿剂量组成。

[0636] 在一个实施方案中，所述多剂量方案由始于2个月大时的一系列2或3个剂量(其中每个剂量间隔约1个月至约2个月隔开(例如剂量之间28-56天))，接着12-18个月大时的幼儿剂量组成。在一个实施方案中，所述多剂量方案由始于2个月大时的一系列3个剂量(其中每个剂量间隔约1个月至约2个月隔开(例如剂量之间28-56天))，接着12-15个月大时的幼儿剂量组成。在另一个实施方案中，多剂量方案由始于2个月大时的间隔约2个月隔开的一系列2个剂量，接着在12-18个月大时的幼儿剂量组成。

[0637] 在一个实施方案中，多剂量方案由2、4、6和12-15个月大时的4剂量系列疫苗组成。

[0638] 在一个实施方案中，在第0天给予初免剂量，并以剂量之间约2周至约24周的间隔，优选以4-8周的给药间隔给予一个或多个加强剂量。

[0639] 在一个实施方案中，在第0天给予初免剂量，并在约3个月后给予加强。

[0640] 在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由一系列5个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约12个月隔开。

[0641] 在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由一系列5个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约6个月隔开。在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由一系列5个剂量组成，其中每个剂量间隔约1、2、3、4、5或6个月隔开。在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由一系列5个剂量(其中每个剂量间隔约1个月隔开)组成，或由一系列5个剂量(其中每个剂量间隔约2个月隔开)组成。

[0642] 本发明的一方面涉及用于与第二免疫原性组合物同时、并行、相伴或依次施用的本发明的任何免疫原性组合物组。

[0643] 在本发明的一方面，将根据本发明的免疫原性组合物组的第一免疫原性组合物与第二免疫原性组合物同时、并行、相伴或依次施用。

[0644] 在本发明的一方面，将根据本发明的免疫原性组合物组的第一免疫原性组合物与第二免疫原性组合物同时施用。

[0645] 在本发明的一方面，将根据本发明的免疫原性组合物组的第一免疫原性组合物与第二免疫原性组合物并行施用。

[0646] 在本发明的一方面，将根据本发明的免疫原性组合物组的第一免疫原性组合物与第二免疫原性组合物相伴施用。

[0647] 在本发明的一方面中，将根据本发明的免疫原性组合物组的第一免疫原性组合物与第二免疫原性组合物依次施用。

[0648] 在一些情形中，仅需要一个剂量的每一种免疫原性组合物，但在一些情况下，可给予一种或每种免疫原性组合物的第二、第三或第四剂量。初次接种疫苗后，受试者可以间隔适当的时间接受一次或多次加强免疫。

[0649] 在一个实施方案中，本发明涉及其中公开的免疫原性组合物组，用于第一和第二免疫原性组合物的相伴施用。

[0650] 在一个实施方案中，所述相伴施用的疫苗接种方案是单剂量(第一和第二免疫原性组合物的施用，尽管以分开的单位剂型施用，但出于定义免疫方案的目的，被认为是单剂

量的)。在一个特定实施方案中,所述单剂量方案用于至少2岁的健康人。

[0651] 在一个实施方案中,所述相伴施用的疫苗接种方案是多剂量方案(第一和第二免疫原性组合物的施用,尽管以分开的单位剂型施用,但出于定义免疫方案的目的,被认为是单剂量的)。在一个特定实施方案中,所述多剂量方案由间隔约1个月至约12个月隔开的一系列2个剂量组成。在一个特定实施方案中,所述方案由间隔约1个月至约6个月隔开的一系列2个剂量组成。在一个特定实施方案中,所述方案由间隔约1个月隔开的一系列2个剂量组成。在一个特定实施方案中,所述方案由间隔约2个月隔开的一系列2个剂量组成。

[0652] 在另一个实施方案中,所述多剂量方案由一系列3个剂量组成,其中每个剂量间隔约1个月至约12个月隔开。在一个特定实施方案中,所述方案由一系列3个剂量组成,其中每个剂量间隔约1个月至约6个月隔开。在另一个实施方案中,所述方案由一系列3个剂量组成,其中每个剂量间隔约1个月隔开。在另一个实施方案中,所述方案由一系列3个剂量组成,其中每个剂量间隔约2个月隔开。

[0653] 在一个特定实施方案中,所述多剂量方案由间隔约1个月至约12个月隔开的一系列4个剂量组成。在一个特定实施方案中,所述多剂量方案由间隔约1个月至约6个月隔开的一系列4个剂量组成。在一个特定实施方案中,所述多剂量方案由间隔约1个月隔开的一系列4个剂量组成。在一个特定实施方案中,所述多剂量方案由间隔约2个月隔开的一系列4个剂量组成。

[0654] 在另一个实施方案中,所述多剂量方案由一系列3个剂量(其中每个剂量间隔约1个月至约4个月隔开),接着在第一个剂量之后约10个月至约13个月的第4剂量组成。在另一个实施方案中,所述方案由一系列3个剂量(其中每个剂量间隔约1个月至约2个月隔开),接着在第一个剂量之后约10个月至约13个月的第4剂量组成。在另一个实施方案中,所述方案由一系列3个剂量(其中每个剂量间隔约1个月隔开),接着在第一个剂量之后约10个月至约13个月的第4剂量组成。在另一个实施方案中,所述方案由一系列3个剂量(其中每个剂量间隔约2个月隔开),接着在第一个剂量之后约10个月至约13个月的第4剂量组成。

[0655] 在一个实施方案中,多剂量方案由在一岁内至少一剂量(例如1、2或3个剂量),随后至少一个幼儿剂量组成。

[0656] 在一个实施方案中,所述多剂量方案由始于2个月大时的一系列2或3个剂量(其中每个剂量间隔约1个月至约2个月隔开(例如剂量之间28-56天)),接着12-18个月大时的幼儿剂量组成。在一个实施方案中,所述方案由始于2个月大时的一系列3个剂量(其中每个剂量间隔约1个月至约2个月隔开(例如剂量之间28-56天)),接着12-15个月大时的幼儿剂量组成。在另一个实施方案中,所述方案由始于2个月大时的间隔约2个月隔开的一系列2个剂量,接着12-18个月大时的幼儿剂量组成。

[0657] 在一个实施方案中,所述多剂方案由2、4、6和12-15个月大时施用的一系列4个剂量的疫苗组成。

[0658] 在一个实施方案中,在第0天给予初免剂量,并以约2至约4周的间隔,优选以4-8周的给药间隔期给予一个或多个加强剂量。

[0659] 在一个实施方案中,在第0天给予初免剂量,并在约3个月后给予加强。

[0660] 在另一个实施方案中,本发明涉及其中公开的免疫原性组合物组,用于第一和第二免疫原性组合物的并行施用。

[0661] 在一个实施方案中，所述并行施用的疫苗接种方案是单剂量(第一和第二免疫原性组合物的施用，尽管以分开的单位剂型施用，但出于定义免疫方案的目的，被认为是单剂量的)。在一个特定实施方案中，所述单剂量方案用于至少2岁的健康人。

[0662] 在一个实施方案中，所述并行施用的疫苗接种方案是多剂量方案，特别是上文公开的用于相伴施用的多种方案中的任一种。

[0663] 在一个实施方案中，本发明涉及一组如其中公开的免疫原性组合物，用于第一和第二免疫原性组合物的并行施用。

[0664] 在一个实施方案中，首先施用根据本发明的第一免疫原性组合物，然后施用第二免疫原性组合物。在另一个实施方案中，首先施用第二免疫原性组合物，然后施用根据本发明的第一免疫原性组合物。

[0665] 在一个实施方案中，所述依次施用的疫苗接种方案由一系列2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个剂量组成。

[0666] 在一个实施方案中，所述依次施用的疫苗接种方案由一系列2个剂量组成。在一个实施方案中，所述依次施用的疫苗接种方案由一系列4个剂量组成。在一个实施方案中，所述依次施用的疫苗接种方案由一系列6个剂量组成。在一个实施方案中，所述依次施用的疫苗接种方案由一系列8个剂量组成。

[0667] 在一个实施方案中，所述依次施用的疫苗接种方案由一系列2个剂量组成。在一个实施方案中，所述依次施用的疫苗接种方案由间隔约1个月至约12个月隔开的一系列2个剂量组成。在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由间隔约1个月至约6个月隔开的一系列2个剂量组成。在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由间隔约1个月隔开的一系列2个剂量组成。在一个特定实施方案中，所述多剂量方案由间隔约2个月隔开的一系列2个剂量组成。

[0668] 在所述2-剂量方案的实施方案中，首先施用根据本发明的第一免疫原性组合物，然后施用第二免疫原性组合物。在另一个实施方案中，首先施用第二免疫原性组合物，然后施用根据本发明的第一免疫原性组合物。

[0669] 在一个实施方案中，所述依次施用的疫苗接种方案由一系列3个剂量组成。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列3个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约12个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列3个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约6个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列3个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约2个月隔开。

[0670] 在所述3-剂量方案的实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为前两个剂量施用，并将第二免疫原性组合物作为第三剂量施用。

[0671] 在所述3-剂量方案的另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为前两个剂量施用，并将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第三剂量施用。

[0672] 在所述3-剂量方案的另一个实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第一剂量施用，并将第二免疫原性组合物作为第二剂量施用，以及将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第三剂量施用。

[0673] 在所述3-剂量方案的又一另外的实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第一剂量施用，并将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第二剂量施用，以及将第二免疫原性

组合物作为第三剂量施用。

[0674] 在所述3-剂量方案的又一另外的实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第一剂量施用，并将第二免疫原性组合物作为第二剂量和第三剂量施用。

[0675] 在所述3-剂量方案的又一另外的实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第一剂量施用，并将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第二剂量和第三剂量施用。

[0676] 在一个实施方案中，所述依次施用的疫苗接种方案由一系列4个剂量组成。

[0677] 在一个特定实施方案中，所述方案由一系列4个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约12个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列4个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约6个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列4个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约2个月隔开。

[0678] 在所述4-剂量方案的实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为前3个剂量施用，并将第二免疫原性组合物作为第四剂量施用。

[0679] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为前3个剂量施用，并将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第四剂量施用。

[0680] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第一和第二剂量施用，并将第二免疫原性组合物作为第三和第四剂量施用。

[0681] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第一和第二剂量施用，并将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第三和第四剂量施用。

[0682] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第一和第二剂量施用，将第二免疫原性组合物作为第三剂量施用以及将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第四剂量施用。

[0683] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第一和第二剂量施用，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第三剂量施用以及将第二免疫原性组合物作为第四剂量施用。

[0684] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第一剂量施用，并将第二免疫原性组合物作为第二、第三和第四剂量施用。

[0685] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第一剂量施用，并将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第二、第三和第四剂量施用。

[0686] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第一剂量施用，并将第二免疫原性组合物作为第二剂量施用，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第三剂量施用以及将第二免疫原性组合物作为第四剂量施用。

[0687] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第一剂量施用，将根据本发明的第一免疫原性组合物作作为第二剂量施用，将第二免疫原性组合物作为第三剂量施用以及将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第四剂量施用。

[0688] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第一剂量施用，将第二免疫原性组合物作为第二剂量施用，以及将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第三和第四剂量施用。

[0689] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第一剂量施用，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第二剂量施用，以及将第二免疫原性组合物

作为第三和第四剂量施用。

[0690] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第一剂量施用，将第二免疫原性组合物作为第二和第三剂量施用，以及将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第四剂量施用。

[0691] 在所述4-剂量方案的另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第一剂量施用，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第二和第三剂量施用，以及将第二免疫原性组合物作为第四剂量施用。

[0692] 在一个实施方案中，所述依次施用的疫苗接种方案由一系列5个剂量组成。

[0693] 在一个特定实施方案中，所述方案由一系列5个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约12个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列5个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约6个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列5个剂量组成，其中每个剂量间隔约1个月至约2个月隔开。

[0694] 在所述5-剂量方案的实施方案中，第一免疫原性组合物(在下表中命名为第1IC)和第二免疫原性组合物(在下表中命名为第2IC)以下列顺序施用：

[0695]

方案编号	剂量				
	1	2	3	4	5
1	第 2 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC
2	第 2 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC
3	第 2 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC
4	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC
5	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC

[0696]

6	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 1 IC
7	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC
8	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 2 IC
9	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC
10	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC
11	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC
12	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC
13	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC
14	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC
15	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 1 IC
16	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 2 IC
17	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC
18	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC
19	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC
20	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC
21	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC
22	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC
23	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 1 IC
24	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 2 IC
25	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC	第 1 IC
26	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 2 IC
27	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC	第 1 IC
28	第 1 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 2 IC
29	第 1 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC	第 1 IC
30	第 1 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 1 IC	第 2 IC

[0697] 上表提供了不同剂量的第一和第二免疫原性组合物(分别命名为第1IC和第2IC)的施用顺序,例如方案编号1应理解为:在所述5剂量方案的实施方案中,将第二免疫原性组合物作为第一、第二、第三和第四剂量施用,并将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第五剂量施用。

[0698] 在一个优选实施方案中,第一和第二免疫原性组合物的施用顺序根据方案1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、16、17、18、19、20或21。

[0699] 在一个实施方案中,所述依次给药的疫苗接种方案由一系列6个剂量组成。

[0700] 在一个特定实施方案中,所述方案由一系列6个剂量组成,其中每个剂量间隔约1至约12个月隔开。在一个特定实施方案中,所述方案由一系列6个剂量组成,其中每个剂量

间隔约1至约6个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列6个剂量组成，其中每个剂量间隔约1至约2个月隔开。

[0701] 在所述6-剂量方案的一个实施方案中，第一免疫原性组合物和第二免疫原性组合物按照为5-剂量方案提供的30个方案(见上表，方案1至30)中的任一个方案的顺序施用，接着施用第六剂量。在一个实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第六剂量施用。在另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第六剂量施用。

[0702] 在一个实施方案中，所述依次给药的疫苗接种方案由一系列7个剂量组成。

[0703] 在一个特定实施方案中，所述方案由一系列7个剂量组成，其中每个剂量间隔约1至约12个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列7个剂量组成，其中每个剂量间隔约1至约6个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列7个剂量组成，其中每个剂量间隔约1至约2个月隔开。

[0704] 在所述7-剂量方案的一个实施方案中，第一免疫原性组合物和第二免疫原性组合物按照为6-剂量方案提供的方案(见上文)中的任一个方案的顺序施用，接着施用第七剂量。在一个实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第七剂量施用。在另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第七剂量施用。

[0705] 在一个实施方案中，所述依次给药的疫苗接种方案由一系列8个剂量组成。

[0706] 在一个特定实施方案中，所述方案由一系列8个剂量组成，其中每个剂量间隔约1至约12个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列8个剂量组成，其中每个剂量间隔约1至约6个月隔开。在一个特定实施方案中，所述方案由一系列8个剂量组成，其中每个剂量间隔约1至约2个月隔开。

[0707] 在所述8-剂量方案的实施方案中，根据本发明的第一免疫原性组合物和第二免疫原性组合物按照为7-剂量方案提供的方案(见上文)中的任一个方案的顺序施用，接着施用第八剂量。在一个实施方案中，将根据本发明的第一免疫原性组合物作为第八剂量施用。在另一个实施方案中，将第二免疫原性组合物作为第八剂量施用。

[0708] 在一个实施方案中，通过肌内注射施用本文公开的免疫原性组合物。在一个实施方案中，通过皮下注射施用本文公开的免疫原性组合物。

[0709] 在一个实施方案中，通过在大腿或手臂中肌内注射来施用本文公开的免疫原性组合物。在一个实施方案中，注射部位是大腿前外侧肌肉或三角肌。

[0710] 在一个实施方案中，通过在大腿或手臂中皮下注射来施用免疫原性组合物。在一个实施方案中，注射部位是大腿前外侧肌肉上方的脂肪组织或三头肌上方的脂肪组织。

[0711] 在相伴施用的情况下，第一次注射可以在一条大腿中进行，第二次注射可以在另一条大腿中(优选在大腿前外侧肌肉中)进行。或者，第一次注射可以在一只手臂上进行，第二次注射可以在另一只手臂上(优选在三角肌上)进行。第一次注射还可在大腿中进行，第二次注射在手臂上进行，或者第一次注射在手臂上进行，第二次注射在大腿中进行。

[0712] 一方面，本发明涉及用于上文公开的任何免疫方案的本发明的免疫原性组合物组。

[0713] 11试剂盒和方法

[0714] 在一个实施方案中，本发明涉及包含本文公开的免疫原性组合物或免疫原性组合物组和信息小册子的试剂盒。

[0715] 在一个实施方案中,所述信息小册子提及组合物或免疫原性组合物组引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力。

[0716] 在一个实施方案中,所述信息小册子提及所述组合物或免疫原性组合物组在人群中以≥0.35μg/mL的浓度引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的抗荚膜抗体的能力。

[0717] 在一个实施方案中,所述信息小册子提及组合物或免疫原性组合物组在人群体中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度的能力。

[0718] 在一个实施方案中,本发明涉及产生包含免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[0719] -产生本公开的免疫原性组合物,以及

[0720] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和信息小册子,其中所述信息小册子提及所述组合物引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力。

[0721] 在一个实施方案中,本发明涉及用于产生试剂盒的方法,所述试剂盒包含免疫原性组合物组和信息小册子,所述方法包括以下步骤:

[0722] -产生本公开的免疫原性组合物组,以及

[0723] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和信息小册子,其中所述信息小册子提及所述免疫原性组合物组引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力。

[0724] 在一个实施方案中,本发明涉及产生包含免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[0725] -产生本公开的免疫原性组合物,以及

[0726] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和信息小册子,其中所述信息小册子提及所述组合物在人群中以≥0.35μg/mL的浓度引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的抗荚膜抗体的能力。

[0727] 在一个实施方案中,本发明涉及用于产生试剂盒的方法,所述试剂盒包含免疫原性组合物组和信息小册子,所述方法包括以下步骤:

[0728] -产生本公开的免疫原性组合物组,以及

[0729] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和信息小册子,其中所述信息小册子提及免疫原性组合物组在人群中以≥0.35μg/mL的浓度引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的抗荚膜抗体的能力。

[0730] 在一个实施方案中,本发明涉及产生包含免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[0731] -产生本公开的免疫原性组合物,以及

[0732] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和信息小册子,其中所述信息小册子提及组合物在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度的能力。

[0733] 在一个实施方案中,本发明涉及用于产生试剂盒的方法,所述试剂盒包含免疫原性组合物组和信息小册子,所述方法包括以下步骤:

[0734] -产生本公开的免疫原性组合物组,以及

[0735] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和信息小册子,其中所述信息小册子提及免疫原性组合物组在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度的能

力。

[0736] 在一个实施方案中,本发明涉及产生包含免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[0737] -产生本公开的免疫原性组合物;

[0738] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及所述组合物引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力;

[0739] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和所述信息小册子。

[0740] 在一个实施方案中,本发明涉及用于产生试剂盒的方法,所述试剂盒包含免疫原性组合物组和信息小册子,所述方法包括以下步骤:

[0741] -产生本公开的免疫原性组合物组;

[0742] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及所述组合物组引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力;

[0743] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和所述信息小册子。

[0744] 在一个实施方案中,本发明涉及产生包含免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[0745] -产生本公开的免疫原性组合物;

[0746] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及组合物在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的抗荚膜抗体的能力;

[0747] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和所述信息小册子。

[0748] 在一个实施方案中,本发明涉及用于产生试剂盒的方法,所述试剂盒包含免疫原性组合物组和信息小册子,所述方法包括以下步骤:

[0749] -产生本公开的免疫原性组合物组;

[0750] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及免疫原性组合物组在人群中以≥0.35μg/mL的浓度引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的抗荚膜抗体的能力;

[0751] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和所述信息小册子。

[0752] 在一个实施方案中,本发明涉及产生包含免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[0753] -产生本公开的免疫原性组合物;

[0754] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及组合物在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度的能力;

[0755] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和所述信息小册子。

[0756] 在一个实施方案中,本发明涉及用于产生试剂盒的方法,所述试剂盒包含免疫原性组合物组和信息小册子,所述方法包括以下步骤:

[0757] -产生本公开的免疫原性组合物组;

[0758] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及免疫原性组合物组在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度的能力;

[0759] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和所述信息小册子。

[0760] 12本发明还提供了如在以下编号的段落1至361中定义的以下实施方案。

[0761] 1.一种免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物、肺炎链球菌血

清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0762] 2.一种免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0763] 3.段落2的免疫原性组合物,其中当肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物存在于组合物中时,所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖,并且当肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物存在时,所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0764] 4.一种免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0765] 5.段落4的免疫原性组合物,其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖。

[0766] 6.一种免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0767] 7.段落6的免疫原性组合物,其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖。

[0768] 8.段落1-7中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和/或23F的至少一种糖缀合物。

[0769] 9.段落1-7中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的至少一种糖缀合物。

[0770] 10.段落1-7中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含10种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物:1、5、4、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F。

[0771] 11.段落1-7中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含12种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物:1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F。

[0772] 12.段落1-7中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含13种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物:1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F。

[0773] 13.段落1-12中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型22F的至少一种糖缀合物。

[0774] 14.段落1-13中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型33F的至少一种糖缀合物。

[0775] 15.段落1-14中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型8的至少一种糖缀合物。

[0776] 16.段落1-15中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型10A的至少一种糖缀合物。

[0777] 17.段落1-16中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型11A的至少一种糖缀合物。

[0778] 18.段落1-17中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含肺炎链球菌血清型12F的至少一种糖缀合物。

[0779] 19.段落1-17中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含肺炎

链球菌血清型22F的至少一种糖缀合物和肺炎链球菌血清型33F的至少一种糖缀合物。

[0780] 20.段落1-17中任一项的免疫原性组合物,其中所述免疫原性组合物还包含6种以下肺炎链球菌血清型中每一种的至少一种糖缀合物:22F、33F、12F、10A、11A和8。

[0781] 21.段落1-20中任一项的免疫原性组合物,其中所述糖缀合物单独地与载体蛋白缀合。

[0782] 22.段落1-21中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0783] 23.段落1-22中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0784] 24.段落1-23中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0785] 25.段落1-24中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0786] 26.段落1-25中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0787] 27.段落1-26中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型12F的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0788] 28.段落1-27中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型10A的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0789] 29.段落1-28中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型11A的糖缀合物如果存在的话,其与CRM197缀合。

[0790] 30.段落1-29中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型8的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0791] 31.段落1-30中任一项的免疫原性组合物,其中来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0792] 32.段落1-31中任一项的免疫原性组合物,其中来自肺炎链球菌血清型1、5和7F的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0793] 33.段落1-32中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0794] 34.段落1-33中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型3的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[0795] 35.段落1-34中任一项的免疫原性组合物,其中所有所述糖缀合物都单独地与CRM_{197}缀合。

[0796] 36.段落1-24中任一项的免疫原性组合物,其中如果存在的话,来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和23F的糖缀合物单独地与PD缀合,来自肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合,来自肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合。

[0797] 37.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自8种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0798] 38.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自9种不同肺炎球菌血清型的

糖缀合物。

[0799] 39.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自10种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0800] 40.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自11种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0801] 41.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自12种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0802] 42.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自13种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0803] 43.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自14种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0804] 44.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自15种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0805] 45.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自16种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0806] 46.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自17种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0807] 47.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自18种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0808] 48.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自19种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0809] 49.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自20种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0810] 50.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自21种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0811] 51.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自22种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0812] 52.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自23种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0813] 53.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含来自24种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[0814] 54.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其为2价、3价、4价、5价、6价、7价、8价、9价、10价、11价、12价、13价、14价、15价、16价、17价、18价、19价或20价肺炎球菌缀合物组合物。

[0815] 55.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其为16价肺炎球菌缀合物组合物。

[0816] 56.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其为19价肺炎球菌缀合物组合物。

[0817] 57.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其为20价肺炎球菌缀合物组合物。

[0818] 58.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其为21价肺炎球菌缀合物组合物。

[0819] 59.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含21价肺炎球菌缀合物组合物。

[0820] 60.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含22价肺炎球菌缀合物组合物。

[0821] 61.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含23价肺炎球菌缀合物组合物。

[0822] 62.段落1-36中任一项的免疫原性组合物,其包含24价肺炎球菌缀合物组合物。

[0823] 63.段落1-63中任一项的免疫原性组合物,其中免疫原性组合物的所有糖缀合物都独立地与载体蛋白缀合。

[0824] 64.段落1-64中任一项的免疫原性组合物,其中糖缀合物都各自与CRM_{197}缀合。

[0825] 65.段落1-64中任一项的免疫原性组合物,其中糖缀合物全部各自与CRM_{197}缀合。

[0826] 66.免疫原性组合物组,其包含:(a)第一免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物;和(b)第二免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物,其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖,并且其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0827] 67.段落66的免疫原性组合物组,其用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0828] 68.免疫原性组合物组,其包含:(a)第一免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物;和(b)第二免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物,其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖,其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0829] 69.段落68的免疫原性组合物组,其用于并行、相伴或依次施用。

[0830] 70.免疫原性组合物组,其包含:(a)第一免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物;和(b)第二免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物,其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0831] 71.段落70的免疫原性组合物组,其用于并行、相伴或依次施用。

[0832] 72.免疫原性组合物组,其由以下组成:(a)第一免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物;和(b)第二免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物,其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的荚膜糖,并且其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0833] 73.段落72的免疫原性组合物组,其用于并行、相伴或依次施用。

[0834] 74.免疫原性组合物组,其由以下组成:(a)第一免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物;和(b)第二免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物,其中所述组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的荚膜糖,并且其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0835] 75.段落74的免疫原性组合物组,其用于并行、相伴或依次施用。

[0836] 76.免疫原性组合物组,其由以下组成:(a)第一免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物;和(b)第二免疫原性组合物,其包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物,其中所述免疫原性组合物用于同时、并行、相伴或依次施用。

[0837] 77.段落76的免疫原性组合物组,其用于并行、相伴或依次施用。

[0838] 78.段落66-77中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物除了包含肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外,还包含来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、

14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0839] 79.段落78的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物另外包含肺炎链球菌血清型1、5和7F的糖缀合物。

[0840] 80.段落78-79中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物另外包含肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物。

[0841] 81.段落78-80中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物另外包含肺炎链球菌血清型3的糖缀合物。

[0842] 82.段落78-81中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物另外包含肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物。

[0843] 83.段落78-82中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物另外包含肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物。

[0844] 84.段落78-81中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物除了包含肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，还包含肺炎链球菌血清型8、10A、11A、12F、22F和33F的糖缀合物。

[0845] 85.段落78-84中任一项的免疫原性组合物组，其中第一免疫原性组合物的所有糖缀合物都各自与载体蛋白缀合。

[0846] 86.段落78-85中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0847] 87.段落78-86中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型1、5和7F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0848] 88.段落78-87中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0849] 89.段落78-88中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型3的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0850] 90.段落78-89中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0851] 91.段落78-90中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0852] 92.段落78-91中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型10A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0853] 93.段落78-92中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型11A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0854] 94.段落78-93中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型12F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0855] 95.段落78-94中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型8的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0856] 96.段落78-95中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性组合物的糖缀合物全部独立地与CRM_{197}缀合。

[0857] 97.段落78-85中任一项的免疫原性组合物组，其中如果存在的话，第一免疫原性

组合物的肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和23F的糖缀合物独立地与PD缀合，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合，第一免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合。

[0858] 98.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含7至25种不同血清型的肺炎链球菌。

[0859] 99.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自7种不同血清型的糖缀合物。

[0860] 100.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自7种不同血清型的糖缀合物。

[0861] 101.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自8种不同血清型的糖缀合物。

[0862] 102.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自10种不同血清型的糖缀合物。

[0863] 103.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自11种不同血清型的糖缀合物。

[0864] 104.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自12种不同血清型的糖缀合物。

[0865] 105.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自13种不同血清型的糖缀合物。

[0866] 106.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自14种不同血清型的糖缀合物。

[0867] 107.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自15种不同血清型的糖缀合物。

[0868] 108.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自16种不同血清型的糖缀合物。

[0869] 109.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自17种不同血清型的糖缀合物。

[0870] 110.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自18种不同血清型的糖缀合物。

[0871] 111.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自19种不同血清型的糖缀合物。

[0872] 112.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自20种不同血清型的糖缀合物。

[0873] 113.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自21种不同血清型的糖缀合物。

[0874] 114.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自22种不同血清型的糖缀合物。

[0875] 115.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物包含来自23种不同血清型的糖缀合物。

[0876] 116.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物包含来自24种不同血清型的糖缀合物。

[0877] 117.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是7价肺炎球菌缀合物组合物。

[0878] 118.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是8价肺炎球菌缀合物组合物。

[0879] 119.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是9价肺炎球菌缀合物组合物。

[0880] 120.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是10价肺炎球菌缀合物组合物。

[0881] 121.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是11价肺炎球菌缀合物组合物。

[0882] 122.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是12价肺炎球菌缀合物组合物。

[0883] 123.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是13价肺炎球菌缀合物组合物。

[0884] 124.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是14价肺炎球菌缀合物组合物。

[0885] 125.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物。

[0886] 126.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物。

[0887] 127.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是17价肺炎球菌缀合物组合物。

[0888] 128.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是18价肺炎球菌缀合物组合物。

[0889] 129.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是19价肺炎球菌缀合物组合物。

[0890] 130.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物。

[0891] 131.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是21价肺炎球菌缀合物组合物。

[0892] 132.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是22价肺炎球菌缀合物组合物。

[0893] 133.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是23价肺炎球菌缀合物组合物。

[0894] 134.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是24价肺炎球菌缀合物组合物。

[0895] 135.段落66-97中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第一免疫原性组合物是

25价肺炎球菌缀合物组合物。

[0896] 136.段落66-85中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物是8价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0897] 137.段落66-85中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物是14价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0898] 138.段落66-85中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和22F的糖缀合物。

[0899] 139.段落66-85中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和33F的糖缀合物。

[0900] 140.段落66-85中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0901] 141.段落66-85中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15B或15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含单独地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0902] 142.段落66-141中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第一免疫原性组合物还包含如第4节中所公开的一种或多种佐剂。

[0903] 143.段落66-142中任一项的免疫原性组合物组，其中如第5节中所公开的那样配制所述第一免疫原性组合物。

[0904] 144.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物除了包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，还包含肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0905] 145.段落144的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物另外包含肺炎链球菌血清型1、5和7F的糖缀合物。

[0906] 146.段落144-145中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物另外包含肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物。

[0907] 147.段落144-146中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物另外包含肺炎链球菌血清型3的糖缀合物。

[0908] 148.段落144-147中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物

另外包含肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物。

[0909] 149.段落144-148中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物另外包含肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物。

[0910] 150.段落66-149中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物的所有糖缀合物单独地与载体蛋白缀合。

[0911] 151.段落66-150中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0912] 152.段落66-151中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型1、5和7F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0913] 153.段落66-152中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型6A和19A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0914] 154.段落66-153中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型3的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0915] 155.段落66-154中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型22F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0916] 156.段落66-155中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型33F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0917] 157.段落66-156中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型10A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0918] 158.段落66-157中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型11A的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0919] 159.段落66-158中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型12F的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0920] 160.段落66-153中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型8的糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[0921] 161.段落66-160中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物的糖缀合物都独立地与CRM_{197}缀合。

[0922] 162.段落66-150中任一项的免疫原性组合物组,其中如果存在的话,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和23F的糖缀合物单独地与PD缀合,所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型18C的糖缀合物与TT缀合,以及所述第二免疫原性组合物的肺炎链球菌血清型19F的糖缀合物与DT缀合。

[0923] 163.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物包含7至25种不同血清型的肺炎链球菌。

[0924] 164.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物包含7至20种不同血清型的肺炎链球菌。

[0925] 165.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物包含来自7种不同血清型的糖缀合物。

[0926] 166.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物包含来自8种不同血清型的糖缀合物。

[0927] 167.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物包含来自10种不同血清型的糖缀合物。

[0928] 168.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物包含来自15种不同血清型的糖缀合物。

[0929] 169.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物包含来自16种不同血清型的糖缀合物。

[0930] 170.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物包含来自20种不同血清型的糖缀合物。

[0931] 171.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是7价、8价、9价、10价、11价、12价、13价、14价、15价、16价、17价、18价、19价、20价、21价、22价、23价、24价或25价肺炎球菌缀合物组合物。

[0932] 172.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是7价肺炎球菌缀合物组合物。

[0933] 173.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是8价肺炎球菌缀合物组合物。

[0934] 174.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是9价肺炎球菌缀合物组合物。

[0935] 175.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是10价肺炎球菌缀合物组合物。

[0936] 176.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是11价肺炎球菌缀合物组合物。

[0937] 177.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是12价肺炎球菌缀合物组合物。

[0938] 178.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是13价肺炎球菌缀合物组合物。

[0939] 179.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是14价肺炎球菌缀合物组合物。

[0940] 180.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物。

[0941] 181.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物。

[0942] 182.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是17价肺炎球菌缀合物组合物。

[0943] 183.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是18价肺炎球菌缀合物组合物。

[0944] 184.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是19价肺炎球菌缀合物组合物。

[0945] 185.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组,其中所述第二免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物。

[0946] 186.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是21价肺炎球菌缀合物组合物。

[0947] 187.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是22价肺炎球菌缀合物组合物。

[0948] 188.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是23价肺炎球菌缀合物组合物。

[0949] 189.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是24价肺炎球菌缀合物组合物。

[0950] 190.段落66-162中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是25价肺炎球菌缀合物组合物。

[0951] 191.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是8价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0952] 192.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是14价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0953] 193.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和22F的糖缀合物。

[0954] 194.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是15价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和33F的糖缀合物。

[0955] 195.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0956] 196.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是20价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0957] 197.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是9价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0958] 198.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是

15价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0959] 199.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和22F的糖缀合物。

[0960] 200.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是16价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F和33F的糖缀合物。

[0961] 201.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是17价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0962] 202.段落66-143中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物是21价肺炎球菌缀合物组合物，其中除了肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物之外，所述组合物还包含独立地与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、18C、19A、19F、23F、22F和33F的糖缀合物。

[0963] 203.段落66-202中任一项的免疫原性组合物组，其中所述第二免疫原性组合物还包含第4节中公开的一种或多种佐剂。

[0964] 204.段落66-203中任一项的免疫原性组合物组，其中如第5节中所公开的那样配制所述第二免疫原性组合物。

[0965] 205.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含肺炎链球菌血清型15B和15C的糖缀合物。

[0966] 206.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含肺炎链球菌血清型15A和15C的糖缀合物。

[0967] 207.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含肺炎链球菌血清型15A和15C的糖缀合物。

[0968] 208.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物。

[0969] 209.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物。

[0970] 210.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[0971] 211.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免

疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15B、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0972] 212.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15A、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0973] 213.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15A、15B、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0974] 214.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15B、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0975] 215.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0976] 216.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型4、6B、9V、14、15A、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0977] 217.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0978] 218.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15A、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0979] 219.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0980] 220.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15B、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0981] 221.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15C、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0982] 222.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、15A、18C、19F和23F的糖缀合物。

[0983] 223.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0984] 224.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免

疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0985] 225.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0986] 226.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0987] 227.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0988] 228.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0989] 229.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0990] 230.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0991] 231.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0992] 232.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0993] 233.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15C、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0994] 234.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[0995] 235.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0996] 236.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0997] 237.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免

疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0998] 238.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[0999] 239.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1000] 240.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1001] 241.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1002] 242.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1003] 243.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1004] 244.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1005] 245.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1006] 246.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、15A、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1007] 247.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1008] 248.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1009] 249.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1010] 250.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀

合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1011] 251.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1012] 252.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1013] 253.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1014] 254.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1015] 255.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1016] 256.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1017] 257.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1018] 258.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1019] 259.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15C、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1020] 260.一种包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15A、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1021] 261.一种包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1022] 262.一种包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物的免疫原性组合物，其中所述免疫原性组合物不包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1023] 263.段落205-262中任一项的免疫原性组合物，其中所述糖缀合物单独地与载体

蛋白缀合。

[1024] 264.段落205-263中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[1025] 265.段落205-264中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[1026] 266.段落205-265中任一项的免疫原性组合物,其中肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物如果存在的话,其与CRM_{197}缀合。

[1027] 267.段落205-266中任一项的免疫原性组合物,其包含来自2至25种不同肺炎链球菌血清型的糖缀合物。

[1028] 268.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自2种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1029] 269.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自3种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1030] 270.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自7种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1031] 271.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自8种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1032] 272.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自9种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1033] 273.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自10种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1034] 274.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自11种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1035] 275.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自12种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1036] 276.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自13种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1037] 277.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自14种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1038] 278.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自15种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1039] 279.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自16种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1040] 280.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自17种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1041] 281.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自18种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1042] 282.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自19种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1043] 283.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自19种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1044] 284.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自19种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1045] 285.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自20种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1046] 286.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自21种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1047] 287.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自22种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1048] 288.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自23种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1049] 289.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自24种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1050] 290.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其包含来自25种不同肺炎球菌血清型的糖缀合物。

[1051] 291.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为2价、3价、4价、5价、6价、7价、8价、9价、10价、11价、12价、13价、14价、15价、16价、17价、18价、19价或20价肺炎球菌缀合物组合物。

[1052] 292.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为2价肺炎球菌缀合物组合物。

[1053] 293.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为3价肺炎球菌缀合物组合物。

[1054] 294.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为4价肺炎球菌缀合物组合物。

[1055] 295.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为5价肺炎球菌缀合物组合物。

[1056] 296.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为6价肺炎球菌缀合物组合物。

[1057] 297.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为7价肺炎球菌缀合物组合物。

[1058] 298.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为8价肺炎球菌缀合物组合物。

[1059] 299.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为9价肺炎球菌缀合物组合物。

[1060] 300.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为10价肺炎球菌缀合物组合物。

[1061] 301.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为11价肺炎球菌缀合物组合物。

[1062] 302.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为12价肺炎球菌缀合物组合物。

[1063] 303.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为13价肺炎球菌缀合物组合物。

[1064] 304.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为14价肺炎球菌缀合物组合物。

[1065] 305.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为15价肺炎球菌缀合物组合物。

[1066] 306.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为16价肺炎球菌缀合物组合物。

[1067] 307.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为17价肺炎球菌缀合物组合物。

[1068] 308.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为18价肺炎球菌缀合物组合物。

[1069] 309.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为19价肺炎球菌缀合物组合物。

[1070] 310.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为20价肺炎球菌缀合物组合物。

[1071] 311.段落205-267中任一项的免疫原性组合物,其为21价肺炎球菌缀合物组合物。

[1072] 312.段落205-267中任一项的免疫原性组合物，其为22价肺炎球菌缀合物组合物。

[1073] 313.段落205-267中任一项的免疫原性组合物，其为23价肺炎球菌缀合物组合物。

[1074] 314.段落205-267中任一项的免疫原性组合物，其为24价肺炎球菌缀合物组合物。

[1075] 315.段落205-314中任一项的免疫原性组合物，其中所有糖缀合物滚各自与载体蛋白缀合。

[1076] 316.段落205-314中任一项的免疫原性组合物，其中所述糖缀合物各自与CRM_{197}缀合。

[1077] 317.段落205-314中任一项的免疫原性组合物，其中所述糖缀合物全部单独地与CRM_{197}缀合。

[1078] 318.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充疫苗的方法中，所述疫苗包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物。

[1079] 319.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充10价肺炎球菌缀合物疫苗的方法中，其中所述缀合物由来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F和23F的糖缀合物组成。

[1080] 320.段落305使用的免疫原性组合物，其中来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6B、7F、9V、14和23F的所述糖缀合物与PD缀合，肺炎链球菌血清型18C的所述糖缀合物与TT缀合，以及肺炎链球菌血清型19F的所述糖缀合物与DT缀合。

[1081] 321.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充疫苗的方法中，所述疫苗包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[1082] 322.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充12价肺炎球菌缀合物疫苗的方法中，其中所述缀合物由与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物组成。

[1083] 323.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充疫苗的方法中，所述疫苗包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物。

[1084] 324.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充13价肺炎球菌缀合物疫苗的方法中，其中所述缀合物由与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的糖缀合物组成。

[1085] 325.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充疫苗的方法中，所述疫苗包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1086] 326.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充14价肺炎球菌缀合物疫苗的方法中，其中所述缀合物由与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物组成。

[1087] 327.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充疫苗的方法中，所述疫苗包含来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1088] 328.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充15价肺炎球菌缀合物疫苗的方法中，其中所述缀合物由与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物组成。

[1089] 329.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充疫苗的方法中,所述疫苗包含来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1090] 330.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充19价肺炎球菌缀合物疫苗的方法中,其中所述缀合物由与CRM_{197}缀合的来自肺炎链球菌血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物组成。

[1091] 331.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充疫苗的方法中,所述疫苗包含来自肺炎链球菌血清型、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物。

[1092] 332.段落205-317中任一项的免疫原性组合物用于补充20价肺炎球菌缀合物疫苗的方法中,其中所述缀合物由来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的糖缀合物组成。

[1093] 333.段落318中使用的免疫原性组合物,其中来自肺炎链球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23Ft 33F的所述糖缀合物与CRM_{197}缀合。

[1094] 334.段落210、216、222、228、234、240、246、252或260中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中,所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物,但不包含肺炎链球菌血清型15B和15C的糖缀合物。

[1095] 335.段落208、214、220、226、232、238、244、250或258中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中,所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物,但不包含肺炎链球菌血清型15A和15C的糖缀合物。

[1096] 336.段落209、215、221、227、233、239、245、251或259中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中,所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物,但不包含肺炎链球菌血清型15A和15B的糖缀合物。

[1097] 337.段落207、213、219、225、231、237、243、249、254、257或262中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中,所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物,但不包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物。

[1098] 338.段落207、213、219、225、231、237、243、249、254、257或262中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中,所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物,但不包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物。

[1099] 339.段落207、213、219、225、231、237、243、249、254、257或262中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中,所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物,但不包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物。

[1100] 340.段落206、212、218、224、230、236、242、248或256中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中,所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物,但不包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物。

[1101] 341.段落206、212、218、224、230、236、242、248或256中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中,所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物,

但不包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物。

[1102] 342.段落206、212、218、224、230、236、242、248或256中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物。

[1103] 343.段落205、211、217、223、229、235、241、247、253、255或261中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物和肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[1104] 344.段落205、211、217、223、229、235、241、247、253、255或261中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15B的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[1105] 345.段落205、211、217、223、229、235、241、247、253、255或261中任一项的免疫原性组合物用于补充肺炎球菌缀合物疫苗的方法中，所述疫苗包含肺炎链球菌血清型15C的糖缀合物，但不包含肺炎链球菌血清型15A的糖缀合物。

[1106] 346.一种试剂盒，其包括根据段落1-65中任一项的免疫原性组合物或根据段落66-204中任一项的免疫原性组合物组和信息小册子。

[1107] 347.段落346的试剂盒，其中所述信息小册子提及所述组合物或免疫原性组合物组引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力。

[1108] 348.段落346或347的试剂盒，其中所述信息小册子提及所述组合物或免疫原性组合物组在人群中以≥0.35μg/mL的浓度引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的抗荚膜抗体的能力。

[1109] 349.段落346-348中任一项的试剂盒，其中所述信息小册子提及所述组合物或免疫原性组合物组在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度的能力。

[1110] 350.一种用于产生包括免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法，所述方法包括以下步骤：

[1111] -产生根据段落1-65中任一项的免疫原性组合物，以及

[1112] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和信息小册子，其中所述信息小册子提及所述组合物引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力。

[1113] 351.一种用于产生包括根据段落66-204中任一项的免疫原性组合物组和信息小册子的试剂盒的方法，所述方法包括以下步骤：

[1114] -产生免疫原性组合物组，以及

[1115] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和信息小册子，其中所述信息小册子提及所述免疫原性组合物组引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力。

[1116] 352.一种用于产生包括根据段落1-65中任一项的免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法，所述方法包括以下步骤：

[1117] -产生根据段落1-65中任一项的免疫原性组合物，以及

[1118] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和信息小册子，其中所述信息小册子提及所述组合物在人群中以≥0.35μg/mL的浓度引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的

抗荚膜抗体的能力。

[1119] 353.一种用于产生包括根据段落66-204中任一项的免疫原性组合物组和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[1120] -产生根据段落66-204中任一项的免疫原性组合物组,以及

[1121] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和信息小册子,其中所述信息小册子提及所述免疫原性组合物组在人群中以≥0.35μg/mL的浓度引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的抗荚膜抗体的能力。

[1122] 354.一种用于产生包括根据段落1-65中任一项的免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[1123] -产生根据段落1-65中任一项的免疫原性组合物,以及

[1124] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和信息小册子,其中所述信息小册子提及所述组合物在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度的能力。

[1125] 355.一种用于产生包括根据段落66-204中任一项的免疫原性组合物组和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[1126] -产生根据段落66-204中任一项的免疫原性组合物组,以及

[1127] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和信息小册子,其中所述信息小册子提及所述免疫原性组合物组在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度的能力。

[1128] 356.一种用于产生包括免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[1129] -产生根据段落1-65中任一项的免疫原性组合物,以及

[1130] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及所述组合物引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力;

[1131] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和所述信息小册子。

[1132] 357.一种用于产生包括免疫原性组合物组和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[1133] -产生根据段落66-204中任一项的免疫原性组合物组,以及

[1134] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及所述组合物组引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体的能力;

[1135] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和所述信息小册子。

[1136] 358.一种用于产生包括免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[1137] -产生根据段落1-65中任一项的免疫原性组合物,以及

[1138] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及所述免疫原性组合物在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的抗荚膜抗体的能力;

[1139] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和所述信息小册子。

[1140] 359.一种用于产生包括免疫原性组合物组和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[1141] -产生根据段落66-204中任一项的免疫原性组合物组,以及

[1142] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及所述免疫原性组合物组在人群中以≥0.35μg/mL的浓度引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的抗荚膜抗体的能力;

[1143] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和所述信息小册子。

[1144] 360.一种用于产生包括免疫原性组合物和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[1145] -产生根据段落1-65中任一项的免疫原性组合物,以及

[1146] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及所述免疫原性组合物在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度的能力;

[1147] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物和所述信息小册子。

[1148] 361.一种用于产生包括免疫原性组合物组和信息小册子的试剂盒的方法,所述方法包括以下步骤:

[1149] -产生根据段落1-65中任一项的免疫原性组合物组,以及

[1150] -打印信息小册子,其中所述信息小册子提及免疫原性组合物组在人群中引发抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的OPA滴度的能力;

[1151] -在同一试剂盒中组合所述免疫原性组合物组和所述信息小册子。

[1152] 如本文中所用,术语"约"意指在统计上有意义的数值(诸如规定的浓度范围、时间范围、分子量、温度或pH)范围内。这样的范围可以在一个数量级内,通常在给定值或范围的20%内,更通常在10%内,甚至更通常在5%或1%内。有时,这样的范围可以在用于测量和/或测定给定值或范围的标准方法的典型实验误差内。术语"约"所涵盖的可容许的变化将取决于所研究的特定系统,并且可被本领域普通技术人员容易地理解。每当在本申请中引用范围时,该范围内的每个非负整数也被认为是本公开的一个实施方案。

[1153] 在每种情况下,本文中的术语"包含"、"包括"、"具有"、"含有"等被本发明人认为可分别任选地用术语"由.....组成"、"组成为"和"由.....构成"等替代。

[1154] 本专利说明书中引用的所有参考文献或专利申请均通过引用并入本文。

[1155] 在所附的实施例中说明了本发明。除非另有详细描述,否则以下实施例使用标准技术进行,所述标准技术是本领域技术人员熟知的常规技术。所述实施例是说明性的,但不限制本发明。

实施例

[1156] 实施例1.肺炎链球菌血清群15中交叉反应性调理吞噬细胞免疫反应的评估

[1157] 材料和方法

[1158] 血清

[1159] 在OPA测定中对来自接种了20价肺炎球菌缀合物疫苗(20vPnC)的成人的血清测试血清型15B、15C和15A。

[1160] 分别从美国临床试验B7471001(N=33,接种后1个月)和B7471002(N=84,接种前后匹配的)中收集血清。

[1161] 研究B7471001(ClinicalTrials.gov标识符:NCT02955160)是采用2臂平行设计的1期首次在人体身上进行的随机化有对照的、观察者盲法研究。18至49岁的健康成人接受单次肌内剂量的20价肺炎球菌缀合物疫苗或经许可的破伤风、白喉、无细胞百日咳联合疫苗

(Tdap)(对照组)。(参见https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02955160,2020年9月22日访问)。

[1162] 研究B7471002(CClinicalTrials.gov标识符:NCT03313037)是采用2臂平行设计的2期随机双盲研究。60至64岁的健康成人接受单次肌内剂量的20价肺炎球菌缀合物疫苗,1个月后接受一剂生理盐水或Prevnar 13(13vPnC),1个月后接受一剂PPSV23(对照组)。(参见https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03313037,2020年9月22日访问)。

[1163] 这些研究中测试的20价肺炎球菌缀合物疫苗(20vPnC)包含单独地与白喉交叉反应物质197(CRM_{197})载体蛋白缀合的来自肺炎球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F和33F的缀合物。

[1164] 测试的13价肺炎球菌缀合物疫苗(13vPnC)包含单独地与白喉交叉反应物质197(CRM_{197})载体蛋白(Prevenar **13** ®)缀合的来自肺炎球菌血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F和23F的缀合物。

[1165] 微菌落调理吞噬测定(Microcolony Opsonophagocytic Assay,mcOPA)程序

[1166] 调理吞噬测定(Opsonophagocytic assays,OPA)用于测量人血清中抗肺炎链球菌血清型15A、15B和15C的功能性抗体。在测定反应中设置测试血清,所述测定反应测量荚膜多糖特异性免疫球蛋白调理细菌、触发补体沉积,从而促进吞噬细胞吞噬和杀死细菌的能力。OPA滴度被定义为导致细菌计数比无测试血清的对照孔减少50%的稀释度的倒数。OPA滴度是从包含该50%杀伤截止值的两个稀释度内推得到的。

[1167] OPA程序基于Hu等人,(2005)Clin Diagn Lab Immunol12:287-295中描述的方法。

[1168] 微菌落调理吞噬测定通过测量含有测试血清的微菌落OPA(mcOPA)反应中的细菌存活来定量评估功能性抗肺炎链球菌抗体。将热灭活的血清的系列稀释液(2.5倍)加入到测定板中的靶细菌中,并振荡孵育30分钟。然后将幼兔补体(3-4周龄,12.5%的终浓度)和分化的HL-60细胞以大约200:1的效应物对靶标的比例加入到每个孔中,并在37℃振荡孵育。为了终止反应,向所有孔中加入80μL 0.9%NaCl,混合反应溶液,并将10-μL等分试样转移到含有200μL水的Millipore,MultiScreenHTS HV滤板的孔中。将液体在真空下过滤通过平板,将150μL HySoy培养基加入每个孔中并过滤。

[1169] 过滤后,将滤板在37℃的5% CO2培养箱中孵育过夜,然后用脱色溶液(Bio-Rad)固定。然后将平板用考马斯蓝染色并脱色一次。在Cellular Technology Limited(CTL)ImmunoSpot **Analyzer®**上对菌落进行成像和计数。OPA抗体滴度被测定为与不含血清的细菌效应细胞补体对照孔相比,导致细菌菌落数减少50%的最低血清稀释度的倒数。

[1170] 实施例2.肺炎链球菌血清型15B、15C、15A交叉功能性OPA

[1171] 具有功能活性、例如调理吞噬活性的交叉反应性抗体被称为交叉功能性抗体。评估了肺炎链球菌血清型15A、15B和15C之间的交叉功能反应。针对血清型15A、血清型15B和血清型15C菌株开发了调理吞噬测定。对来自临床试验B7471001和B7471002(参见实施例1)的血清的评估表明,用含有15B荚膜多糖缀合物的疫苗进行免疫引发了抗血清型15C分离株的强交叉功能性反应,但抗血清型15A的交叉功能性反应较弱。

[1172] 结果-15B、15C和15A中的OPA反应

[1173] 在各自的微菌落调理吞噬测定(mcOPA)中评估来自用20vPnC或Tdap免疫的成人的免疫血清针对血清型15B、15C和15A的交叉功能性反应,以及针对血清型15B的同源功能性

反应。

[1174] 在OPA上对来自用20vPnC或Tdap(研究B7471001(见上文))免疫的成人的血清小组评估对血清型15B的同源反应和抗15B抗体对血清型15C和15A的交叉反应性。

[1175] 如表1所示,来自用20vPnC免疫的受试者的血清能够引发对两种15C菌株的杀伤。来自用20vPnC免疫的受试者的血清能够引发对两种15A菌株的一定程度杀伤,然而滴度较低。

[1176] 表1.B7471001FIH研究15B、15C和15A交叉功能反应

[1177]

血清型	疫苗组	样品编号	GMT
15B	Tdap	33	34
15B	20vPnC	32	19334
15C(菌株1)	Tdap	33	9
15C(菌株1)	20vPnC	32	1692
15C(菌株2)	Tdap	33	12
15C(菌株2)	20vPnC	32	2747
15A(菌株1)	Tdap	33	6
15A(菌株1)	20vPnC	32	10
15A(菌株2)	Tdap	33	6
15A(菌株2)	20vPnC	32	30

[1178] 实施例3.肺炎链球菌血清型15B和15C的交叉功能性反应

[1179] 为了证实在实施例2中用较大样品组观察到的结果,使用来自施用了20vPnC(其含有15B荚膜多糖缀合物)或13vPnC(其不含有15B荚膜多糖缀合物)的已接种疫苗者的血清进行交叉功能性15C OPA。确定研究的两个臂的GMT和95%相关系数。还计算了GMR(几何平均比率)来比较两组。20vPnC组的15C OPA GMT为164,13vPnC组的15C OPA GMT为14(表2)。两组间的GMR为11.9(表2),表明含15B的20vPnC引发了对15C的交叉功能性免疫反应。在20vPnC组和13vPnC组的15C OPA滴度反向累积分布曲线(RCDC)中也存在分离(图1)。

[1180] 表2.B7471002:Pn15C-mcOPA反应

[1181]

疫苗组	N[a]	GMT[b]	(95% CI)[c]
20vPnC	83	164	(94.2, 286.8)

[1182] 表2.B7471002:Pn15C-mcOPA反应

[1183]

疫苗组	N[a]	GMT[b]	(95% CI)[c]
13vPnC	81	14	(9.9, 19.2)
疫苗比较		GMR[d]	(95% CI)[e]
		11.9	(6.25, 22.84)

[1184] 缩写:GMR=几何平均比率;GMT=几何平均滴度;OPA=调理吞噬活性。

[1185] a.n=对给定血清型具有确定OPA滴度的受试者人数。

[1186] b.GMT是使用所有具有指定抽血的可用数据的受试者计算的。

[1187] c.CI是基于滴度的平均对数的学生t分布的CI的逆转换。

[1188] d.GMT的比率(20vPnC/盐水对13vPnC/PPSV23)是通过在对数标度上逆转换疫苗序列间的GMT的平均差异来计算的。

[1189] e.比率的CI是基于测量值的对数的平均差(20vPnC/盐水减去13vPnC/PPSV23)的学生t分布的CI的逆转换。

[1190] 结论

[1191] 为两种肺炎链球菌血清型15A菌株和两种肺炎链球菌血清型15C菌株开发了充分表征的OPA。来自用20vPnC(含15B荚膜多糖的疫苗)免疫的受试者的血清引发了抗这两种15C菌株的交叉功能性OPA活性。用抗单一15C菌株的较大样品组证实了这种交叉功能性活性。来自用20vPnC免疫的受试者的血清引发了一定的抗所测试的肺炎链球菌15A菌株的交叉功能性活性,尽管滴度较低。

[1192] 说明书中提及的所有出版物和专利申请表明了本发明所属领域技术人员的水平。所有的出版物和专利申请都据此通过引用并入,就如各个单独出版物或专利申请被具体和单独地指出以引用方式并入的程度一样。

[1193] 尽管为了清楚理解的目的已经通过图示和示例的方式详细描述了前述发明,但在所附权利要求的范围内可以实施某些变化和修改。

序列表

<110> Pfizer Inc.

<120> 用于肺炎球菌疫苗的免疫原性组合物

<130> PC72510

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> "B 类" CpG 寡核苷酸

<400> 1

tcgtcgtttt tcggtgcttt t 21

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> "B 类" CpG 寡核苷酸

<400> 2

tcgtcgtttt tcggtcgttt t 21

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> "B 类" CpG 寡核苷酸

<400> 3

tcgtcgtttt gtcgttttgt cgtt 24

<210> 4

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> "B 类" CpG 寡核苷酸

<400> 4

tcgtcgtttc gtcgttttgt cgtt 24

<210> 5
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> "B 类" CpG 寡核苷酸
<400> 5
tcgtcgtttt gtcgtttttt tcga 24
<210> 6
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> "B 类" CpG 寡核苷酸
<400> 6
tcgtcgtttt tcggtgcttt t 21
<210> 7
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> "B 类" CpG 寡核苷酸
<400> 7
tcgtcgtttt tcggtcgttt t 21
<210> 8
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> "B 类" CpG 寡核苷酸
<400> 8
tcgtcgtttt gtcgttttgt cgtt 24
<210> 9
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> "B 类" CpG 寡核苷酸
<400> 9

tcgtcgtttc gtcgttttgt cgtt 24

<210> 10

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> "B 类" CpG 寡核苷酸

<400> 10

tcgtcgtttt gtcgtttttt tcga 24

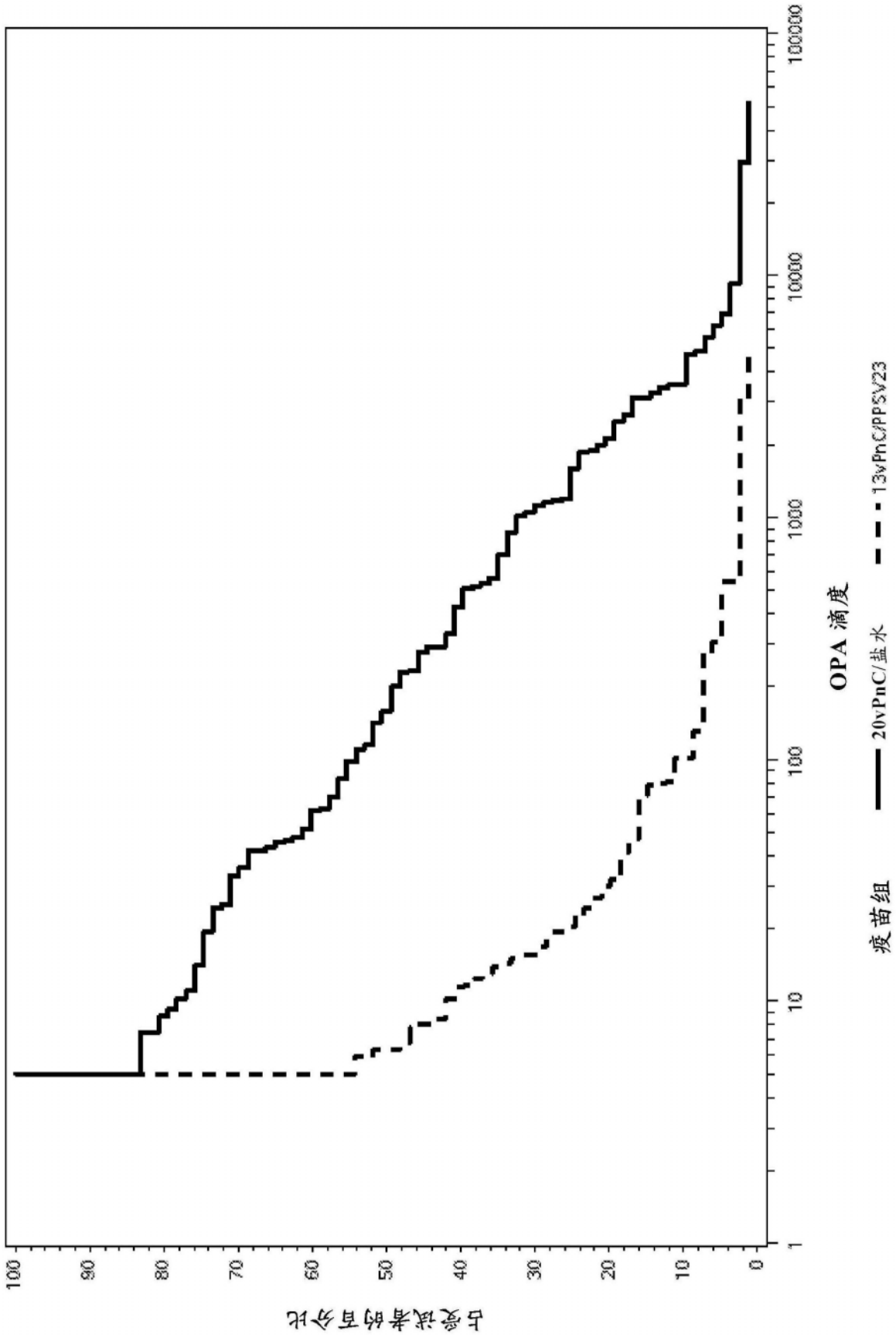

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
未感染者的百分比
1
10
100
1000
10000
100000
OPA 滴度
疫苗组
20vPnC/盐水
13vPnC/PPSV23

图1