(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0048981**

(51)[2020.01] **A61K 38/16**; A61K 47/64; C07K 14/315; A61K 39/09

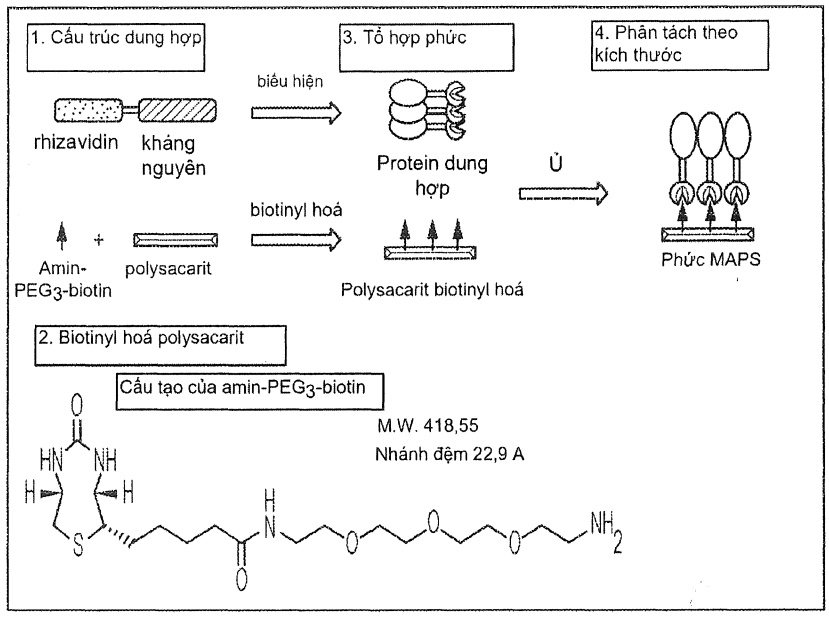
(13) **B**

(21) 1-2021-01961
(22) 12/09/2019
(86) PCT/US2019/050907 12/09/2019
(87) WO2020/056202 19/03/2020
(30) 62/730,471 12/09/2018 US
(45) 25/07/2025 448
(43) 27/12/2021 405A
(73) AFFINIVAX, INC. (US)
301 Binney Street, Suite 302, Cambridge, Massachusetts 02142 (USA)
(72) MALLEY, Richard (US); LU, Yingjie (CN); ZHANG, Fan (US); BROERING, Teresa, J. (US); SEBASTIAN, Shite (US); PUVANESARAJAH, Velupillai (US); SIBER, George R. (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) VẮC XIN PHẾ CẦU KHUẨN ĐA GIÁ, DƯỢC PHẨM BAO GỒM VẮC XIN NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO VẮC XIN

(21) 1-2021-01961

(57) Sáng chế đề cập đến vắc xin phế cầu khuẩn đa giá và dược phẩm bao gồm vắc xin này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp tạo vắc xin này.



HÌNH 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến vắc xin phế cầu khuẩn đa giá, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, dược phẩm bao gồm vắc xin này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp tạo vắc xin này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Streptococcus pneumoniae vẫn là nguyên nhân hàng đầu của tình trạng ốm nghiêm trọng, bao gồm du khuẩn huyết, nhiễm trùng, viêm màng não và viêm phổi, ở trẻ em và người lớn trên toàn thế giới. Tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, người già và các đối tượng mà có các tình trạng bệnh lý nền nhất định là cao.

S. pneumoniae là cầu khuẩn được bao nang Gram-dương mà cư trú ở mũi hầu trong khoảng 5-10% người lớn khỏe mạnh và 20-40% trẻ em khỏe mạnh. Sự cư trú bình thường trở thành nhiễm bệnh khi *S. pneumoniae* được đưa vào vòi nhĩ, xoang mũi, phổi, dòng máu, màng não, không gian khớp, xương và khoang màng bụng. Sự nhiễm *S. pneumoniae* là nguyên nhân thường gặp nhất của du khuẩn huyết, viêm phổi, viêm màng não, viêm xoang và viêm tai giữa cấp tính [CDC, 2010].

Bệnh phế cầu khuẩn có thể là xâm lấn hoặc không xâm lấn. Dạng phổ biến nhất của bệnh không xâm lấn, viêm phổi do phế cầu khuẩn không nhiễm trùng huyết, vẫn là một trong các nguyên nhân thường gặp nhất đối với sự nhập viện do viêm phổi. Bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn (IPD) được định nghĩa là *S. pneumoniae* được phân lập từ vị trí mà bình thường là vô trùng (*ví dụ như*, dịch não tủy, máu, dịch khớp, dịch màng phổi hoặc dịch màng bụng). Tỉ suất mới mắc cao nhất của IPD được phát hiện ở các cực trị của độ tuổi – ở người già và ở trẻ nhỏ ít hơn 2 tuổi. Ở Hoa Kỳ, trước khi đến vắc xin phế cầu khuẩn đầu tiên, *S. pneumoniae* gây ra xấp xỉ 17.000 ca bệnh xâm lấn mỗi năm ở trẻ em dưới 5 tuổi, bao gồm 700 ca viêm màng não và 200 ca tử vong [CDC, 2000]. Tỷ suất tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong cao nhất đã được báo cáo ở các nước đang phát triển, nhưng gánh nặng bệnh cũng đáng kể ở các nước công nghiệp hóa.

S. pneumoniae có một vài yếu tố gây độc mà làm cho sinh vật này có thể trốn thoát hệ miễn dịch. Các ví dụ bao gồm vỏ bao polysacarit mà ngăn chặn sự thực bào bởi tế bào miễn dịch của vật chủ, proteaza mà ức chế sự opsonin hóa qua trung gian bổ thể, và protein mà gây ra sự dung giải của tế bào chủ. Trong vỏ bao polysacarit, sự có mặt của polysacarit dạng phức hợp tạo thành cơ sở để phân chia phế cầu khuẩn thành các týp huyết thanh khác nhau. Đến nay, gần 100 týp huyết thanh của *S. pneumoniae* đã được nhận diện.

Hai vắc xin đối với *S. pneumoniae* hiện đang có sẵn ở Hoa Kỳ; PCV13 và PPSV23. PCV13 không thể mang lại sự bảo vệ chống lại hầu hết các týp huyết thanh đã biết của *S. pneumoniae*. Mặc dù PPSV23 bao gồm các thành phần polysacarit của nhiều týp huyết thanh của *S. pneumoniae* hơn là PCV13, nó gây ra đáp ứng miễn dịch mà không lâu dài cũng không ghi nhớ khi có thử thách tiếp theo. PPSV23 bảo vệ người lớn và người già chống lại bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn; tuy nhiên, không có tác dụng kiên định được quan sát thấy trong việc ngăn ngừa viêm phổi [Gruber và đồng tác giả, 2008].

Do đó, có nhu cầu y tế về vắc xin mà tạo ra sự miễn dịch phụ thuộc tế bào T chống lại phạm vi rộng của các týp huyết thanh của *S. pneumoniae*.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế nhắm đến sự thiếu hụt của các công nghệ thích hợp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự lây nhiễm phế cầu khuẩn. Trong số những thứ khác, sáng chế nhắm đến các thách thức trong việc tạo ra vắc xin có khả năng sinh miễn dịch đủ để bảo vệ chống lại bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn và viêm phổi, bằng cách gây ra đáp ứng tế bào T và tế bào B tạo ra sự miễn dịch chống lại phạm vi rộng của týp huyết thanh *S. pneumoniae* bao gồm các týp huyết thanh không được bao gồm trong vắc xin này.

Trong số những thứ khác, sáng chế đề xuất hợp phần và phương pháp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự lây nhiễm phế cầu khuẩn ở quần thể bệnh nhân cần chúng.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm phức hợp gây miễn dịch, trong đó phức hợp gây miễn dịch bao gồm: (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa; và (b) protein dung hợp bao gồm: (i) gốc liên kết biotin; và (ii) ít nhất là một kháng nguyên polypeptit; trong đó kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết

hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, ít nhất là một kháng nguyên polypeptit bao gồm: polypeptit SP1500 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; hoặc polypeptit SP0785 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, ít nhất là một kháng nguyên polypeptit bao gồm: (a) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm polypeptit SP1500 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (b) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm polypeptit SP0785 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48.

Theo một số phương án, kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F.

Theo một số phương án, kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F.

Theo một số phương án, kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm: (a) một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa,

trong đó một lượng lớn này bao gồm kháng nguyên polysacarit của một hoặc nhiều trong số các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48; và (b) một lượng lớn protein dung hợp, mỗi protein dung hợp bao gồm (i) gốc liên kết biotin; (ii) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (iii) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; trong đó mỗi trong số một lượng lớn thứ nhất của kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của một hoặc nhiều trong số một lượng lớn protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm: (a) một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, trong đó một lượng lớn này bao gồm kháng nguyên polysacarit của một hoặc nhiều trong số các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F; và (b) một lượng lớn protein dung hợp, mỗi protein dung hợp bao gồm (i) gốc liên kết biotin; (ii) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (iii) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của

nó; trong đó mỗi trong số một lượng lớn thứ nhất của kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của một hoặc nhiều trong số một lượng lớn protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm: (a) một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, trong đó một lượng lớn này bao gồm kháng nguyên polysacarit của mỗi trong số các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F; và (b) một lượng lớn protein dung hợp, mỗi protein dung hợp bao gồm (i) gốc liên kết biotin; (ii) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (iii) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; trong đó mỗi trong số một lượng lớn thứ nhất của kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của một hoặc nhiều trong số một lượng lớn protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm: (a) một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, trong đó một lượng lớn này bao gồm kháng nguyên polysacarit của một hoặc nhiều trong số các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F; và (b) một lượng lớn protein dung hợp, mỗi protein dung hợp bao gồm (i) gốc liên kết biotin; (ii) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (iii) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; trong đó mỗi trong số một lượng lớn thứ

nhất của kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của một hoặc nhiều trong số một lượng lớn protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm: (a) một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, trong đó một lượng lớn này bao gồm kháng nguyên polysacarit của mỗi trong số các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F; và (b) một lượng lớn protein dung hợp, mỗi protein dung hợp bao gồm (i) gốc liên kết biotin; (ii) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (iii) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; trong đó mỗi trong số một lượng lớn thứ nhất của kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của một hoặc nhiều trong số một lượng lớn protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm: (a) một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, trong đó một lượng lớn này bao gồm kháng nguyên polysacarit của một hoặc nhiều trong số các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B; và (b) một lượng lớn protein dung hợp, mỗi protein dung hợp bao gồm (i) gốc liên kết biotin; (ii) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (iii) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; trong đó mỗi trong số một lượng lớn thứ nhất của kháng

nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của một hoặc nhiều trong số một lượng lớn protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm: (a) một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, trong đó một lượng lớn này bao gồm kháng nguyên polysacarit của mỗi trong số các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B; và (b) một lượng lớn protein dung hợp, mỗi protein dung hợp bao gồm (i) gốc liên kết biotin; (ii) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (iii) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; trong đó mỗi trong số một lượng lớn thứ nhất của kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của một hoặc nhiều trong số một lượng lớn protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm gốc liên kết biotin, trong đó gốc liên kết biotin là polypeptit mà có hoặc bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:1 hoặc mảnh liên kết biotin của nó; hoặc polypeptit mà có hoặc bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:2 hoặc mảnh liên kết biotin của nó. Theo một số phương án, vắc xin bao gồm protein dung hợp mà là hoặc bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:6. Theo một số phương án, vắc xin bao gồm protein dung hợp CP1.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều loại phức hợp gây miễn dịch, trong đó loại dùng để chỉ phức hợp bao gồm kháng nguyên polysacarit của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* đơn lẻ. Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch, trong đó loại dùng để chỉ phức hợp bao gồm kháng nguyên polysacarit của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* đơn lẻ. Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm chín hoặc hơn chín loại phức hợp gây miễn dịch, trong đó loại dùng để chỉ phức hợp bao gồm kháng nguyên polysacarit của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* đơn lẻ.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm mười lăm hoặc hơn mười lăm loại phức hợp gây miễn dịch, trong đó loại dùng để chỉ phức hợp bao gồm kháng nguyên polysacarit của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* đơn lẻ.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm hai mươi tư hoặc hơn hai mươi tư loại phức hợp gây miễn dịch, trong đó loại dùng để chỉ phức hợp bao gồm kháng nguyên polysacarit của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* đơn lẻ.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm: loại thứ nhất của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ hai của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 2 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ ba của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 3 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ tư của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 4 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ năm của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 5 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ sáu của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên

polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 6A được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ bẩy của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 6B được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ tám của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 7F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ chín của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 8 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 9N được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười một của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 9V được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười hai của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 10A được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười ba của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 11A được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười bốn của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 12F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười lăm của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 14 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười sáu của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 15B được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười bẩy của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 17F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười tám của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 18C được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười chín của phức hợp gây miễn

dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 19A được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ hai mươi của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 19F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ hai mươi mốt của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 20B được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ hai mươi hai của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 22F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ hai mươi ba của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 23F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ hai mươi tư của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 33F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; trong đó mỗi protein dung hợp bao gồm (a) gốc liên kết biotin;(b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và trong đó mỗi trong số các kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa từ thứ nhất đến thứ hai mươi tư được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của ít nhất là một protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm: loại thứ nhất của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ hai của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 3 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung

hợp; loại thứ ba của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 4 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ tư của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 5 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ năm của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 6A được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ sáu của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 6B được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ bẩy của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 7F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ tám của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 9V được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ chín của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 14 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 18C được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười một của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 19A được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười hai của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 19F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười ba của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 22F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười bốn của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 23F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ mười lăm của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 33F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung

hợp; trong đó mỗi protein dung hợp bao gồm (a) gốc liên kết biotin;(b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và trong đó mỗi trong số các kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa từ thứ nhất đến thứ mười lăm được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của ít nhất là một protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm: loại thứ nhất của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 2 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ hai của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 8 được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ ba của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 9N được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ tư của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 10A được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ năm của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 11A được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ sáu của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 12F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp liên kết biotin; loại thứ bẩy của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 15B được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; loại thứ tám của phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 17F được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; và loại thứ chín của

phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 20B được tạo phức hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp; trong đó mỗi protein dung hợp bao gồm (a) gốc liên kết biotin;(b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và trong đó mỗi trong số các kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa từ thứ nhất đến thứ chín được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của ít nhất là một protein dung hợp để tạo thành phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch, trong đó mỗi loại phức hợp gây miễn dịch góp phần vào tỷ lệ cân bằng tỷ lượng, theo khối lượng, của kháng nguyên polysacarit.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch, trong đó ít nhất là một loại phức hợp gây miễn dịch góp phần vào tỷ lệ khác biệt tỷ lượng, theo khối lượng, của kháng nguyên polysacarit.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch, trong đó loại khác của phức hợp gây miễn dịch góp phần vào tỷ lệ khác biệt tỷ lượng, theo khối lượng, của kháng nguyên polysacarit.

Theo một số phương án, vắc xin bao gồm protein dung hợp bao gồm gốc liên kết biotin, trong đó gốc liên kết biotin là polypeptit bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:1 hoặc mảnh liên kết biotin của nó; hoặc polypeptit bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là

93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:2 hoặc mảnh liên kết biotin của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein dung hợp bao gồm gốc liên kết biotin, trong đó gốc liên kết biotin là polypeptit bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:1 hoặc mảnh liên kết biotin của nó; hoặc polypeptit bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:2 hoặc mảnh liên kết biotin của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của *Streptococcus pneumoniae* được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm gốc liên kết biotin và ít nhất là một kháng nguyên polypeptit.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, trong đó kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, trong đó kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, trong đó kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl

hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, trong đó kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm ít nhất là một peptit kháng nguyên, trong đó ít nhất là một kháng nguyên polypeptit bao gồm polypeptit SP1500 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; polypeptit SP0785 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; hoặc dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm ít nhất là một kháng nguyên peptit, trong đó ít nhất là một kháng nguyên polypeptit này bao gồm: (a) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm polypeptit SP1500 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (b) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm polypeptit SP0785 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm ít nhất là một kháng nguyên peptit, trong đó ít nhất là một kháng nguyên polypeptit này bao gồm: (a) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (b) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1 được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là

94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 2 được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 3 được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 4 được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit

amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 5 được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 6A được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 6B được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này

bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 7F được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 8 được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 9N

được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 9V được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 10A được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 11A được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 12F được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 14 được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít

nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 15B được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 17F được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 18C được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%,

ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 19A được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 19F được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 20B được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c)

kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 22F được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 23F được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa của týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 33F được kết hợp không cộng hóa trị với protein dung hợp, trong đó protein dung hợp này bao gồm (a) gốc liên kết biotin; (b) kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%,

hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm gốc liên kết biotin, trong đó gốc liên kết biotin là polypeptit bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:1 hoặc mảnh liên kết biotin của nó; hoặc polypeptit bao gồm trình tự axit amin tương đồng ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% với SEQ ID NO:2 hoặc mảnh liên kết biotin của nó.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein dung hợp và kháng nguyên polysacarit, trong đó tỷ lệ của protein dung hợp với kháng nguyên polysacarit trong phức hợp là khoảng 1:1, khoảng 2:1, khoảng 3:1, khoảng 4:1, khoảng 5:1, khoảng 6:1, khoảng 7:1, khoảng 8:1, khoảng 9:1, hoặc khoảng 10:1 theo khối lượng. Theo một số phương án, vắc xin bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, dược phẩm có bao gồm vắc xin hoặc hợp phần vắc xin được bộc lộ trong bản mô tả này, và chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm phức hợp gây miễn dịch được bộc lộ trong bản mô tả này, và chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm một hoặc nhiều chất bổ trợ. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất bổ trợ là hoặc bao gồm yếu tố đồng kích thích.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất bổ trợ được chọn từ nhóm gồm có nhôm phosphat, nhôm hydroxit, và nhôm hydroxit đã phosphat hóa. Theo một số phương án, trong đó một hoặc nhiều chất bổ trợ là hoặc bao gồm nhôm photphat. Theo một số phương án, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được tạo chế phẩm để tiêm.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này gây ra đáp ứng miễn dịch. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm đáp ứng tế bào T CD4+ (*ví dụ như*, đáp ứng T_H1, T_H2, hoặc T_H17), đáp ứng tế bào T CD8+, đáp ứng tế bào T CD4+ và CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4-/CD8-. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm (i) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và (ii) đáp ứng tế bào T. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm (i) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, (ii) đáp ứng tế bào T, và (iii) đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng đối với ít nhất là một kháng nguyên polysacarit hoặc ít nhất là một kháng nguyên polypeptit của protein dung hợp. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm (i) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B đối với ít nhất là một kháng nguyên polysacarit, và (ii) đáp ứng tế bào T CD4+ (*ví dụ như*, đáp ứng T_H1, T_H2, hoặc T_H17), đáp ứng tế bào T CD8+, đáp ứng tế bào T CD4+ và CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4-/CD8- đối với ít nhất là một polypeptit của protein dung hợp. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm (i) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B đối với ít nhất là một kháng nguyên polysacarit, và (ii) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B đối với ít nhất là một polypeptit của protein dung hợp. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm (i) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B đối với ít nhất là một kháng nguyên polysacarit, và (ii) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và đáp ứng tế bào T CD4+, bao gồm đáp ứng T_H1, T_H2, hoặc T_H17, đáp ứng tế bào T CD8+, đáp ứng tế bào T CD4+ và CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4-/CD8-, đối với ít nhất là một polypeptit của protein dung hợp.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này gây ra đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn này có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn này có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều

(*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn này có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn có thể bao gồm sự sản xuất kháng thể mà opsonin hóa một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, mà dẫn đến việc tiêu diệt (các) týp huyết thanh này bằng một hoặc nhiều con đường miễn dịch. Theo một số phương án, đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn này có thể được xác định bằng thử nghiệm thực bào opsonin (opsonophagocytic assay- OPA) hoặc thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (concentrated opsonophagocytic assay - COPA) đã biết trong lĩnh vực và/hoặc như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này ức chế sự truyền của một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae* từ đối tượng này sang đối tượng khác. Theo một số phương án, sự ức chế này của sự truyền có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế này của sự truyền có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế này của sự truyền có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm

được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của Bệnh Phế Cầu Khuẩn Xâm Lấn (Invasive Pneumonoccal Disease - IPD) liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế của IPD hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện của IPD có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế của IPD hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện của IPD có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế của IPD hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện của IPD có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của Bệnh Phế Cầu Khuẩn Xâm Lấn (IPD) liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của IPD có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ*

như, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của IPD có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của IPD có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các)

polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của sự tổn hại cơ quan liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong

đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm, độ nghiêm trọng của sự tổn hại cơ quan liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm phổi liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm phổi có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm phổi có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm phổi có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm phổi liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm phổi có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của

viêm phổi có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm phổi có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm tai giữa liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm tai giữa liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm xoang liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm xoang có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm xoang có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó

dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm xoang có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm xoang liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm xoang có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm xoang có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm xoang có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này ức chế sự cư trú ở (các) bề mặt niêm mạc bởi một hoặc nhiều týp

huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở (các) bề mặt niêm mạc có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở (các) bề mặt niêm mạc có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở (các) bề mặt niêm mạc có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này ức chế sự cư trú ở mũi hầu bằng một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở mũi hầu có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở mũi hầu có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở mũi hầu có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*,

trong đó dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Một số phương án đề xuất phương pháp tạo ra vắc xin, phương pháp này bao gồm bước tạo phức theo cách không cộng hóa trị một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa với một lượng lớn protein dung hợp bao gồm ít nhất là một kháng nguyên polypeptit được chọn từ: polypeptit SP1500 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; polypeptit SP0785 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; hoặc dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48. Theo một số phương án, một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ mỗi trong số 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ mỗi trong số 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm

polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B. Theo một số phương án, một lượng lớn kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm polysacarit của *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ mỗi trong số 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B.

Một số phương án đề xuất phương pháp gây miễn dịch cho đối tượng chống lại sự nhiễm và/hoặc sự cư trú *Streptococcus pneumoniae*, phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch của vắc xin được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, phương pháp gây miễn dịch cho đối tượng chống lại sự nhiễm và/hoặc sự cư trú *Streptococcus pneumoniae*, bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch của phức hợp gây miễn dịch được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, phương pháp gây miễn dịch cho đối tượng chống lại sự nhiễm và/hoặc sự cư trú *Streptococcus pneumoniae*, bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch của dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm gây ra đáp ứng miễn dịch. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm đáp ứng tế bào T CD4+ (*ví dụ như*, đáp ứng T_H1, T_H2, hoặc T_H17), đáp ứng tế bào T CD8+, đáp ứng tế bào T CD4+ và CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4-/CD8-. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm (i) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B và (ii) đáp ứng tế bào T. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm (i) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, (ii) đáp ứng tế bào T, và (iii) đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng đối với ít nhất là một kháng nguyên polysacarit hoặc ít nhất là một polypeptit của protein dung hợp. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm (i) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B đối với ít nhất là một kháng nguyên polysacarit, và (ii) đáp ứng tế bào T CD4+ (*ví dụ như*, đáp ứng T_H1, T_H2, hoặc T_H17), đáp ứng tế bào T CD8+, đáp ứng tế bào T CD4+ và CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4-/CD8- đối với ít nhất là một polypeptit của protein dung hợp. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm (i) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B đối với ít nhất là một kháng nguyên polysacarit,

và (ii) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B đối với ít nhất là một polypeptit của protein dung hợp. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này bao gồm (i) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B đối với ít nhất là một kháng nguyên polysacarit, và (ii) đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và đáp ứng tế bào T CD4+, bao gồm đáp ứng T_H1, T_H2, hoặc T_H17, hoặc đáp ứng tế bào T CD8+, đáp ứng tế bào T CD4+ và CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4-/CD8-, đối với ít nhất là một polypeptit của protein dung hợp.

Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (ví dụ như, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) gây ra đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn này có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn này có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn này có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ như được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) ức chế sự truyền của một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae* từ đối tượng này sang đối tượng khác. Theo một số phương án, sự ức chế này của sự truyền có thể được định hướng chống lại một hoặc

nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế này của sự truyền có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế này của sự truyền có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn (IPD) liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của IPD có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của IPD có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp

huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của IPD có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn (IPD) liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của IPD có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của IPD có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của IPD có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô

tả này) ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế này, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế này, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế này, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) làm giảm độ nghiêm trọng của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của du khuẩn huyết, nhiễm trùng, và/hoặc viêm màng não có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của sự tổn hại cơ quan liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví*

dụ như, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) làm giảm độ nghiêm trọng của sự tổn hại cơ quan liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của sự tổn hại cơ quan có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm phổi liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương

án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm phổi có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm phổi có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm phổi có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) làm giảm độ nghiêm trọng của viêm phổi liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm phổi có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm phổi có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc

nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm phổi có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm tai giữa liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án,

việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) làm giảm độ nghiêm trọng của viêm tai giữa liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm tai giữa có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm xoang liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm xoang có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi

của tỉ lệ xuất hiện, của viêm xoang được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế, hoặc sự giảm đi của tỉ lệ xuất hiện, của viêm xoang có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) làm giảm độ nghiêm trọng của viêm xoang liên quan đến hoặc gây ra bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm xoang có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm xoang có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của viêm xoang có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) ức chế sự cư trú ở (các) bề mặt niêm mạc bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở (các) bề mặt niêm mạc có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở (các) bề mặt niêm mạc có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở (các) bề mặt niêm mạc có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm (*ví dụ như*, những thứ được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) ức chế sự cư trú ở mũi hầu bằng một hoặc nhiều týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở mũi hầu có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều

(*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở mũi hầu có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, sự ức chế của sự cư trú ở mũi hầu có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó vắc xin, phức hợp gây miễn dịch, hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án của phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này, *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48. Theo một số phương án, *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, *Streptococcus pneumoniae* có týp huyết thanh được chọn từ một hoặc nhiều trong số 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B.

Theo một số phương án, đối tượng được gây miễn dịch chống lại sự nhiễm và/hoặc sự cư trú *Streptococcus pneumoniae* bằng một liều lượng của vắc xin. Theo một số phương án, đối tượng được gây miễn dịch chống lại sự nhiễm và/hoặc sự cư trú *Streptococcus pneumoniae* bằng hai liều lượng của vắc xin. Theo một số phương án, đối

tượng được gây miễn dịch chống lại sự nhiễm và/hoặc sự cư trú *Streptococcus pneumoniae* bằng ba liều lượng của vắc xin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hướng dẫn được mô tả trong bản mô tả này sẽ được hiểu đầy đủ hơn từ phần mô tả sau đây của các phương án minh họa khác nhau, khi đọc cùng với các hình vẽ kèm theo. Cần hiểu rằng các hình vẽ được mô tả dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không được dự định là làm giới hạn phạm vi của các hướng dẫn này theo bất kỳ cách nào.

Hình 1 là hình biểu diễn dạng sơ đồ của Hệ Thống Trình Diện Nhiều Kháng Nguyên (Multiple Antigen Presenting System - MAPS) ví dụ. Trong phương án ví dụ được thể hiện, phức hợp gây miễn dịch MAPS bao gồm một hoặc nhiều kháng nguyên polypeptit dung hợp với protein liên kết biotin rhizavidin, hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó, và polysacarit có tính kháng nguyên đã được biotinyl hóa. Trong hình vẽ này, mỗi phức hợp MAPS được tạo thành giữa một hoặc nhiều protein dung hợp và polysacarit đã được biotinyl hóa bằng liên kết không cộng hóa trị của rhizavidin đã được cắt cụt với biotin.

Hình 2 là sơ đồ của protein dung hợp CP1 ví dụ. Protein dung hợp CP1 ví dụ này bao gồm protein liên kết biotin chẳng hạn như, *ví dụ như*, protein rhizavidin đã được cắt cụt (*ví dụ như*, các axit amin 45-179 của protein rhizavidin kiểu dại), cầu nối thứ nhất (*ví dụ như*, cầu nối GGGGSSS), polypeptit SP1500 (*ví dụ như*, các axit amin 27-278 của polypeptit SP1500 *S. pneumoniae* chiều dài đầy đủ), cầu nối thứ hai (*ví dụ như*, trình tự axit amin AAA), và polypeptit SP0785 (*ví dụ như*, các axit amin 33-399 của polypeptit SP0785 *S. pneumoniae* chiều dài đầy đủ). Theo một số phương án, protein dung hợp CP1 có thể còn bao gồm đuôi có thể phát hiện được hoặc tinh chế (*ví dụ như*, đuôi His). Trình tự axit amin AAA có thể là từ vị trí Not I trên plasmit PET21/24b, hoặc được tổng hợp. Đối với cầu nối GGGGSSS, trình tự axit amin SSS có thể là từ vị trí Sac I trên plasmit PET21/24b, với trình tự axit amin GGGG được bổ sung để tạo ra cầu nối linh hoạt với sự cản trở không gian tối thiểu. Theo cách khác, cầu nối GGGGSSS có thể được tổng hợp.

Hình 3 là bảng thể hiện các cấu trúc ví dụ của các polysacarit có tính kháng nguyên *S. pneumoniae* của các týp huyết thanh 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F.

Hình 4 là sơ đồ của cấu trúc pET24a(+) CP1 ví dụ.

Hình 5 là sơ đồ khối minh họa quy trình sản xuất ngược dòng ví dụ đối với protein dung hợp CP1. Polypeptit CP1 ví dụ là protein dung hợp bao gồm rhizavidin đã được cắt cụt [aa 45-179 của protein rhizavidin chiều dài đầy đủ], cầu nối thứ nhất (*ví dụ như*, cầu nối GGGGSSS), polypeptit SP1500, cầu nối thứ hai (*ví dụ như*, trình tự axit amin AAA), và polypeptit SP0785. SDS-PAGE: Điện di trên gel polyacrylamit-natri đođexyl sulfat.

Hình 6 là sơ đồ khối minh họa quy trình sản xuất xuôi dòng ví dụ đối với protein dung hợp CP1. Polypeptit CP1 ví dụ là protein dung hợp bao gồm rhizavidin đã được cắt cụt [aa 45-179 của protein rhizavidin chiều dài đầy đủ], cầu nối thứ nhất (*ví dụ như*, cầu nối GGGGSSS), polypeptit SP1500, cầu nối thứ hai (*ví dụ như*, trình tự axit amin AAA), và polypeptit SP0785. DS: chất thuốc; SDS-PAGE: điện di trên gel polyacrylamit-natri đođexyl sulfat; TFF: lọc dòng tiếp tuyến.

Hình 7 là sơ đồ khối minh họa quy trình sản xuất ví dụ đối với phức hợp gây miễn dịch MAPS, bao gồm sự biotinyl hóa của các polysacarit có tính kháng nguyên và lắp ráp với protein dung hợp CP1. MAPS: Hệ Thống Trình Diện Nhiều Kháng Nguyên.

Hình 8 bao gồm Bảng A và Bảng B, mà là các sơ đồ khối minh họa các quy trình sản xuất ví dụ đối với vắc xin MAPS. Ví dụ như, các quy trình ví dụ này có thể được sử dụng để sản xuất vắc xin MAPS24, bao gồm phức hợp gây miễn dịch MAPS mà bao gồm polysacarit vỏ bao từ 24 týp huyết thanh *S. pneumoniae* khác nhau. DMAP: 4-Dimetylaminopyridin; MAPS: Hệ Thống Trình Diện Nhiều Kháng Nguyên; PS: polysacarit. † Kiểm định trong quy trình

Hình 9 minh họa khả năng sinh miễn dịch của các chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 khi so với vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13 sau liều đơn lẻ. Biểu đồ này minh họa độ chuẩn kháng thể IgG đặc hiệu týp huyết thanh đối với các polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra, thu được từ huyết thanh được thu gom hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ nhất (P1) bằng vắc xin MAPS24 hoặc

Prevnar 13. Vắc xin MAPS24 dùng để gây miễn dịch không có chất bổ trợ, hoặc được bổ sung chất bổ trợ nhôm hydroxit được thụ động hóa hoặc nhôm phosphat, như được chỉ ra. Kết quả được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ của độ chuẩn trung bình nhân của kháng thể IgG từ huyết thanh MAPS24 tương quan với huyết thanh Prevnar 13. Mỗi hình tròn trên biểu đồ thể hiện tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân đối với huyết thanh MAPS24 được chỉ ra, chống lại (các) polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra (bên trên biểu đồ). Đường chấm chấm thể hiện tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân của 1. Cột sai số thể hiện khoảng tin cậy ± 95%. Các chữ viết tắt: 24v MAPS: vắc xin MAPS24 có hóa trị 24; $AlPO_4$: nhôm phosphat; pAlOH: nhôm hydroxit được thụ động hóa; Tỉ lệ GMT: tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân.

Hình 10 minh họa khả năng sinh miễn dịch của các chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 khi so với vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13 sau liều thứ hai. Biểu đồ này minh họa độ chuẩn kháng thể IgG đặc hiệu týp huyết thanh đối với các polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra, thu được từ huyết thanh được thu gom hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2) bằng vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13. Vắc xin MAPS24 dùng để gây miễn dịch không có chất bổ trợ, hoặc được bổ sung chất bổ trợ nhôm hydroxit được thụ động hóa hoặc nhôm phosphat, như được chỉ ra. Kết quả được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ của độ chuẩn trung bình nhân của kháng thể IgG từ huyết thanh MAPS24 tương quan với huyết thanh Prevnar 13. Mỗi hình tròn trên biểu đồ thể hiện tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân đối với huyết thanh MAPS24 được chỉ ra, chống lại (các) polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra (bên trên biểu đồ). Đường chấm chấm thể hiện tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân của 1. Cột sai số thể hiện khoảng tin cậy ± 95%. Các chữ viết tắt: 24v MAPS: vắc xin MAPS24 có hóa trị 24; $AlPO_4$: nhôm phosphat; pAlOH: nhôm hydroxit được thụ động hóa; Tỉ lệ GMT: tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân.

Hình 11 minh họa khả năng sinh miễn dịch của các chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS15 có hóa trị 15 khi so với vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13 sau liều đơn lẻ. Biểu đồ này minh họa độ chuẩn kháng thể IgG đặc hiệu týp huyết thanh đối với các polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra, thu được từ huyết thanh được thu gom hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ nhất (P1) bằng vắc xin MAPS15 hoặc Prevnar 13. Vắc xin MAPS15 dùng để gây miễn dịch không có chất bổ trợ, hoặc được bổ sung chất bổ trợ nhôm hydroxit được thụ động hóa hoặc nhôm phosphat, như được

chỉ ra. Kết quả được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ của độ chuẩn trung bình nhân của kháng thể IgG từ huyết thanh MAPS24 tương quan với huyết thanh Prevnar 13. Mỗi hình tròn trên biểu đồ thể hiện tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân đối với huyết thanh MAPS24 được chỉ ra, chống lại (các) polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra (bên trên biểu đồ). Đường chấm chấm thể hiện tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân của 1. Cột sai số thể hiện khoảng tin cậy ± 95%. Các chữ viết tắt: 15v MAPS: vắc xin MAPS15 có hóa trị 15; $AlPO_4$: nhôm phosphat; pAlOH: nhôm hydroxit được thụ động hóa; Tỉ lệ GMT: tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân.

Hình 12 minh họa khả năng sinh miễn dịch của các chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS15 có hóa trị 15 khi so với vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13 sau liều thứ hai. Biểu đồ này minh họa độ chuẩn kháng thể IgG đặc hiệu týp huyết thanh đối với các polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra, thu được từ huyết thanh được thu gom hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2) bằng vắc xin MAPS15 hoặc Prevnar 13. Vắc xin MAPS15 dùng để gây miễn dịch không có chất bổ trợ, hoặc được bổ sung chất bổ trợ nhôm hydroxit được thụ động hóa hoặc nhôm phosphat, như được chỉ ra. Kết quả được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ của độ chuẩn trung bình nhân của kháng thể IgG từ huyết thanh MAPS24 tương quan với huyết thanh Prevnar 13. Mỗi hình tròn trên biểu đồ thể hiện tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân đối với huyết thanh MAPS24 được chỉ ra, chống lại (các) polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra (bên trên biểu đồ). Đường chấm chấm thể hiện tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân của 1. Cột sai số thể hiện khoảng tin cậy ± 95%. Các chữ viết tắt: 15v MAPS: vắc xin MAPS15 có hóa trị 15; $AlPO_4$: nhôm phosphat; pAlOH: nhôm hydroxit được thụ động hóa; Tỉ lệ GMT: tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân.

Hình 13 minh họa khả năng sinh miễn dịch của các chế phẩm ví dụ của các vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 và MAPS15 có hóa trị 15, khi so với vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13. Biểu đồ này minh họa độ chuẩn kháng thể IgG đặc hiệu týp huyết thanh chống lại polysacarit vỏ bao của týp huyết thanh *S. pneumoniae* đại diện 1, thu được từ huyết thanh được thu gom trước khi gây miễn dịch (P0) và vào hai thời điểm sau lần gây miễn dịch bằng các vắc xin MAPS24, MAPS15, hoặc Prevnar 13: P1= hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ nhất, và P2 = hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai. Vắc xin dùng để gây miễn dịch không có chất bổ trợ, hoặc được bổ sung chất bổ trợ nhôm hydroxit được thụ động hóa hoặc nhôm phosphat, như được chỉ ra. Kết quả được biểu diễn theo

đơn vị tùy ý cho mỗi ml. Mỗi cột thẳng đứng trên biểu đồ thể hiện độ chuẩn kháng thể IgG trung bình nhân chống lại polysacarit vỏ bao của týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 đối với huyết thanh được chỉ ra (bên trên biểu đồ) tại thời điểm được chỉ ra (bên dưới biểu đồ). Cột sai số thể hiện khoảng tin cậy 95%. Các chữ viết tắt: CPS: polysacarit vỏ bao; Non-Adj: không có chất bổ trợ; 24V MAPS: vắc xin MAPS24 có hóa trị 24; 15V MAPS: vắc xin MAPS15 có hóa trị 15; $AlPO_4$: nhôm phosphat; p-AlOH: nhôm hydroxit được thụ động hóa.

Hình 14 minh họa khả năng sinh miễn dịch của chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 khi so với vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13 sau một và hai liều lượng. Biểu đồ này minh họa tỉ lệ gây cảm ứng (số lần thay đổi từ đường cơ sở) đối với kháng thể IgG đặc hiệu týp huyết thanh chống lại các polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, và 23F. Huyết thanh được thu gom trước khi gây miễn dịch (P0) và vào hai thời điểm sau lần gây miễn dịch bằng vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13: P1 (ngày 14) = hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ nhất, và P2 (ngày 28) = hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai. Mỗi cột thẳng đứng trên biểu đồ thể hiện tỉ lệ gây cảm ứng độ chuẩn trung bình nhân kháng thể IgG (P1/P0 hoặc P2/P0) đối với huyết thanh được chỉ ra, chống lại (các) polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra (bên dưới biểu đồ). Cột sai số thể hiện khoảng tin cậy 95%. Các chữ viết tắt: PCV13: vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13; MAPS24: vắc xin MAPS24 có hóa trị 24.

Hình 15 minh họa khả năng sinh miễn dịch của chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 khi so với vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13 sau một và hai liều lượng. Biểu đồ này minh họa tỉ lệ gây cảm ứng (số lần thay đổi từ đường cơ sở) đối với kháng thể IgG đặc hiệu týp huyết thanh chống lại các polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F, và 33F. Huyết thanh được thu gom trước khi gây miễn dịch (P0) và vào hai thời điểm sau lần gây miễn dịch bằng vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13: P1 (ngày 14) = hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ nhất, và P2 (ngày 28) = hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai. Mỗi cột thẳng đứng trên biểu đồ thể hiện tỉ lệ gây cảm ứng độ chuẩn trung bình nhân kháng thể IgG (P1/P0 hoặc P2/P0) đối với huyết thanh được chỉ ra, chống lại (các) polysacarit của các týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra (bên dưới biểu đồ). Cột sai số thể hiện khoảng

tin cậy 95%. Các chữ viết tắt: PCV13: vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13; MAPS24: vắc xin MAPS24 có hóa trị 24.

Hình 16 minh họa đáp ứng T_H17 đối với các vắc xin ví dụ bao gồm phức hợp gây miễn dịch MAPS. Vắc xin dùng để gây miễn dịch là vắc xin MAPS12 có hóa trị 12 trên CP1, vắc xin MAPS6 có hóa trị 6 trên CP1, vắc xin MAPS6 có hóa trị 6 trên protein dung hợp khác kết hợp với vắc xin MAPS6 có hóa trị 6 trước đây trên CP1, và vắc xin *S. pneumoniae* tế bào nguyên vẹn bị bất hoạt (WCB). Mẫu máu ngoại vi của chuột nhắt đã được gây miễn dịch được kích thích bằng kháng nguyên *S. pneumoniae* tế bào nguyên vẹn (WCA; bảng bên trái), hoặc dạng kết hợp của các protein SP1500 và SP0785 (bảng bên phải). Đáp ứng T_H17 của tế bào đã được kích thích được thể hiện bằng sự tiết của IL-17A trong môi trường. Mỗi điểm trên biểu đồ thể hiện nồng độ của IL-17A được tiết ra đối với một con chuột nhắt. Cột nằm ngang thể hiện nồng độ trung bình nhân của IL-17A được tiết ra đối với mỗi nhóm. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng kiểm định Mann-Whitney U (***: $p<0,001$). Các chữ viết tắt: BPL: betapropiolacton; CP1: rhizavidin [aa 45-179]-GGGGSSS-SP1500-AAA-SP0785; CP2a: protein dung hợp khác; MAPS: Hệ Thống Trình Diện Nhiều Kháng Nguyên; 12V CP1: vắc xin MAPS12 có hóa trị 12 trên CP1; 6V CP1: vắc xin MAPS6 có hóa trị 6 trên CP1; 6V CP2a: vắc xin MAPS6 có hóa trị 6 trên CP2a; p-AlOH: nhôm hydroxit được thụ động hóa.

Hình 17 minh họa tác dụng bảo vệ của các vắc xin ví dụ bao gồm phức hợp MAPS gây miễn dịch. Biểu đồ này minh họa sự bảo vệ khỏi sự cư trú của *S. pneumoniae* sau lần gây miễn dịch bằng vắc xin được chỉ ra và sự thử thách trong mũi bằng týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B ((các) polysacarit của chúng không được bao gồm trong vắc xin). Vắc xin dùng để gây miễn dịch là vắc xin MAPS12 có hóa trị 12 trên CP1, vắc xin MAPS6 có hóa trị 6 trên CP1, vắc xin MAPS6 có hóa trị 6 trên protein dung hợp khác kết hợp với vắc xin MAPS6 có hóa trị 6 trước đây trên CP1, và vắc xin *S. pneumoniae* tế bào nguyên vẹn bị bất hoạt (WCB). Mỗi điểm trên biểu đồ thể hiện CFU *S. pneumoniae* trong mỗi dịch rửa mũi đối với một con chuột nhắt. Cột nằm ngang thể hiện CFU *S. pneumoniae* trung bình nhân trong mỗi dịch rửa mũi đối với mỗi nhóm. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng kiểm định Mann-Whitney U. Các chữ viết tắt: BPL: betapropiolacton; CFU: đơn vị tạo khuẩn lạc; CP1: rhizavidin [aa 45-179]-GGGGSSS-SP1500-AAA-SP0785; CP2a: protein dung hợp khác; MAPS: Hệ Thống

Trình Diện Nhiều Kháng Nguyên; 12V CP1: vắc xin MAPS12 có hóa trị 12 trên CP1; 6V CP1: vắc xin MAPS6 có hóa trị 6 trên CP1; 6V CP2a: vắc xin MAPS6 có hóa trị 6 trên CP2a; p-AlOH: nhôm hydroxit được thụ động hóa.

Hình 18 minh họa đáp ứng T_H17 đối với các vắc xin ví dụ bao gồm phức hợp gây miễn dịch MAPS. Vắc xin dùng để gây miễn dịch là (i) vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 trên CP1 (24V) kết hợp với chất bổ trợ nhôm phosphat ($AlPO_4$), và (ii) vắc xin MAPS có hóa trị 24 trên CP1 (24V) kết hợp với chất bổ trợ nhôm hydroxit được thụ động hóa (p-AlOH). Tế bào lách của chuột nhắt đã được gây miễn dịch được kích thích bằng dạng dung hợp của các protein SP1500 và SP0785. Đáp ứng T_H17 của tế bào đã được kích thích được thể hiện bằng sự tiết của IL-17A trong môi trường. Mỗi điểm trên biểu đồ thể hiện nồng độ của IL-17A được tiết ra đối với một con chuột nhắt. Cột nằm ngang thể hiện nồng độ trung bình nhân của IL-17A được tiết ra đối với mỗi nhóm. Phân tích thống kê được thực hiện so sánh với nhóm đối chứng p-AlOH bằng cách sử dụng kiểm định Mann-Whitney U (***: $p<0,001$).

Hình 19 minh họa tác dụng bảo vệ của các vắc xin ví dụ bao gồm phức hợp gây miễn dịch MAPS. Biểu đồ này minh họa sự bảo vệ khỏi sự cư trú của *S. pneumoniae* sau lần gây miễn dịch bằng vắc xin được chỉ ra và sự thử thách trong mũi bằng týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B ((các) polysacarit của chúng không được bao gồm trong vắc xin). Vắc xin dùng để gây miễn dịch là (i) vắc xin MAPS23 có hóa trị 23 (thiếu týp huyết thanh 6B) với CP1 (23V) kết hợp với chất bổ trợ nhôm phosphat ($AlPO_4$), và (ii) vắc xin MAPS23 có hóa trị 23 (thiếu týp huyết thanh 6B) với CP1 (23V) kết hợp với chất bổ trợ nhôm hydroxit được thụ động hóa (p-AlOH). Mỗi điểm trên biểu đồ thể hiện đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) *S. pneumoniae* trong mỗi dịch rửa mũi đối với một con chuột nhắt. Cột nằm ngang thể hiện CFU *S. pneumoniae* trung bình nhân trong mỗi dịch rửa mũi đối với mỗi nhóm. Phân tích thống kê được thực hiện so sánh với nhóm đối chứng p-AlOH bằng cách sử dụng kiểm định Mann-Whitney U (*: $p=0,2$, **: $p=0,02$).

Hình 20 minh họa khả năng sinh miễn dịch của chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 khi so với vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13. Biểu đồ này minh họa độ chuẩn kháng thể IgG chống lại *S. pneumoniae* tế bào nguyên vẹn của týp huyết thanh được chỉ ra, các polysacarit của chúng không được bao gồm trong vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13 (các loại không phải là vắc xin, NVT). Huyết thanh được thu

gom trước khi gây miễn dịch (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2) bằng vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13. Kết quả được biểu diễn theo đơn vị tùy ý cho mỗi ml. Mỗi cột thẳng đứng trên biểu đồ chỉ ra độ chuẩn trung bình nhân của kháng thể IgG liên kết tế bào nguyên vẹn đối với huyết thanh được chỉ ra, chống lại *S. pneumoniae* tế bào nguyên vẹn của týp huyết thanh được chỉ ra (bên dưới biểu đồ). Cột sai số thể hiện khoảng tin cậy ± 95%. Các chữ viết tắt: AU: đơn vị tùy ý; Prevnar: vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13; MAPS24: vắc xin MAPS24 có hóa trị 24. *p<0,05 và **p<0,01 đối với kiểm định cặp ăn khớp Wilcoxon; ns: không đáng kể về mặt thống kê.

Hình 21 minh họa khả năng sinh miễn dịch của chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 khi so với vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13 sau hai liều lượng. Biểu đồ này minh họa tỉ lệ gây cảm ứng (số lần thay đổi từ đường cơ sở) của kháng thể IgG chống lại *S. pneumoniae* tế bào nguyên vẹn của týp huyết thanh được chỉ ra, các polysacarit của chúng không được bao gồm trong vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13 (các loại không phải là vắc xin, NVT). Huyết thanh được thu gom trước khi gây miễn dịch (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2) bằng vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13. Mỗi cột thẳng đứng trên biểu đồ thể hiện tỉ lệ gây cảm ứng độ chuẩn trung bình nhân kháng thể IgG (P2/P0) đối với huyết thanh được chỉ ra, chống lại *S. pneumoniae* tế bào nguyên vẹn của týp huyết thanh được chỉ ra (bên dưới biểu đồ). Cột sai số thể hiện khoảng tin cậy ± 95%. Các chữ viết tắt: Prevnar: vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13; MAPS24: vắc xin MAPS24 có hóa trị 24; P2/P0: độ chuẩn IgG sau lần gây miễn dịch thứ 2 (P2) chia cho độ chuẩn IgG trước khi gây miễn dịch (P0); **p<0,01 và *** p<0,001 đối với kiểm định Mann-Whitney.

Hình 22 minh họa sự có mặt của các kháng thể chức năng chống lại týp huyết thanh không phải là vắc xin đại diện của *S. pneumoniae* trong huyết thanh miễn dịch MAPS24, bằng cách sử dụng thử nghiệm tiêu diệt thực bào opsonin. Các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15A, 16F, 23A, 31, 35B, và 35F, các polysacarit của chúng không được bao gồm trong vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13, được ủ riêng rẽ trong thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (COPA) đã cải biến với huyết thanh đã bất hoạt bằng nhiệt từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24. Sự có mặt của các kháng thể chức năng được thể hiện bằng sự tiêu diệt *S. pneumoniae* đã được ủ. Huyết thanh được thu gom trước khi gây miễn dịch (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2). Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần trăm

hoạt tính tiêu diệt, *tức là*, phần trăm giảm đi của đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) *S. pneumoniae* sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch (P2), tương quan với việc ủ bằng huyết thanh trước miễn dịch phù hợp (P0). Mỗi cột thẳng đứng của các Bảng A-F thể hiện phần trăm hoạt tính tiêu diệt quan sát được với độ pha loãng được chỉ ra của huyết thanh miễn dịch MAPS24 (phía dưới của mỗi bảng) chống lại týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chỉ ra (phía trên của mỗi bảng).

Hình 23 minh họa sự có mặt của các kháng thể chức năng chống lại týp huyết thanh không phải là vắc xin đại diện của *S. pneumoniae* (*ví dụ như,* týp huyết thanh 16F) trong huyết thanh miễn dịch MAPS24, so với huyết thanh miễn dịch Prevnar 13, bằng cách sử dụng thử nghiệm tiêu diệt thực bào opsonin. Týp huyết thanh *S. pneumoniae* 16F, (các) polysacarit của chúng không được bao gồm trong vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13, được ủ trong thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (COPA) đã cải biến với huyết thanh đã bất hoạt bằng nhiệt từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 hoặc bằng Prevnar 13. Sự có mặt của các kháng thể chức năng được thể hiện bằng sự tiêu diệt *S. pneumoniae* đã được ủ. Huyết thanh được thu gom trước khi gây miễn dịch (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2). Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần trăm sống sót, *tức là*, phần trăm giảm đi của đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) *S. pneumoniae* sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch (P2), tương quan với việc ủ bằng huyết thanh trước miễn dịch phù hợp (P0). Mỗi cột thẳng đứng của biểu đồ thể hiện phần trăm sống sót của týp huyết thanh *S. pneumoniae* 16F được quan sát thấy với huyết thanh miễn dịch MAPS24 (Bảng A) hoặc huyết thanh miễn dịch Prevnar 13 (Bảng B) ở độ pha loãng được chỉ ra (phía dưới của mỗi biểu đồ). Cột sai số thể hiện khoảng tin cậy ± 95%. Các chữ viết tắt: Prevnar: vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13; MAPS24: vắc xin MAPS24 có hóa trị 24; *$p<0,05$ và **$p<0,01$ đối với kiểm định cặp ăn khớp Wilcoxon; ns: không đáng kể về mặt thống kê.

Hình 24 minh họa sự có mặt của các kháng thể chức năng chống lại týp huyết thanh không phải là vắc xin đại diện của *S. pneumoniae* (*ví dụ như,* týp huyết thanh 15A) trong huyết thanh miễn dịch MAPS24, so với huyết thanh miễn dịch Prevnar 13, bằng cách sử dụng thử nghiệm tiêu diệt thực bào opsonin. Týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15A, (các) polysacarit của chúng không được bao gồm trong vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13, được ủ trong thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (COPA) đã cải biến với huyết thanh đã bất hoạt bằng nhiệt từ các con thỏ được gây miễn dịch

bằng chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 hoặc bằng Prevnar 13. Sự có mặt của các kháng thể chức năng được thể hiện bằng sự tiêu diệt *S. pneumoniae* đã được ủ. Huyết thanh được thu gom trước khi gây miễn dịch (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2). Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần trăm sống sót, *tức là*, phần trăm giảm đi của đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) *S. pneumoniae* sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch (P2), tương quan với việc ủ bằng huyết thanh trước miễn dịch phù hợp (P0). Mỗi cột thẳng đứng của biểu đồ thể hiện phần trăm sống sót của týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15A được quan sát thấy với huyết thanh miễn dịch MAPS24 (Bảng A) hoặc huyết thanh miễn dịch Prevnar 13 (Bảng B) ở độ pha loãng được chỉ ra (phía dưới của mỗi biểu đồ). Cột sai số thể hiện khoảng tin cậy ± 95%. Các chữ viết tắt: Prevnar: vắc xin Prevnar 13 có hóa trị 13; MAPS24: vắc xin MAPS24 có hóa trị 24; *p<0,05 và **p<0,01 đối với kiểm định cặp ăn khớp Wilcoxon; ns: không đáng kể về mặt thống kê.

Hình 25 minh họa độ đặc hiệu của các kháng thể chức năng chống lại týp huyết thanh không phải là vắc xin đại diện của *S. pneumoniae* (*ví dụ như*, týp huyết thanh 16F), (các) polysacarit của chúng không được bao gồm trong vắc xin MAPS24. Độ đặc hiệu của các kháng thể chức năng được thử nghiệm bằng cách sử dụng biến thể ức chế của thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (iCOPA) đã cải biến, trong đó huyết thanh miễn dịch được ủ trước với chất phản ứng ức chế đặc hiệu (*ví dụ như*, protein dung hợp được tinh chế CP1) mà ức chế hoặc cạnh tranh với sự liên kết của các kháng thể chức năng với kháng nguyên đích. Sau đó huyết thanh đã được ủ trước được ủ với *S. pneumoniae* để xác định liệu sự tiêu diệt bằng các kháng thể chức năng có bị ức chế hay không. Các con thỏ được gây miễn dịch bằng chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24. Huyết thanh được thu gom trước khi gây miễn dịch (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2). Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần trăm hoạt tính tiêu diệt, *tức là*, phần trăm giảm đi của đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) *S. pneumoniae* sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch (P2), tương quan với việc ủ bằng huyết thanh trước miễn dịch phù hợp (P0). Mỗi cột thẳng đứng trên biểu đồ thể hiện phần trăm hoạt tính tiêu diệt chống lại týp huyết thanh *S. pneumoniae* 16F được quan sát thấy với huyết thanh miễn dịch MAPS24, đã được ủ trước như được chỉ ra với protein dung hợp được tinh chế CP1 (+ CP1) hoặc không có chất ức chế, ở độ pha loãng được chỉ ra (bên dưới biểu đồ).

Hình 26 minh họa sự có mặt của các kháng thể chức năng chống lại týp huyết thanh không phải là vắc xin đại diện của *S. pneumoniae* (*ví dụ như,* týp huyết thanh 16F) trong huyết thanh miễn dịch SP1500 và SP0785, bằng cách sử dụng thử nghiệm tiêu diệt thực bào opsonin. Týp huyết thanh *S. pneumoniae* 16F, (các) polysacarit của chúng không được bao gồm trong vắc xin MAPS24 hoặc Prevnar 13, được ủ trong thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (COPA) đã cải biến với huyết thanh đã bất hoạt bằng nhiệt từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng các protein SP1500 hoặc SP0785. Sự có mặt của các kháng thể chức năng được thể hiện bằng sự tiêu diệt *S. pneumoniae* đã được ủ. Huyết thanh được thu gom trước khi gây miễn dịch (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ ba (P3). Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần trăm hoạt tính tiêu diệt, *tức là*, phần trăm giảm đi của đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) *S. pneumoniae* sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch (P3), tương quan với việc ủ bằng huyết thanh trước miễn dịch phù hợp (P0). Mỗi cột thẳng đứng của biểu đồ thể hiện phần trăm hoạt tính tiêu diệt chống lại týp huyết thanh *S. pneumoniae* 16F quan sát được với huyết thanh miễn dịch SP1500 hoặc SP0785 được chỉ ra ở độ pha loãng được chỉ ra.

Định nghĩa

Trong đơn này, trừ khi rõ ràng là có nghĩa khác theo ngữ cảnh, (i) thuật ngữ số ít có thể được hiểu có nghĩa là "ít nhất là một"; (ii) thuật ngữ "hoặc" có thể được hiểu có nghĩa là "và/hoặc"; (iii) các thuật ngữ "bao gồm" và "bao gồm" có thể được hiểu là bao hàm các thành phần hoặc các bước được kể ra dù được thể hiện bằng bản thân chúng hay cùng với một hoặc nhiều thành phần hoặc bước bổ sung; và (iv) các thuật ngữ "khoảng" và "xấp xỉ" có thể được hiểu là cho phép sự thay đổi tiêu chuẩn như được hiểu bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực; và (v) khi các khoảng giá trị được đưa ra, các đầu mút được bao gồm.

Khoảng: Thuật ngữ "khoảng", khi dùng trong bản mô tả này đề cập đến giá trị, dùng để chỉ giá trị tương tự, trong ngữ cảnh của giá trị được đề cập. Nhìn chung, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, quen thuộc với ngữ cảnh, sẽ hiểu rõ mức độ thích hợp của sự biến đổi được bao hàm bởi thuật ngữ "khoảng" trong ngữ cảnh đó. Ví dụ như, theo một số phương án, thuật ngữ "khoảng" có thể bao hàm khoảng giá trị mà nằm trong 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, hoặc ít hơn của giá trị được đề cập.

Dùng: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dùng" thường dùng để chỉ việc dùng hợp phần cho đối tượng hoặc hệ thống để đạt được sự phân phối của tác nhân mà là, hoặc được bao gồm trong, hợp phần này. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết rõ nhiều đường mà có thể, trong các trường hợp thích hợp, được sử dụng để dùng cho đối tượng, ví dụ như con người. Ví dụ như, theo một số phương án, việc dùng có thể là qua mắt, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, tại chỗ, v.v.. Theo một số phương án cụ thể, việc dùng có thể là qua phế quản (*ví dụ như*, bằng cách nhỏ giọt phế quản), qua má, qua da (mà có thể là hoặc bao gồm, ví dụ như, một hoặc nhiều trong số dùng tại chỗ cho hạ bì, nội bì, trong da, qua da, v.v.), trong ruột, trong động mạch, trong da, trong dạ dày, trong tủy sống, trong cơ, trong mũi, trong màng bụng, nội tủy mạc, trong tĩnh mạch, trong tâm thất, ở trong cơ quan cụ thể (*ví dụ như*, trong gan), qua niêm mạc, qua mũi, qua đường miệng, qua trực tràng, dưới da, dưới lưỡi, tại chỗ, qua khí quản (*ví dụ như*, bằng cách nhỏ giọt nội khí quản), qua âm đạo, qua thủy tinh thể, v.v.. Theo một số phương án, việc dùng có thể chỉ gồm liều đơn lẻ. Theo một số phương án, việc dùng có thể gồm việc dùng số lượng cố định của liều lượng. Theo một số phương án, việc dùng có thể gồm việc dùng liều lượng mà là việc dùng liều lượng từng đợt (*ví dụ như*, một lượng lớn liều lượng cách nhau theo thời gian) và/hoặc định kỳ (*ví dụ như*, các liều lượng riêng lẻ được cách nhau bằng khoảng thời gian thông thường). Theo một số phương án, việc dùng có thể gồm việc dùng liều lượng liên tục (*ví dụ như*, truyền) trong ít nhất là khoảng thời gian được chọn.

Tác nhân: Nhìn chung, thuật ngữ "tác nhân", như dùng trong bản mô tả này, có thể được sử dụng để đề cập đến hợp chất hoặc thực thể của nhóm hóa chất bất kỳ bao gồm, ví dụ như, polypeptit, axit nucleic, sacarit, lipit, phân tử nhỏ, kim loại, hoặc dạng kết hợp hoặc phức hợp của chúng. Trong các trường hợp thích hợp, như rõ ràng từ ngữ cảnh đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, thuật ngữ này có thể được sử dụng để đề cập đến thực thể mà là hoặc bao gồm tế bào hoặc sinh vật, hoặc phân đoạn, dịch chiết, hoặc thành phần của chúng. Theo cách khác hoặc ngoài ra, như ngữ cảnh sẽ làm cho rõ ràng, thuật ngữ này có thể được sử dụng để đề cập đến sản phẩm tự nhiên trong đó nó được phát hiện trong và/hoặc thu được từ tự nhiên. Trong một số trường hợp, như cũng sẽ rõ ràng từ ngữ cảnh, thuật ngữ này có thể được sử dụng để đề cập đến một hoặc nhiều thực thể mà do con người tạo ra trong đó nó được sắp xếp, được thiết kế, và/hoặc được sản xuất thông qua hoạt động của bàn tay con người và/hoặc

không được tìm thấy trong tự nhiên. Theo một số phương án, tác nhân có thể được sử dụng ở dạng được phân lập hoặc tinh khiết; theo một số phương án, tác nhân có thể được sử dụng ở dạng thô. Theo một số phương án, các tác nhân tiềm năng có thể được cung cấp dưới dạng tập hợp hoặc thư viện, ví dụ như mà có thể được sàng lọc để nhận diện hoặc xác định đặc điểm các tác nhân hoạt tính trong số chúng. Trong một số trường hợp, thuật ngữ "tác nhân" có thể dùng để chỉ hợp chất hoặc thực thể mà là hoặc bao gồm polyme; trong một số trường hợp, thuật ngữ này có thể dùng để chỉ hợp chất hoặc thực thể mà bao gồm một hoặc nhiều gốc dạng polyme. Theo một số phương án, thuật ngữ "tác nhân" có thể dùng để chỉ hợp chất hoặc thực thể mà không phải là polyme và/hoặc về cơ bản không bao gồm polyme bất kỳ và/hoặc của một hoặc nhiều gốc dạng polyme cụ thể. Theo một số phương án, thuật ngữ có thể dùng để chỉ hợp chất hoặc thực thể mà thiếu hoặc về cơ bản không bao gồm gốc dạng polyme bất kỳ.

Axit amin: Theo nghĩa rộng nhất của nó, thuật ngữ "axit amin", như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ hợp chất và/hoặc chất bất kỳ mà có thể được kết hợp thành chuỗi polypeptit, *ví dụ như*, thông qua sự tạo thành của một hoặc nhiều liên kết peptit. Theo một số phương án, axit amin có cấu tạo chung $H_2N–C(H)(R)–COOH$. Theo một số phương án, axit amin là axit amin có trong tự nhiên. Theo một số phương án, axit amin là axit amin không tự nhiên; theo một số phương án, axit amin là D-axit amin; theo một số phương án, axit amin là L-axit amin. "Axit amin tiêu chuẩn" dùng để chỉ axit amin bất kỳ trong số hai mươi L-axit amin tiêu chuẩn thường tìm thấy trong peptit có trong tự nhiên. "Axit amin không tiêu chuẩn" dùng để chỉ axit amin bất kỳ, không phải là các axit amin tiêu chuẩn, bất kể nó được điều chế theo cách tổng hợp hay thu được từ nguồn tự nhiên. Theo một số phương án, axit amin, bao gồm axit amin ở đầu tận cùng carboxy và/hoặc amino trong polypeptit, có thể bao gồm sự cải biến cấu trúc khi so với cấu tạo chung nêu trên. Ví dụ như, theo một số phương án, axit amin có thể được cải biến bằng cách metyl hóa, amit hóa, axetyl hóa, pegyl hóa, glycosyl hóa, phosphoryl hóa, và/hoặc thế (*ví dụ như*, của nhóm amino, nhóm axit carboxylic, một hoặc nhiều proton, và/hoặc nhóm hydroxyl) khi so với cấu tạo chung. Theo một số phương án, sự cải biến này có thể, ví dụ như, làm thay đổi thời gian bán thải tuần hoàn của polypeptit bao gồm axit amin đã được cải biến khi so với polypeptit bao gồm axit amin không được cải biến giống hệt khác. Theo một số phương án, sự cải biến này không làm thay đổi đáng kể hoạt tính liên quan của polypeptit bao gồm axit amin đã được cải

biến, khi so với một polypeptit bao gồm axit amin không được cải biến giống hệt khác. Như thấy rõ ràng từ ngữ cảnh, theo một số phương án, thuật ngữ "axit amin" có thể được sử dụng để đề cập đến axit amin tự do; theo một số phương án nó có thể được sử dụng để đề cập đến gốc axit amin của polypeptit.

Kháng thể: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kháng thể" dùng để chỉ polypeptit mà bao gồm các thành phần trình tự globulin miễn dịch chính tắc đủ để mang lại sự liên kết đặc hiệu với kháng nguyên đích cụ thể. Như đã biết trong lĩnh vực, kháng thể nguyên vẹn như được sản xuất trong tự nhiên là tác nhân dạng tetrame xấp xỉ 150 kDa gồm có hai polypeptit chuỗi nặng giống nhau (khoảng 50 kDa mỗi polypeptit) và hai polypeptit chuỗi nhẹ giống nhau (khoảng 25 kDa mỗi polypeptit) mà kết hợp với nhau thành cái được gọi chung là cấu trúc "hình chữ Y". Mỗi chuỗi nặng gồm có ít nhất là bốn miền (mỗi miền dài khoảng 110 axit amin)– miền biến đổi (VH) đầu tận cùng amino (nằm ở các đỉnh của cấu trúc chữ Y), sau đó là ba miền không đổi: CH1, CH2, và CH3 đầu tận cùng carboxy (nằm ở đáy của thân chữ Y). Vùng ngắn, đã biết dưới dạng "công tắc", nối các vùng biến đổi và không đổi của chuỗi nặng. "Bản lề" nối các miền CH2 và CH3 vào phần còn lại của kháng thể. Hai liên kết disulfua trong vùng bản lề này nối hai polypeptit chuỗi nặng với nhau trong kháng thể nguyên vẹn. Mỗi chuỗi nhẹ gồm có hai miền – miền biến đổi (VL) ở đầu tận cùng amino, sau đó là miền không đổi (CL) đầu tận cùng carboxy, được tách ra khỏi nhau bằng "công tắc" khác. Tetrame kháng thể nguyên vẹn gồm có hai chuỗi nặng-chuỗi nhẹ dime trong đó chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được liên kết với nhau bằng liên kết disulfua đơn lẻ; hai liên kết disulfua khác nối các vùng bản lề chuỗi nặng với nhau, nhờ đó các dime được nối với nhau và tetrame được tạo thành. Kháng thể được sản xuất tự nhiên cũng được glycosyl hóa, thường là trên miền CH2. Mỗi miền trong kháng thể tự nhiên có cấu trúc đặc trưng bởi "sự cuộn gập globulin miễn dịch" được tạo thành từ hai tấm beta (*ví dụ như*, tấm 3, 4, hoặc 5 sợi) được xếp chồng lên nhau trong thùng beta đối song song được nén. Mỗi miền biến đổi bao gồm ba vòng siêu biến đã biết dưới dạng "vùng xác định bổ sung" (CDR1, CDR2, và CDR3) và bốn vùng "khung" không biến đổi chút nào (FR1, FR2, FR3, và FR4). Khi kháng thể tự nhiên cuộn gập, các vùng FR tạo thành tấm beta mà tạo ra khung cấu trúc cho các miền, và các vùng vòng CDR từ cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được đưa vào cùng nhau trong không gian ba chiều nhờ đó chúng tạo ra vị trí liên kết kháng nguyên siêu biến đơn lẻ nằm ở đỉnh của cấu trúc chữ Y. Vùng Fc của kháng thể có trong tự nhiên

liên kết với các thành phần của hệ thống bổ thể, và cũng như là với thụ thể trên tế bào tác động, bao gồm ví dụ như tế bào tác động mà làm trung gian cho sự gây độc tế bào. Như đã biết trong lĩnh vực, ái lực và/hoặc các thuộc tính liên kết khác của vùng Fc đối với thụ thể Fc có thể được điều biến thông qua sự glycosyl hóa hoặc sự cải biến khác. Theo một số phương án, kháng thể được sản xuất và/hoặc được sử dụng theo sáng chế bao gồm miền Fc được glycosyl hóa, bao gồm miền Fc có sự glycosyl hóa được cải biến hoặc được thiết kế. Nhằm đạt được mục đích của sáng chế, theo các phương án nhất định, polypeptit bất kỳ hoặc phức hợp của các polypeptit mà bao gồm các trình tự miền globulin miễn dịch đủ như phát hiện thấy trong kháng thể tự nhiên có thể được đề cập đến và/hoặc được sử dụng dưới dạng "kháng thể", dù polypeptit này được sản xuất tự nhiên (*ví dụ như*, được tạo ra bởi sinh vật phản ứng với kháng nguyên), hoặc được sản xuất bằng cách thiết kế tái tổ hợp, tổng hợp hóa học, hoặc hệ thống hoặc phương pháp nhân tạo khác. Theo một số phương án, kháng thể là đa dòng; theo một số phương án, kháng thể là đơn dòng. Theo một số phương án, kháng thể có các trình tự vùng không đổi mà là đặc điểm của kháng thể chuột nhắt, thỏ, động vật linh trưởng, hoặc người. Theo một số phương án, các thành phần trình tự kháng thể được làm cho giống người, được làm cho giống động vật linh trưởng, khảm, v.v., như đã biết trong lĩnh vực. Hơn nữa, thuật ngữ "kháng thể" như dùng trong bản mô tả này, có thể trong phương án thích hợp (trừ khi có chỉ dẫn khác hoặc rõ ràng từ ngữ cảnh) đề cập đến cấu trúc hoặc định dạng đã biết trong lĩnh vực hoặc đã được phát triển bất kỳ để sử dụng các đặc điểm cấu trúc và chức năng của kháng thể ở cách trình bày khác. Ví dụ như, các phương án, kháng thể được sử dụng theo sáng chế ở định dạng được chọn từ, nhưng không giới hạn ở, kháng thể IgA, IgG, IgE hoặc IgM nguyên vẹn; kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu (*ví dụ như*, Zybodies®, v.v.); mảnh kháng thể chẳng hạn như mảnh Fab, mảnh Fab', mảnh F(ab')2, mảnh Fd', mảnh Fd, và CDR được phân lập hoặc tập hợp của chúng; Fv đơn chuỗi; thể dung hợp polypeptit-Fc; kháng thể đơn miền (*ví dụ như*, kháng thể đơn miền cá mập chẳng hạn như IgNAR hoặc mảnh của chúng); kháng thể lạc đà; kháng thể được che giấu (*ví dụ như*, Probodies®); Thuốc miễn dịch mô đun nhỏ ("SMIPs™"); thể đime đơn chuỗi hoặc Nối tiếp (TandAb®); VHH; Anticalins®; tiểu kháng thể Nanobodies®; BiTE®; protein đoạn lặp ankyrin hoặc DARPINs®; Avimers®; DART; kháng thể giống TCR; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProtein; Fynomers®, Centyrins®; và KALBITOR®. Theo một số phương án, kháng

thể có thể thiếu sự cải biến cộng hóa trị (*ví dụ như*, sự gắn của glycan) mà nó sẽ có nếu được sản xuất theo cách tự nhiên. Theo một số phương án, kháng thể có thể bao gồm sự cải biến cộng hóa trị (*ví dụ như*, sự gắn của glycan, tải trọng [*ví dụ như*, gốc có thể phát hiện được, gốc trị liệu, gốc xúc tác, v.v.], hoặc nhóm treo khác [*ví dụ như*, poly-etylen glycol, v.v.]).

Kháng nguyên: Thuật ngữ "kháng nguyên", như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ (i) tác nhân mà gây ra đáp ứng miễn dịch; và/hoặc (ii) tác nhân mà liên kết với thụ thể tế bào T (*ví dụ như*, khi được trình diện bằng phân tử MHC) hoặc với kháng thể. Theo một số phương án, kháng nguyên gây ra đáp ứng thể dịch (*ví dụ như*, bao gồm sự sản xuất của kháng thể đặc hiệu kháng nguyên); theo một số phương án, kháng nguyên gây ra đáp ứng tế bào (*ví dụ như*, gồm tế bào T mà thụ thể của nó tương tác đặc hiệu với kháng nguyên). Theo một số phương án, kháng nguyên gây ra đáp ứng thể dịch và đáp ứng tế bào. Theo một số phương án, kháng nguyên liên kết với kháng thể và có thể gây ra hoặc không gây ra đáp ứng sinh lý cụ thể ở sinh vật. Nhìn chung, kháng nguyên có thể là hoặc bao gồm thực thể hóa học bất kỳ chẳng hạn như, ví dụ như, phân tử nhỏ, axit nucleic, polypeptit, carbohydrat, lipit, polyme (theo một số phương án không phải là polyme sinh học (*ví dụ như*, không phải là polyme axit nucleic hoặc axit amin)), v.v.. Theo một số phương án, kháng nguyên là hoặc bao gồm polypeptit. Theo một số phương án, kháng nguyên là hoặc bao gồm polysacarit. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng, nhìn chung, kháng nguyên có thể được cung cấp ở dạng được phân lập hoặc tinh khiết, hoặc theo cách khác có thể được cung cấp ở dạng thô (*ví dụ như*, cùng với các nguyên liệu khác, ví dụ như trong dịch chiết chẳng hạn như dịch chiết tế bào hoặc chế phẩm tương đối thô khác của nguồn bao gồm kháng nguyên). Theo một số phương án, kháng nguyên được sử dụng theo sáng chế được cung cấp ở dạng thô. Theo một số phương án, kháng nguyên là kháng nguyên tái tổ hợp. Theo một số phương án, kháng nguyên là polypeptit hoặc polysacarit mà, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và/hoặc có liên quan về mặt lâm sàng đối với polypeptit hoặc polysacarit này. Theo một số phương án, kháng nguyên được chọn để gây ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và/hoặc có liên quan về mặt lâm sàng đối với polypeptit hoặc polysacarit này.

Kết hợp với: Hai thực thể "được kết hợp" với nhau, như thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, nếu có mặt, hàm lượng và/hoặc dạng của thực thể này

tương quan với hàm lượng và/hoặc dạng của thực thể kia. Theo một số phương án, hai hoặc hơn hai thực thể "được kết hợp" về mặt vật lý với nhau nếu chúng tương tác, trực tiếp hoặc gián tiếp, nhờ đó chúng là và/hoặc vẫn ở trạng thái gần về mặt vật lý với nhau. Theo một số phương án, hai hoặc hơn hai thực thể mà được kết hợp về mặt vật lý với nhau được liên kết cộng hóa trị với nhau. Theo một số phương án, hai hoặc hơn hai thực thể mà được kết hợp về mặt vật lý với nhau không được liên kết cộng hóa trị với nhau mà được kết hợp không cộng hóa trị, ví dụ như bằng phương thức tương tác ái lực, tương tác tĩnh điện, liên kết hyđro, tương tác van der Waals, tương tác kỵ nước, từ tính, và dạng kết hợp của chúng.

Liên kết: Cần hiểu rằng thuật ngữ "liên kết", như dùng trong bản mô tả này, thường dùng để chỉ sự kết hợp không cộng hóa trị giữa hoặc trong số hai hoặc hơn hai thực thể. Liên kết "trực tiếp" gồm sự tiếp xúc vật lý giữa các thực thể hoặc các gốc; liên kết gián tiếp gồm sự tương tác vật lý bằng sự tiếp xúc vật lý với một hoặc nhiều thực thể trung gian. Liên kết giữa hai hoặc hơn hai thực thể có thể thường được đánh giá trong ngữ cảnh bất kỳ trong số nhiều ngữ cảnh – bao gồm khi việc tương tác các thực thể hoặc các gốc được nghiên cứu ở dạng phân lập hoặc trong trường hợp nhiều hệ thống phức hợp hơn (*ví dụ như*, mặc dù được kết hợp theo cách cộng hóa trị hoặc theo cách khác với thực thể chất mang và/hoặc trong hệ thống sinh học hoặc tế bào).

Protein chất mang: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "protein chất mang" dùng để chỉ protein hoặc peptit mà được ghép nối, hoặc được tạo phức hợp, hoặc được kết hợp theo cách khác với hapten (*ví dụ như*, peptit hoặc lipit nhỏ) hoặc kháng nguyên ít gây miễn dịch hơn (*ví dụ như*, polysacarit) và mà gây ra hoặc cải thiện đáp ứng miễn dịch đối với hapten được ghép nối, hoặc được tạo phức hợp, hoặc được kết hợp theo cách khác này (*ví dụ như*, peptit hoặc lipit nhỏ) hoặc kháng nguyên ít gây miễn dịch hơn (*ví dụ như*, polysacarit). Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này là hoặc bao gồm đáp ứng đối với hapten hoặc kháng nguyên ít gây miễn dịch hơn mà được ghép nối, hoặc được tạo phức hợp, hoặc được kết hợp theo cách khác với protein chất mang này. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này là hoặc bao gồm đáp ứng đối với cả protein chất mang và hapten hoặc kháng nguyên ít gây miễn dịch hơn mà được ghép nối, hoặc được tạo phức hợp, hoặc được kết hợp theo cách khác với protein chất mang này. Theo một số phương án, không có đáp ứng miễn dịch đáng kể đối với bản thân protein chất mang xảy ra. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch đối với

protein chất mang có thể được phát hiện; theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch đối với protein chất mang này là mạnh. Theo một số phương án, protein chất mang được ghép nối, hoặc được tạo phức hợp, hoặc được kết hợp theo cách khác với một hoặc nhiều phân tử khác.

Sự cư trú: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự cư trú" thường dùng để chỉ khả năng của vi sinh vật để sinh trưởng tại vị trí hoặc bề mặt đích. Ví dụ như, các thuật ngữ "sự cư trú" dùng để chỉ khả năng của vi sinh vật (*ví dụ như*, vi khuẩn) để sinh trưởng tại vị trí giải phẫu (*ví dụ như*, màng niêm mạc, đường dạ dày-ruột, vị trí tổn thương, cơ quan, *v.v.*) của vật chủ.

Liệu pháp kết hợp: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "liệu pháp kết hợp" dùng để chỉ các trường hợp trong đó đối tượng được phơi nhiễm với hai hoặc hơn hai phác đồ trị liệu (*ví dụ như*, hai hoặc hơn hai tác nhân trị liệu). Theo một số phương án, hai hoặc hơn hai phác đồ có thể được dùng đồng thời; theo một số phương án, phác đồ này có thể được dùng tuần tự (*ví dụ như*, tất cả các "liều lượng" của phác đồ thứ nhất được dùng trước khi dùng liều lượng bất kỳ của phác đồ thứ hai); theo một số phương án, các tác nhân này được dùng trong phác đồ dùng liều lượng gối. Theo một số phương án, "việc dùng" của liệu pháp kết hợp có thể gồm việc dùng của một hoặc nhiều (các) tác nhân hoặc (các) phương thức cho đối tượng tiếp nhận (các) tác nhân hoặc (các) phương thức khác ở dạng kết hợp. Để cho rõ ràng, liệu pháp kết hợp không đòi hỏi rằng các tác nhân riêng lẻ được dùng cùng nhau trong hợp phần đơn lẻ (hoặc thậm chí cần phải vào cùng thời điểm), mặc dù theo một số phương án, hai hoặc hơn hai tác nhân, hoặc gốc hoạt tính của chúng, có thể được dùng cùng nhau trong hợp phần kết hợp, hoặc thậm chí trong hợp chất kết hợp (*ví dụ như*, dưới dạng một phần của phức hợp hóa học hoặc thực thể cộng hóa trị đơn lẻ).

Dẫn xuất: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dẫn xuất", hoặc dạng ngữ pháp tương đương của chúng, dùng để chỉ chất tương tự cấu trúc của chất tham chiếu. Tức là, "dẫn xuất" là chất mà thể hiện độ tương tự cấu trúc đáng kể với chất tham chiếu, ví dụ như có chung cấu trúc lõi hoặc liên ứng, nhưng cũng khác ở các cách riêng biệt nhất định. Chất này được cho là "được tạo dẫn xuất từ" chất tham chiếu đó. Theo một số phương án, dẫn xuất là chất mà có thể được tạo ra từ chất tham chiếu bằng thao tác hóa học. Theo một số phương án, dẫn xuất là chất mà có thể được tạo ra thông qua

việc thực hiện quy trình tổng hợp về cơ bản tương tự với (*ví dụ như*, có chung nhiều bước với) quy trình mà tạo ra chất tham chiếu.

Miền: Thuật ngữ "miền" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ đoạn hoặc phần của thực thể. Theo một số phương án, "miền" được kết hợp với dấu hiệu cấu trúc và/hoặc chức năng cụ thể của thực thể nhờ đó, khi miền được tách về mặt vật lý từ phần còn lại của thực thể gốc của nó, nó giữ lại phần đáng kể hoặc toàn bộ dấu hiệu cấu trúc và/hoặc chức năng cụ thể này. Theo cách khác hoặc ngoài ra, miền có thể là hoặc bao gồm một phần của thực thể mà, khi được tách ra khỏi thực thể (gốc) đó và được liên kết với thực thể khác (thể nhận), về cơ bản giữ lại và/hoặc truyền trên thực thể thể nhận một hoặc nhiều dấu hiệu cấu trúc và/hoặc chức năng mà đặc trưng cho nó trong thực thể gốc. Theo một số phương án, miền là đoạn hoặc phần của phân tử (*ví dụ như*, phân tử nhỏ, carbohydrat, lipit, axit nucleic, hoặc polypeptit). Theo một số phương án, miền là đoạn của polypeptit; theo một số phương án như vậy, miền đặc trưng bởi thành phần cấu trúc cụ thể (*ví dụ như*, trình tự hoặc mô típ trình tự axit amin cụ thể, đặc trưng xoắn α, đặc trưng tấm β, đặc trưng cuộn được cuộn xoắn, đặc trưng cuộn ngẫu nhiên, v.v.), và/hoặc bằng dấu hiệu chức năng cụ thể (*ví dụ như*, hoạt tính liên kết, hoạt tính enzym, hoạt tính cuộn gập, hoạt tính truyền tín hiệu, v.v.).

Dạng liều lượng hoặc dạng liều đơn vị: Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng thuật ngữ "dạng liều lượng" có thể được sử dụng để đề cập đến đơn vị rời rạc về mặt vật lý của tác nhân hoạt tính (*ví dụ như*, tác nhân trị liệu hoặc chẩn đoán) để dùng cho đối tượng. Thông thường, mỗi đơn vị này bao gồm lượng định trước của tác nhân hoạt tính. Theo một số phương án, lượng này là lượng liều đơn vị (hoặc toàn bộ phân đoạn của chúng) thích hợp để dùng theo phác đồ dùng liều lượng mà đã được xác định là tương quan với kết quả mong muốn hoặc có lợi khi được dùng cho quần thể liên quan (*tức là*, với phác đồ dùng liều lượng trị liệu). Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng tổng lượng của hợp phần hoặc tác nhân trị liệu được dùng cho đối tượng cụ thể được xác định bởi một hoặc nhiều bác sĩ tham gia và có thể gồm việc dùng nhiều dạng liều lượng.

Phác đồ dùng liều lượng: Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng thuật ngữ "phác đồ dùng liều lượng" có thể được sử dụng để đề cập đến tập hợp của liều đơn vị (thường là nhiều hơn một) mà được dùng một cách riêng rẽ cho đối tượng, thường được tách ra bởi các khoảng thời gian. Theo một số phương án, tác nhân

trị liệu nhất định có phác đồ dùng liều lượng được khuyến nghị, mà có thể gồm một hoặc nhiều liều lượng. Theo một số phương án, phác đồ dùng liều lượng bao gồm một lượng lớn liều lượng mỗi trong số chúng được tách ra một thời gian với liều lượng khác. Theo một số phương án, các liều lượng riêng lẻ được tách ra khỏi nhau bằng khoảng thời gian bằng nhau; theo một số phương án, phác đồ dùng liều lượng bao gồm một lượng lớn liều lượng và ít nhất là hai khoảng thời gian khác nhau để tách các liều lượng riêng lẻ. Theo một số phương án, tất cả liều lượng ở trong phác đồ dùng liều lượng có cùng lượng liều đơn vị. Theo một số phương án, các liều lượng khác nhau ở trong phác đồ dùng liều lượng có lượng khác nhau. Theo một số phương án, phác đồ dùng liều lượng bao gồm liều lượng thứ nhất ở lượng liều lượng thứ nhất, sau đó là một hoặc nhiều liều lượng bổ sung ở lượng liều lượng thứ hai khác với lượng liều lượng thứ nhất. Theo một số phương án, phác đồ dùng liều lượng bao gồm liều lượng thứ nhất ở lượng liều lượng thứ nhất, sau đó là một hoặc nhiều liều lượng bổ sung ở lượng liều lượng thứ hai giống như lượng liều lượng thứ nhất. Theo một số phương án, phác đồ dùng liều lượng tương quan với kết quả mong muốn hoặc có lợi khi được dùng trong quần thể liên quan (*tức là*, là phác đồ dùng liều lượng trị liệu).

Mảnh: "Mảnh" của nguyên liệu hoặc thực thể như được mô tả trong bản mô tả này có cấu trúc mà bao gồm phần riêng rẽ của dạng toàn phần, nhưng thiếu một hoặc nhiều gốc được tìm thấy trong dạng toàn phần. Theo một số phương án, mảnh gồm có phần riêng rẽ này. Theo một số phương án, mảnh bao gồm phần riêng rẽ của dạng toàn phần mà phần riêng rẽ có chung một hoặc nhiều đặc điểm chức năng được tìm thấy trong dạng toàn phần. Theo một số phương án, mảnh gồm có phần riêng rẽ này. Theo một số phương án, mảnh gồm có hoặc bao gồm thành phần hoặc gốc cấu trúc đặc trưng được tìm thấy trong dạng toàn phần. Theo một số phương án, mảnh của polyme, *ví dụ như*, polypeptit hoặc polysacarit, bao gồm hoặc gồm có ít nhất là 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 đơn vị monome (*ví dụ như*, gốc) hoặc nhiều hơn như phát hiện thấy trong polyme toàn phần. Theo một số phương án, polyme mảnh bao gồm hoặc gồm có ít nhất là khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 25%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% đơn vị monome (*ví dụ như*, gốc) hoặc nhiều hơn của được tìm thấy trong polyme

toàn phần. Nguyên liệu hoặc thực thể toàn phần có thể theo một số phương án được đề cập đến dưới dạng "gốc" của dạng toàn phần.

Độ đồng nhất: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "độ đồng nhất" dùng để chỉ sự liên quan tổng thể giữa các phân tử polyme, *ví dụ như*, giữa các phân tử axit nucleic (*ví dụ như*, các phân tử ADN và/hoặc các phân tử ARN) và/hoặc giữa các phân tử polypeptit. Theo một số phương án, các phân tử polyme được coi là "tương đồng" với nhau nếu các trình tự của chúng giống nhau ít nhất là 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Theo một số phương án, các phân tử polyme được coi là "tương đồng" với nhau nếu các trình tự của chúng tương tự ít nhất là 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% (*ví dụ như*, bao gồm các gốc có các tính chất hóa học liên quan tại các vị trí tương ứng). Ví dụ như, như đã biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, các axit amin nhất định thường được phân loại là tương tự với nhau khi các axit amin "kị nước" hoặc "ưa nước", và/hoặc khi có các chuỗi bên "phân cực" hoặc "không phân cực". Sự thế của một axit amin cho một axit amin khác thuộc cùng loại có thể thường được coi là sự thế "tương đồng".

Độ tương đồng: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "độ tương đồng" dùng để chỉ sự liên quan tổng thể giữa các phân tử polyme, *ví dụ như*, giữa các phân tử axit nucleic (*ví dụ như*, các phân tử ADN và/hoặc các phân tử ARN) và/hoặc giữa các phân tử polypeptit. Theo một số phương án, các phân tử polyme được coi là "về cơ bản tương đồng" với nhau nếu các trình tự của chúng giống nhau ít nhất là 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Việc tính phần trăm độ đồng nhất của hai trình tự polynucleotit, ví dụ, có thể được thực hiện bằng cách sắp xếp thẳng hàng hai trình tự nhằm mục đích so sánh tối ưu (*ví dụ như*, các chỗ cách quãng có thể được đưa vào trong một hoặc cả hai trình tự axit nucleic thứ nhất và thứ hai cho sự sắp xếp thẳng hàng tối ưu và các trình tự không đồng nhất có thể được bỏ qua nhằm mục đích so sánh). Theo các phương án nhất định, chiều dài của trình tự được sắp xếp thẳng hàng nhằm mục đích so sánh bằng ít nhất là 30%, ít nhất là 40%, ít nhất là 50%, ít nhất là 60%, ít nhất là 70%, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc về cơ bản là 100% của chiều dài của trình tự tham chiếu. Sau

đó các nucleotit ở các vị trí tương ứng được so sánh. Khi vị trí trong trình tự thứ nhất được chiếm giữ bởi cùng gốc (*ví dụ như*, nucleotit hoặc axit amin) như vị trí tương ứng trong trình tự thứ hai, thì các phân tử tương đồng nhau ở vị trí đó. Độ tương đồng theo tỉ lệ phần trăm giữa hai trình tự là hàm số của số lượng của các vị trí tương đồng giữa các trình tự, có tính đến số lượng của chỗ cách quãng, và chiều dài của mỗi chỗ cách quãng, mà cần được đưa vào để sắp xếp thẳng hàng tối ưu hai trình tự. Sự so sánh của các trình tự và sự xác định độ tương đồng theo tỉ lệ phần trăm giữa hai trình tự có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thuật toán toán học. Ví dụ như, phần trăm độ tương đồng giữa hai trình tự nucleotit có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán của Meyers và Miller, 1989, mà đã được kết hợp vào chương trình ALIGN (phiên bản 2.0). Theo một số phương án ví dụ, sự so sánh trình tự axit nucleic thực hiện bằng chương trình ALIGN sử dụng bảng gốc có trọng số PAM120, điểm phạt chiều dài cách quãng bằng 12 và điểm phạt cách quãng bằng 4. Phần trăm độ tương đồng giữa hai trình tự nucleotit có thể, theo cách khác, được xác định bằng cách sử dụng chương trình GAP trong gói phần mềm GCG bằng cách sử dụng nền tảng NWSgapdna.CMP.

Cải thiện, làm tăng, ức chế hoặc làm giảm: Như dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "cải thiện", "làm tăng", "ức chế', "làm giảm", hoặc dạng ngữ pháp tương đương của chúng, chỉ ra các giá trị mà tương quan với đường cơ sở hoặc số đo tham chiếu khác. Theo một số phương án, số đo tham chiếu thích hợp có thể là hoặc bao gồm số đo trong hệ thống cụ thể (*ví dụ như*, trong đối tượng đơn lẻ) trong điều kiện có thể so sánh được theo cách khác không có mặt có mặt (*ví dụ như*, trước và/hoặc sau) tác nhân hoặc việc điều trị cụ thể, hoặc trong sự có mặt của tác nhân tham chiếu có thể so sánh được thích hợp. Theo một số phương án, số đo tham chiếu thích hợp có thể là hoặc bao gồm số đo trong hệ thống có thể so sánh được đã biết hoặc được mong đợi là đáp ứng theo cách cụ thể, trong sự có mặt của tác nhân hoặc việc điều trị liên quan.

Lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch hoặc liều lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch học: Như dùng trong bản mô tả này, "lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch" hoặc "liều lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch học" dùng để chỉ lượng của chất có tính kháng nguyên hoặc gây miễn dịch, *ví dụ như*, kháng nguyên, chất sinh miễn dịch, phức hợp gây miễn dịch, hợp phần gây miễn dịch, vắc xin, hoặc dược phẩm, mà khi được dùng cho đối tượng, trong liều đơn lẻ hoặc dưới dạng một phần của loạt liều lượng, mà đủ để tăng cường đáp ứng miễn dịch của bản thân đối tượng chống lại sự phơi nhiễm tiếp theo với

tác nhân gây bệnh. Theo một số phương án, tác nhân gây bệnh là *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh khác nhau của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch chống lại hai hoặc hơn hai týp huyết thanh khác nhau của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch chống lại chín hoặc hơn chín týp huyết thanh khác nhau của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch chống lại mười ba hoặc hơn mười ba týp huyết thanh khác nhau của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch chống lại mười lăm hoặc hơn mười lăm týp huyết thanh khác nhau của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch chống lại hai mươi ba hoặc hơn hai mươi ba týp huyết thanh khác nhau của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch chống lại hai mươi tư hoặc hơn hai mươi tư týp huyết thanh khác nhau của *S. pneumoniae*. Lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch có thể thay đổi dựa trên đối tượng cần điều trị, loài của đối tượng, mức độ của đáp ứng miễn dịch mong muốn gây ra, v.v.. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch là đủ cho sự điều trị hoặc sự bảo vệ của đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch dùng để chỉ lượng không gây độc nhưng đủ mà có thể là lượng để điều trị, làm thuyên giảm, hoặc ngăn ngừa sự nhiễm và/hoặc bệnh (*ví dụ như*, sự nhiễm khuẩn, sự lây nhiễm phế cầu khuẩn, sự cư trú vi khuẩn, sự cư trú phế cầu khuẩn, các biến chứng liên quan đến sự nhiễm khuẩn, các biến chứng liên quan đến sự lây nhiễm phế cầu khuẩn, v.v.) ở đối tượng bất kỳ. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch là đủ để gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ khi dùng cho đối tượng.

Đáp ứng miễn dịch bảo vệ hoặc đáp ứng bảo vệ: Như dùng trong bản mô tả này, "đáp ứng miễn dịch bảo vệ" hoặc "đáp ứng bảo vệ" dùng để chỉ đáp ứng miễn dịch mà làm trung gian cho sự ghi nhớ miễn dịch gây ra bởi kháng nguyên hoặc chất sinh miễn dịch. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch bảo vệ được gây ra bởi việc dùng của chất, *ví dụ như*, kháng nguyên, chất sinh miễn dịch, phức hợp gây miễn dịch, hợp phần gây miễn dịch, vắc xin, hoặc dược phẩm cho đối tượng. Theo một số phương án, sự bảo vệ miễn dịch gồm một hoặc nhiều trong số sự giám sát miễn dịch tích cực, đáp ứng nhanh và hiệu quả hơn khi hoạt hóa miễn dịch khi so với đáp ứng được quan sát thấy ở đối tượng nguyên bản, sự thanh thải hiệu quả của tác nhân hoạt hóa hoặc tác nhân gây bệnh, sau đó là sự phân giải nhanh của sự viêm. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch bảo vệ là đáp ứng miễn dịch thích ứng. Theo một số phương án, đáp ứng

miễn dịch bảo vệ là đủ để bảo vệ đối tượng đã được gây miễn dịch khỏi sự nhiễm sinh sản bởi tác nhân gây bệnh hoặc các tác nhân gây bệnh cụ thể mà vắc xin được định hướng đến nó (*ví dụ như*, sự nhiễm *S. pneumoniae*).

Sự gây miễn dịch: Như dùng trong bản mô tả này, "sự gây miễn dịch", hoặc dạng ngữ pháp tương đương của chúng, dùng để chỉ quy trình gây ra đáp ứng miễn dịch đối với sinh vật hoặc tác nhân lây nhiễm ở đối tượng ("sự gây miễn dịch chủ động"), hoặc theo cách khác, tạo ra thành phần hệ thống miễn dịch chống lại sinh vật hoặc tác nhân lây nhiễm cho đối tượng ("sự gây miễn dịch thụ động"). Theo một số phương án, sự gây miễn dịch gồm việc dùng của một hoặc nhiều kháng nguyên, chất sinh miễn dịch, phức hợp gây miễn dịch, vắc xin, phân tử miễn dịch chẳng hạn như kháng thể, huyết thanh miễn dịch, tế bào miễn dịch chẳng hạn như tế bào T hoặc tế bào B, hoặc dược phẩm cho đối tượng. Theo một số phương án, sự gây miễn dịch được thực hiện bằng cách dùng lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch của chất, *ví dụ như*, kháng nguyên, chất sinh miễn dịch, phức hợp gây miễn dịch, hợp phần gây miễn dịch, vắc xin, phân tử miễn dịch chẳng hạn như kháng thể, huyết thanh miễn dịch, tế bào miễn dịch chẳng hạn như tế bào T hoặc tế bào B, hoặc dược phẩm cho đối tượng. Theo một số phương án, sự gây miễn dịch dẫn đến đáp ứng miễn dịch bảo vệ ở đối tượng. Theo một số phương án, sự gây miễn dịch chủ động được thực hiện bằng cách dùng cho đối tượng chất có tính kháng nguyên hoặc gây miễn dịch, *ví dụ như*, kháng nguyên, chất sinh miễn dịch, phức hợp gây miễn dịch, vắc xin, hoặc dược phẩm. Theo một số phương án, sự gây miễn dịch thụ động được thực hiện bằng cách dùng cho đối tượng thành phần hệ thống miễn dịch, *ví dụ như*, phân tử miễn dịch chẳng hạn như kháng thể, huyết thanh miễn dịch, hoặc tế bào miễn dịch chẳng hạn như tế bào T hoặc tế bào B.

Được phân lập: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được phân lập", hoặc dạng ngữ pháp tương đương của chúng, dùng để chỉ chất và/hoặc thực thể mà đã (1) được tách ra khỏi ít nhất là một số trong số các thành phần mà nó được kết hợp với khi được sản xuất ban đầu (dù trong tự nhiên và/hoặc trong thiết lập thí nghiệm), và/hoặc (2) được thiết kế, được tạo ra, được điều chế, và/hoặc được sản xuất bởi bàn tay con người. Chất và/hoặc thực thể được phân lập có thể được tách ra khỏi khoảng 10%, khoảng 20%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 70%, khoảng 80%, khoảng 90%, khoảng 91%, khoảng 92%, khoảng 93%, khoảng 94%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, khoảng 99%, hoặc nhiều hơn

khoảng 99% của các thành phần khác mà chúng được kết hợp với ban đầu. Theo một số phương án, các tác nhân được phân lập tinh khiết khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 91%, khoảng 92%, khoảng 93%, khoảng 94%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, khoảng 99%, hoặc hơn khoảng 99%. Như dùng trong bản mô tả này, chất "tinh khiết" nếu nó về cơ bản không có các thành phần khác. Theo một số phương án, như được hiểu bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, chất có thể vẫn được coi là "được phân lập" hoặc thậm chí "tinh khiết", sau khi được kết hợp với các thành phần khác nhất định chẳng hạn như, ví dụ như, một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược (*ví dụ như*, chất đệm, dung môi, nước, v.v.); theo phương án này, phần trăm phân lập hoặc độ tinh khiết của chất được tính mà không bao gồm chất mang hoặc tá dược này. Để đưa ra một ví dụ, theo một số phương án, polyme sinh học chẳng hạn như polypeptit hoặc polysacarit mà có trong tự nhiên được coi là "được phân lập" khi, a) do nguồn gốc hoặc nguồn tạo dẫn xuất của nó không kết hợp với một số hoặc tất cả các thành phần mà kèm theo nó trong trạng thái tự nhiên của nó trong tự nhiên; b) nó về cơ bản không bao gồm các polypeptit hoặc axit nucleic khác của cùng loài từ loài mà sản xuất ra nó trong tự nhiên; c) được biểu hiện bằng hoặc theo cách khác kết hợp với các thành phần từ tế bào hoặc hệ thống biểu hiện khác mà không của loài mà sản xuất ra nó trong tự nhiên. Do đó, ví dụ như, theo một số phương án, polypeptit hoặc polysacarit mà được tổng hợp hóa học hoặc được tổng hợp trong hệ thống tế bào khác với hệ thống tế bào mà sản xuất ra nó trong tự nhiên được coi là polypeptit hoặc polysacarit "được phân lập". Theo cách khác hoặc ngoài ra, theo một số phương án, polypeptit hoặc polysacarit mà đã được đưa vào một hoặc nhiều kỹ thuật tinh chế có thể được coi là polypeptit hoặc polysacarit "được phân lập" đến mức độ mà nó được tách ra khỏi các thành phần khác a) mà nó được kết hợp với trong tự nhiên; và/hoặc b) mà nó được kết hợp với khi được sản xuất ban đầu.

Cầu nối: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cầu nối" được sử dụng để đề cập đến thực thể mà nối hai hoặc hơn hai thành phần để tạo thành tác nhân đa thành phần. Ví dụ như, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng polypeptit mà cấu trúc của nó bao gồm hai hoặc hơn hai miền chức năng hoặc tổ chức thường bao gồm sợi giãn dài của các axit amin giữa các miền này mà liên kết chúng với nhau. Theo một số phương án, polypeptit bao gồm thành phần cầu nối có cấu trúc tổng thể của dạng thông thường S1-L-S2, trong đó S1 và S2 có thể giống nhau hoặc khác

nhau và thể hiện hai miền kết hợp với nhau bằng cầu nối (L). Theo một số phương án, cầu nối polypeptit có chiều dài ít nhất là 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 axit amin hoặc nhiều hơn. Theo một số phương án, cầu nối được xác định đặc điểm trong đó nó có xu hướng không tuân theo cấu trúc ba chiều cứng nhắc, mà tạo ra tính linh hoạt cho polypeptit. Nhiều thành phần cầu nối khác nhau mà có thể được sử dụng một cách thích hợp khi thiết kế polypeptit (*ví dụ như*, polypeptit dung hợp) đã được biết đến trong lĩnh vực (Holliger và đồng tác giả, 1993; Poljak, 1994).

Không kém hơn: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "không kém hơn" trong trường hợp đánh giá dược phẩm thử nghiệm dùng để chỉ dược phẩm thử nghiệm mà là (*ví dụ như*, về khả năng sinh miễn dịch và/hoặc độ chuẩn kháng thể chức năng được tạo ra bằng dược phẩm thử nghiệm) ít nhất là hữu hiệu bằng dược phẩm tham chiếu. Theo một số phương án, sự không kém hơn được chứng minh khi giới hạn dưới của khoảng tin cậy (CI) 95% đối với tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân (GMT) của dược phẩm thử nghiệm so với dược phẩm tham chiếu ít nhất là lớn hơn hoặc bằng 0,4 hoặc cao hơn, bao gồm, *ví dụ như*, ít nhất là 0,5, ít nhất là 0,6, ít nhất là 0,7, ít nhất là 0,8, ít nhất là 0,9, ít nhất là 0,95, ít nhất là 0,98, ít nhất là 1,0, hoặc cao hơn. Ví dụ như, theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này không kém hơn so với vắc xin tham chiếu (*ví dụ như*, PCV13 hoặc PPSV23) khi giới hạn dưới của khoảng tin cậy (CI) 95% đối với tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân (GMT) của hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin so với vắc xin tham chiếu ít nhất là lớn hơn hoặc bằng 0,4 hoặc cao hơn, bao gồm, *ví dụ như*, ít nhất là 0,5, ít nhất là 0,6, ít nhất là 0,7, ít nhất là 0,8, ít nhất là 0,9, ít nhất là 0,95, ít nhất là 0,98, ít nhất là 1,0, hoặc cao hơn. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này không kém hơn so với vắc xin tham chiếu (*ví dụ như*, PCV13 hoặc PPSV23) khi giới hạn dưới của khoảng tin cậy (CI) 95% đối với tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân (GMT) của hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin so với vắc xin tham chiếu ít nhất là lớn hơn hoặc bằng 0,95 hoặc cao hơn, bao gồm, *ví dụ như*, ít nhất là 0,96, ít nhất là 0,97, ít nhất là 0,98, ít nhất là 0,99, ít nhất là 1,0, ít nhất là 1,1, ít nhất là 1,3, ít nhất là 1,5, hoặc cao hơn. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này không kém hơn so với vắc xin tham chiếu (*ví dụ như*, PCV13 hoặc PPSV23) khi tỉ lệ chuyển đảo huyết thanh, hoặc tỉ lệ phần trăm của

thể nhận vắc xin với đáp ứng miễn dịch, ở bên trên ngưỡng định trước, *ví dụ như*, giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% đối với độ khác biệt giữa tỉ lệ phần trăm của các đối tượng mà chuyển đảo huyết thanh, sau khi gây miễn dịch bằng hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này hoặc lần gây miễn dịch bằng vắc xin tham chiếu (*ví dụ như*, PCV13 hoặc PPSV23), lớn hơn -0,10.

Dược phẩm: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược phẩm" dùng để chỉ hợp phần trong đó tác nhân hoạt tính được tạo chế phẩm cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Theo một số phương án, tác nhân hoạt tính có mặt trong liều đơn vị lượng thích hợp để dùng trong phác đồ trị liệu mà thể hiện xác suất đáng kể về mặt thống kê của việc đạt được tác dụng trị liệu định trước khi được dùng cho quần thể liên quan. Theo một số phương án, dược phẩm có thể được tạo chế phẩm cụ thể để dùng ở dạng rắn hoặc dạng lỏng, bao gồm dược phẩm được làm thích ứng đối với các vấn đề sau đây: việc dùng qua đường miệng, ví dụ như, dịch thấm ướt (dung dịch hoặc huyền phù trong nước hoặc không trong nước), viên nén, *ví dụ như*, các viên nén được nhắm đích để hấp thụ qua má, dưới lưỡi, và toàn thân, viên dạng bolus, bột, hạt, bột nhão để dùng cho lưỡi; việc dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ như, bằng cách tiêm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc qua màng cứng dưới dạng, ví dụ như, dung dịch hoặc huyền phù tiệt trùng, hoặc chế phẩm giải phóng duy trì; dùng tại chỗ, ví dụ như, dưới dạng kem, thuốc mỡ, hoặc miếng dán hoặc thuốc xịt giải phóng có kiểm soát được dùng cho da, phổi, hoặc khoang miệng; trong âm đạo hoặc trong trực tràng, ví dụ như, dưới dạng thuốc đặt âm đạo, kem, hoặc bọt; dưới lưỡi; qua mắt; qua da; hoặc qua mũi, qua phổi, và cho bề mặt niêm mạc khác.

Dược dụng: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược dụng" dùng cho chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược dùng để tạo chế phẩm hợp phần như được bộc lộ trong bản mô tả này có nghĩa là chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược phải tương thích với các thành phần khác của hợp phần và không có hại đối với thể nhận của chúng.

Polysacarit: Thuật ngữ "polysacarit" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử carbohydrat dạng polyme gồm có các chuỗi dài của đơn vị monosacarit được liên kết với nhau bằng liên kết glycosidic, liên kết phosphodieste, hoặc các liên kết khác và khi thủy phân tạo ra các monosacarit hoặc oligosacarit cấu thành. Các polysacarit có cấu trúc nằm trong khoảng từ mạch thẳng đến độ phân nhánh cao. Các ví

dụ bao gồm các polysacarit dự trữ chẳng hạn như tinh bột và glycogen, các polysacarit cấu trúc chẳng hạn như xenluloza và kitin và các polysacarit vi sinh vật, và các polysacarit có tính kháng nguyên được tìm thấy ở vi sinh vật bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polysacarit vỏ bao (CPS), O polysacarit (OPS), O polysacarit lõi (COPS), và lipopolysacarit (LPS).

Polypeptit: Thuật ngữ "polypeptit", như dùng trong bản mô tả này, thường có nghĩa được công nhận trong lĩnh vực là polyme có ít nhất là ba axit amin, *ví dụ như*, được liên kết với nhau bằng liên kết peptit. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng thuật ngữ "polypeptit" được dự định là đủ tổng quát để bao hàm không chỉ polypeptit có trình tự hoàn chỉnh được chỉ ra trong bản mô tả này, mà còn bao hàm polypeptit mà thể hiện mảnh chức năng (*tức là*, mảnh giữ lại ít nhất là một hoạt tính) của polypeptit hoàn chỉnh này. Hơn nữa, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng protein các trình tự thường dung chịu một số sự thế mà không phá hủy hoạt tính. Do đó, polypeptit bất kỳ mà giữ lại hoạt tính và có chung độ tương đồng trình tự tổng thể ít nhất là khoảng 30-40%, thường là lớn hơn khoảng 50%, 60%, 70%, hoặc 80%, và thông thường hơn nữa là bao gồm ít nhất là một vùng có độ tương đồng cao hơn nhiều, thường là lớn hơn 90% hoặc thậm chí 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% trong một hoặc nhiều vùng được bảo toàn cao, thường bao hàm ít nhất là 3-4 và thường lên đến 20 axit amin hoặc nhiều hơn, với polypeptit khác thuộc cùng lớp, được bao hàm ở thuật ngữ liên quan "polypeptit" như dùng trong bản mô tả này. Polypeptit có thể bao gồm L-axit amin, D-axit amin, hoặc cả hai và có thể bao gồm sự cải biến hoặc chất tương tự axit amin bất kỳ trong số nhiều sự cải biến hoặc chất tương tự axit amin đã biết trong lĩnh vực. Sự cải biến hữu dụng bao gồm, *ví dụ như*, sự axetyl hóa đầu tận cùng, sự amit hóa, sự metyl hóa, v.v.. Theo một số phương án, protein có thể bao gồm các axit amin tự nhiên, các axit amin không tự nhiên, các axit amin tổng hợp, và dạng kết hợp của chúng.

Sự ngăn ngừa: Thuật ngữ "ngăn ngừa" hoặc "sự ngăn ngừa", như dùng trong bản mô tả này liên quan đến bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh, dùng để chỉ việc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc làm trì hoãn sự khởi phát, và/hoặc sự giảm đi của tần suất và/hoặc độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều đặc điểm hoặc triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể. Theo một số phương án, sự ngăn ngừa được đánh giá trên cơ sở quần thể sao cho tác

nhân được coi là "ngăn ngừa" bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể nếu sự giảm đi đáng kể về mặt thống kê trong sự phát triển, tần suất, và/hoặc cường độ của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được quan sát thấy trong quần thể dễ mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, sự ngăn ngừa có thể được coi là hoàn toàn khi sự khởi phát của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đã được làm trì hoãn trong khoảng thời gian định trước.

Protein: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "protein" bao hàm polypeptit. Protein có thể bao gồm gốc không phải là các axit amin (*ví dụ như*, có thể là glycoprotein, proteoglycan, v.v.) và/hoặc có thể được xử lý hoặc được cải biến theo cách khác. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng "protein" có thể là chuỗi polypeptit hoàn chỉnh như được sản xuất bằng tế bào (có hoặc không có trình tự tín hiệu), hoặc có thể là phần đặc trưng của chúng. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng protein có thể đôi khi bao gồm nhiều hơn một chuỗi polypeptit, ví dụ như được liên kết bằng một hoặc nhiều liên kết disulfua hoặc được kết hợp bằng các phương tiện khác. Polypeptit có thể bao gồm L-axit amin, D-axit amin, hoặc cả hai và có thể bao gồm sự cải biến hoặc chất tương tự axit amin bất kỳ trong số nhiều sự cải biến hoặc chất tương tự axit amin đã biết trong lĩnh vực. Sự cải biến hữu dụng bao gồm, *ví dụ như*, sự axetyl hóa đầu tận cùng, sự amit hóa, sự metyl hóa, v.v.. Theo một số phương án, protein có thể bao gồm các axit amin tự nhiên, các axit amin không tự nhiên, các axit amin tổng hợp, và dạng kết hợp của chúng. Thuật ngữ "peptit" thường được sử dụng để đề cập đến polypeptit có chiều dài nhỏ hơn khoảng 100 axit amin, nhỏ hơn khoảng 50 axit amin, nhỏ hơn 20 axit amin, hoặc nhỏ hơn 10 axit amin. Theo một số phương án, protein là kháng thể, mảnh kháng thể, phần có hoạt tính sinh học của chúng, và/hoặc các phần đặc trưng của chúng.

Tái tổ hợp: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tái tổ hợp" được dự định để đề cập đến polypeptit mà được sắp xếp, được thiết kế, được điều chế, được biểu hiện, được tạo ra, được sản xuất, và/hoặc được phân lập bằng phương tiện tái tổ hợp, chẳng hạn như polypeptit được biểu hiện bằng cách sử dụng vectơ biểu hiện tái tổ hợp được chuyển nạp vào tế bào chủ; polypeptit được phân lập từ thư viện polypeptit người tổ hợp, tái tổ hợp; polypeptit được phân lập từ động vật (*ví dụ như*, chuột nhắt, thỏ, cừu, cá, v.v.) mà là chuyển gen đối với hoặc theo cách khác được thao tác để biểu hiện gen hoặc các gen, hoặc các thành phần gen mà mã hóa và/hoặc định hướng sự biểu hiện của

polypeptit hoặc một hoặc nhiều (các) thành phần, (các) phần, (các) phần tử, hoặc (các) miền của chúng; và/hoặc polypeptit được điều chế, được biểu hiện, được tạo ra hoặc được phân lập bằng phương tiện khác bất kỳ gồm sự ghép nối hoặc sự nối các thành phần trình tự axit nucleic được chọn với nhau, tổng hợp hóa học các thành phần trình tự được chọn, và/hoặc theo cách khác tạo ra axit nucleic mà mã hóa và/hoặc định hướng sự biểu hiện của polypeptit hoặc một hoặc nhiều (các) thành phần, (các) phần, (các) phần tử, hoặc (các) miền của chúng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều trong số các thành phần trình tự được chọn này được phát hiện trong tự nhiên. Theo một số phương án, một hoặc nhiều trong số các thành phần trình tự được chọn này được thiết kế in silico. Theo một số phương án, một hoặc nhiều thành phần trình tự được chọn này bắt nguồn từ sự gây đột biến (*ví dụ như*, *in vivo* hoặc *in vitro*) của thành phần trình tự đã biết, *ví dụ như*, từ nguồn tự nhiên hoặc tổng hợp chẳng hạn như, ví dụ như, trong dòng mầm của sinh vật nguồn được quan tâm (*ví dụ như*, của người, chuột nhắt, v.v.).

Tham chiếu: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tham chiếu" mô tả chuẩn hoặc đối chứng tương quan với cái mà sự so sánh được thực hiện. Ví dụ như, theo một số phương án, tác nhân, động vật, đối tượng, quần thể, mẫu, trình tự hoặc giá trị được quan tâm được so sánh với tác nhân, động vật, đối tượng, quần thể, mẫu, trình tự hoặc giá trị tham chiếu hoặc đối chứng. Theo một số phương án, tham chiếu hoặc đối chứng được thử nghiệm và/hoặc được xác định về cơ bản là đồng thời với việc thử nghiệm hoặc việc xác định được quan tâm. Theo một số phương án, tham chiếu hoặc đối chứng là tham chiếu hoặc đối chứng lịch sử, tùy ý được thể hiện trong môi trường hữu hình. Thông thường, như được hiểu bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, tham chiếu hoặc đối chứng được xác định hoặc được xác định đặc điểm trong điều kiện hoặc trường hợp có thể so sánh được đối với những gì được đánh giá. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ khi độ tương tự đủ có mặt để chứng minh sự dựa vào và/hoặc sự so sánh với tham chiếu hoặc đối chứng có thể có cụ thể.

Đáp ứng: Như dùng trong bản mô tả này, "đáp ứng" đối với việc điều trị có thể dùng để chỉ sự thay đổi có lợi bất kỳ của tình trạng của đối tượng mà xảy ra như là kết quả của hoặc tương quan với việc điều trị. Sự thay đổi này có thể bao gồm sự làm ổn định của tình trạng bệnh (*ví dụ như*, sự ngăn ngừa của sự hư hại mà sẽ xảy ra khi không có việc điều trị), sự làm cho tốt hơn của triệu chứng của tình trạng bệnh, và/hoặc sự cải thiện của triển vọng chữa khỏi của tình trạng bệnh, v.v.. Nó có thể dùng để chỉ

đáp ứng của đối tượng hoặc đáp ứng của khối u. Đáp ứng của đối tượng hoặc khối u có thể được đo theo nhiều tiêu chuẩn, bao gồm tiêu chuẩn lâm sàng và tiêu chuẩn khách quan. Các kỹ thuật để đánh giá đáp ứng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xét nghiệm lâm sàng, xạ hình cắt lớp positron, quét CT X quang ngực, MRI, siêu âm, nội soi, soi ổ bụng, sự có mặt hoặc hàm lượng của chỉ thị sinh học trong mẫu thu được từ đối tượng, tế bào học, và/hoặc mô học. Tiêu chuẩn đáp ứng chính xác có thể được chọn theo phương thức thích hợp bất kỳ, miễn là khi so sánh các nhóm của các đối tượng và/hoặc các khối u, các nhóm cần so sánh được đánh giá dựa trên cùng tiêu chuẩn hoặc tiêu chuẩn có thể so sánh được để xác định tỉ lệ đáp ứng. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực có thể chọn lọc tiêu chuẩn thích hợp.

Nguy cơ: Như được hiểu từ ngữ cảnh, "nguy cơ" của bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh dùng để chỉ khả năng mà đối tượng cụ thể sẽ phát triển bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, nguy cơ được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ phần trăm. Theo một số phương án, nguy cơ là từ 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 lên đến 100%. Theo một số phương án nguy cơ được biểu diễn dưới dạng nguy cơ tương quan với nguy cơ kết hợp với mẫu tham chiếu hoặc nhóm của mẫu tham chiếu. Theo một số phương án, mẫu tham chiếu hoặc nhóm của mẫu tham chiếu có nguy cơ đã biết của bệnh, rối loạn, tình trạng bệnh và/hoặc sự kiện. Theo một số phương án mẫu tham chiếu hoặc nhóm của mẫu tham chiếu là từ các đối tượng có thể so sánh được với đối tượng cụ thể. Theo một số phương án, nguy cơ tương đối là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, hoặc lớn hơn.

Týp huyết thanh: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "týp huyết thanh", còn được đề cập đến dưới dạng biến thể huyết thanh học, dùng để chỉ sự thay đổi khác biệt ở trong loài vi khuẩn hoặc virut hoặc giữa các tế bào miễn dịch của các đối tượng khác nhau. Các vi sinh vật, virut, hoặc tế bào này được phân loại cùng nhau dựa trên kháng nguyên bề mặt tế bào của chúng, cho phép phân loại dịch tễ học của sinh vật đến cấp độ dưới loài. Nhóm của các biến thể huyết thanh học có kháng nguyên chung có thể được đề cập đến dưới dạng nhóm huyết thanh hoặc đôi khi là phức hợp huyết thanh.

Đối tượng: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ sinh vật, thường là động vật có vú (*ví dụ như*, người, theo một số phương án bao gồm con người trước sinh). Theo một số phương án, đối tượng bị mắc bệnh, rối loạn

hoặc tình trạng bệnh liên quan. Theo một số phương án, đối tượng dễ mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, đối tượng thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng hoặc đặc điểm của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, đối tượng không thể hiện bất kỳ triệu chứng hoặc đặc điểm nào của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, đối tượng là người có một hoặc nhiều dấu hiệu đặc trưng của sự dễ mắc hoặc nguy cơ mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, đối tượng là bệnh nhân. Theo một số phương án, đối tượng là đối tượng mà sự chẩn đoán và/hoặc trị liệu cho họ được dùng và/hoặc đã được dùng.

Tốt hơn: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tốt hơn" trong ngữ cảnh đánh giá dược phẩm thử nghiệm dùng để chỉ dược phẩm thử nghiệm mà thực hiện (*ví dụ như*, về khả năng sinh miễn dịch và/hoặc độ chuẩn kháng thể chức năng được tạo ra bởi hợp phần thử nghiệm) tốt hơn so với hợp phần tham chiếu. Theo một số phương án, sự tốt hơn được chứng minh khi giới hạn trên của khoảng tin cậy (CI) 95% đối với tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân (GMT) của dược phẩm thử nghiệm so với dược phẩm tham chiếu bằng ít nhất là 1,3 hoặc cao hơn, bao gồm, *ví dụ như*, ít nhất là 1,4, ít nhất là 1,5, ít nhất là 2, ít nhất là 2,5, ít nhất là 3, ít nhất là 4, hoặc cao hơn. Ví dụ như, theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này tốt hơn so với vắc xin tham chiếu (*ví dụ như*, PCV13 hoặc PPSV23) khi giới hạn trên của khoảng tin cậy (CI) 95% đối với tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân (GMT) của hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin so với vắc xin tham chiếu bằng ít nhất là 1,3 hoặc cao hơn, bao gồm, *ví dụ như*, ít nhất là 1,4, ít nhất là 1,5, ít nhất là 2, ít nhất là 2,5, ít nhất là 3, ít nhất là 4, hoặc cao hơn. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này tốt hơn so với vắc xin tham chiếu (*ví dụ như*, PCV13 hoặc PPSV23) khi khoảng tin cậy (CI) 95% hai phía đối với tỉ lệ độ chuẩn trung bình nhân (GMT) của hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin so với vắc xin tham chiếu không bao gồm không.

Dễ mắc: Đối tượng mà "dễ mắc" bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh là có nguy cơ phát triển bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, đối tượng mà dễ mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh không thể hiện bất kỳ triệu chứng nào của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, đối tượng mà dễ mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh chưa được chẩn đoán là mắc bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, đối tượng mà dễ mắc bệnh, rối loạn,

hoặc tình trạng bệnh là đối tượng mà đã phơi nhiễm với các điều kiện liên quan đến sự phát triển của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, nguy cơ phát triển bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh là nguy cơ dựa trên quần thể (*ví dụ như*, thành viên gia đình của các đối tượng bị mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh).

Triệu chứng được làm giảm: Như dùng trong bản mô tả này, "triệu chứng được làm giảm" khi một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể được làm giảm về độ lớn (*ví dụ như*, cường độ, độ nghiêm trọng, v.v.) và/hoặc tần suất, *ví dụ như*, đến mức độ đáng kể về mặt thống kê và/hoặc về mặt lâm sàng hoặc thích đáng. Để cho rõ ràng, sự trì hoãn trong sự khởi phát của triệu chứng cụ thể được coi là một dạng của việc làm giảm tần suất của triệu chứng đó.

Việc điều trị: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "việc điều trị" (cũng như là "điều trị" hoặc "sự điều trị") dùng để chỉ việc dùng bất kỳ của liệu pháp mà làm nhẹ bớt, làm cho tốt hơn, làm dịu đi, ức chế, trì hoãn sự khởi phát, làm giảm độ nghiêm trọng, và/hoặc làm giảm tỉ suất mới mắc một phần hoặc toàn bộ của một hoặc nhiều triệu chứng, dấu hiệu, và/hoặc nguyên nhân của bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh cụ thể. Theo một số phương án, việc điều trị này có thể là của đối tượng mà không thể hiện dấu hiệu của bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh liên quan và/hoặc của đối tượng mà chỉ thể hiện dấu hiệu sớm của bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh. Theo cách khác hoặc ngoài ra, việc điều trị này có thể là của đối tượng mà thể hiện một hoặc nhiều dấu hiệu đã thiết lập của bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh liên quan. Theo một số phương án, việc điều trị có thể là của đối tượng mà đã được chẩn đoán là bị mắc bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh liên quan. Theo một số phương án, việc điều trị có thể là của đối tượng đã biết là có một hoặc nhiều yếu tố về tính dễ mắc mà tương quan về mặt thống kê với nguy cơ tăng của sự phát triển của bệnh, rối loạn, và/hoặc tình trạng bệnh liên quan.

Sự chủng ngừa: Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự chủng ngừa" dùng để chỉ việc dùng của hợp phần được dự định để tạo ra đáp ứng miễn dịch, ví dụ như đối với tác nhân gây bệnh. Nhằm đạt được mục đích của sáng chế này, sự chủng ngừa có thể được dùng trước, trong, và/hoặc sau khi phơi nhiễm với tác nhân gây bệnh, và theo các phương án nhất định, trước, trong, và/hoặc ngay sau khi phơi nhiễm với tác nhân này. Theo một số phương án, sự chủng ngừa bao gồm nhiều lần dùng, cách nhau

một khoảng thời gian thích hợp, của hợp phần chủng ngừa. Theo một số phương án, sự chủng ngừa làm bắt đầu sự gây miễn dịch.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập chung đến hợp phần, hệ thống, và phương pháp mà bao gồm các protein và polysacarit được tạo phức hợp mới, *ví dụ như*, vắc xin của các protein và polysacarit được tạo phức hợp. Phức hợp này có thể được sử dụng, *ví dụ như*, để gây ra và/hoặc làm tăng đáp ứng miễn dịch bảo vệ ở các đối tượng có nguy cơ hoặc bị mắc sự lây nhiễm phế cầu khuẩn.

Các nỗ lực trước đây trong việc điều chế vắc xin để bảo vệ chống lại sự lây nhiễm phế cầu khuẩn có hiệu quả hạn chế.

Vắc xin liên hợp polysacarit đa giá thứ nhất của Wyeth, Prevnar 7 (PCV7), được cấp phép năm 2000 tại Hoa Kỳ và Châu Âu. Vắc xin liên hợp polysacarit 10 hóa trị của GlaxoSmithKline Synflorix (PCV10) được cấp phép tại Châu Âu, nhưng không được cấp phép tại Hoa Kỳ, vào năm 2009. Synflorix không được cấp phép tại Hoa Kỳ bởi vì các thử nghiệm lâm sàng không chứng minh được sự không kém hơn ở trẻ sơ sinh so với Prevnar 7; ngoài ra, mặc dù có sự bao phủ của ba týp huyết thanh bổ sung so với Prevnar 7, Synflorix không chính thức có sự bao phủ của týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A quan trọng về mặt lâm sàng. Ngoài ra, Synflorix ban đầu được thiết kế dưới dạng vắc xin liên hợp polysacarit 11 hóa trị (PCV11), nhưng một týp huyết thanh *S. pneumoniae* (týp huyết thanh 3) được loại bỏ khi các thử nghiệm lâm sàng cho thấy không có hiệu quả chống lại týp huyết thanh này, dù có khả năng sinh miễn dịch.

Vắc xin liên hợp polysacarit đa giá của Merck PCV-15, vẫn đang được thử nghiệm lâm sàng. PCV15 đã trải qua đánh giá lâm sàng ở người lớn, trong đó nó dường như không kém hơn so với Prevnar 13 ở người lớn. PCV15 cũng dường như không kém hơn ở trẻ tập đi, nhưng sau đó thất bại trong việc đáp ứng sự không kém hơn ở trẻ sơ sinh, do đó phải quay trở lại sự tạo chế phẩm. PCV15 mới được tạo chế phẩm hiện đang được đánh giá ở người lớn và trẻ sơ sinh.

Vắc xin protein thứ nhất dựa trên PspA được đánh giá bởi Sanofi Pasteur. Thử nghiệm lâm sàng sớm (công bố năm 2000, PMID: 10699322) là thử nghiệm Giai

đoạn 1 với 5-125 µg PspA tái tổ hợp (rPspA), mà liên quan đến sự tăng lên rõ ràng của hàm lượng kháng thể, kháng thể mà phản ứng với phân tử rPspA dị loại, và làm tăng sự liên kết của huyết thanh sau miễn dịch với 37 chủng phế cầu khuẩn biểu hiện nhiều nhánh PspA và týp huyết thanh vỏ. Một số quan ngại đã nảy sinh về vùng của PspA mà có sự tương đồng với myosin tim, và chương trình đã bị dừng lại bởi Sanofi Pasteur.

Vắc xin protein khác dựa trên dạng kết hợp của ba protein, PhtD, pneumolysoit, và PcpA, được đánh giá bởi Sanofi Pasteur từ năm 2011 đến năm 2014. Vắc xin này đã vượt qua Giai đoạn 1 ở người lớn và sau đó được thử nghiệm ở trẻ tập đi (12-13 tháng) và trẻ sơ sinh (6 tuần). Nghiên cứu ở Bangladesh cho thấy khả năng sinh miễn dịch; tuy nhiên, không có bằng chứng về sự ảnh hưởng lên sự mang *S. pneumoniae* được báo cáo (được nộp ở ISPPD 2014; nghiên cứu này không có khả năng phát hiện sự khác biệt nhỏ ở tỉ lệ hiện hành của sự mang). Chương trình này được dừng lại bởi Sanofi Pasteur.

Vắc xin protein dựa trên dạng kết hợp của PhtD và pneumolysoit được đánh giá bởi GlaxoSmithKline từ năm 2012 đến năm 2016. Vắc xin này dường như an toàn và gây miễn dịch ở tất cả các độ tuổi (người lớn, trẻ tập đi, trẻ sơ sinh). Tuy nhiên, trong hai thử nghiệm ở trẻ sơ sinh khác được tiến hành ở Gambia và Xứ Navajo tại Hoa Kỳ, không có bằng chứng về hiệu quả lâm sàng (không có ảnh hưởng lên sự mang *S. pneumoniae* ở Gambia, hoặc lên viêm tai giữa ở Xứ Navajo). Chương trình này được dừng lại bởi GlaxoSmithKline.

Vắc xin protein GEN-004, dựa trên dạng kết hợp của ba protein, SP0148, SP1912 và SP2108 được bổ sung chất bổ trợ nhôm hydroxit, được phát triển và được đánh giá bởi Genocea Biosciences. GEN-004 được chứng tỏ là an toàn và gây miễn dịch ở người lớn trong Giai đoạn 1. Tuy nhiên, thử nghiệm Giai đoạn 2 của thử thách phế cầu khuẩn có chủ ý, được tiến hành ở UK, cho thấy không có tác dụng đáng kể lên sự mang *S. pneumoniae*. Chương trình phát triển GEN-004 được hoãn lại vào năm 2015.

Vắc xin *Salmonella* được thiết kế, sống giảm độc lực được phát triển tại trường đại học bang Arizona. Các chủng *Salmonella typhi* đột biến được thiết kế để biểu hiện PspA được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 1 ở người lớn (PMID: 23916987) từ năm 2009 đến năm 2011. Ba chủng khác nhau được đánh giá. Không có tác dụng có hại đáng kể được báo cáo, nhưng một bệnh nhân có môi trường nuôi cấy

máu dương tính đối với *Salmonella typhi*. Không có đối tượng nào thải vắc xin trong phân. Không có sự khác biệt ở các kết quả ELISA hoặc ELISPOT trước hoặc sau chủng ngừa giữa các nhóm. Vắc xin này dường như an toàn nhưng không gây miễn dịch, do đó không hiệu quả, và sự phát triển được dừng lại.

Có hai vắc xin *S. pneumoniae* hiện đang có sẵn ở Hoa Kỳ vắc xin liên hợp polysacarit đa giá thứ hai của Wyeth-Pfizer, Prevnar 13 (PCV13), được cấp phép vào năm 2010 ở Hoa Kỳ và châu Âu. PCV13 đã được phê chuẩn để ngăn ngừa IPD gây ra bởi 13 týp huyết thanh bao gồm trong vắc xin ở trẻ em và để ngăn ngừa viêm phổi và IPD ở người lớn. Trong vắc xin này, sự liên hợp cộng hóa trị của các sacarit từ 13 týp huyết thanh phế cầu khuẩn với protein đột biến độc tố bạch hầu (CRM197) tạo ra thể liên hợp sacarit-protein, mà có khả năng gây cảm ứng đáp ứng miễn dịch phụ thuộc tế bào T chống lại một hoặc nhiều trong số 13 týp huyết thanh phế cầu khuẩn được thể hiện bởi các sacarit. [Thông tin kê đơn PREVNAR 13, 2017].

PCV13 không chính thức đáp ứng tiêu chuẩn không kém hơn so với PCV7 và không gây miễn dịch chống lại một vài týp huyết thanh. Tuy nhiên, sự bao gồm của týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A hỗ trợ với sự cấp phép của PCV13, vì týp huyết thanh 19A nổi lên vào những năm 2000-2010 như là nguyên nhân chính của tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong và được kết hợp với tính kháng kháng sinh. Mặc dù sự nhiễm *S. pneumoniae* của týp huyết thanh kháng đa thuốc bao gồm trong PCV13 dường như giảm đi sau khi phê chuẩn vắc xin này, sự tăng lên của sự nhiễm týp huyết thanh kháng đa thuốc 35B, 23A, 23B và 15B, mà chỉ một số ít trong số gần 100 týp huyết thanh đã biết của *S. pneumoniae* không được bao gồm trong PCV13, được ghi nhận. Ngoài ra, PCV13 được báo cáo là có hoạt tính rìa chống lại týp huyết thanh 3, vì tỉ lệ hiện hành của nó tồn tại dai dẳng trong quần thể [Richter và đồng tác giả, 2014].

Vắc xin thứ hai, PPSV23, là vắc xin polysacarit hóa trị 23 được phát triển bởi Merck, và được chỉ ra là để ngăn ngừa bệnh phế cầu khuẩn ở người lớn hơn 50 tuổi, hoặc ở người hơn 2 tuổi có nguy cơ tăng về bệnh phế cầu khuẩn. Nó được tạo thành từ polysacarit vỏ bao được tinh chế từ 23 týp huyết thanh phế cầu khuẩn. Mặc dù vắc xin này có tiềm năng để bảo vệ chống lại nhiều týp huyết thanh hơn khi so với PCV13, nó không tạo ra sự bảo vệ chống lại các týp huyết thanh mới phát sinh 35B, 23A và 23B. Ngoài ra, PPSV23 gây ra đáp ứng miễn dịch polysacarit không phụ thuộc tế bào T mà kích thích tế bào lympho B trưởng thành, nhưng không kích thích tế bào lympho T. Do

đó, vắc xin này gây ra đáp ứng miễn dịch mà không lâu dài cũng không ghi nhớ khi có thử thách tiếp theo. PPSV23 không hữu hiệu chống lại sự cư trú. Ngoài ra, vắc xin kiểu polysacarit không được sử dụng ở trẻ sơ sinh và trẻ em nhỏ hơn 2 tuổi, bởi vì những trẻ em này đáp ứng kém với kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T [thông tin kê đơn PNEUMOVAX 23, 2017; CDC, 2010]. Dữ liệu gợi ý rằng PPSV23 có thể bảo vệ người lớn và người già chống lại IPD; tuy nhiên, không có tác dụng kiên định được quan sát thấy trong việc ngăn ngừa viêm phổi [Gruber và đồng tác giả, 2008].

Các protein và polysacarit được tạo phức hợp mới được bộc lộ ở đây, *ví dụ như*, vắc xin của các protein và polysacarit được tạo phức hợp, và dạng kết hợp của chúng thể hiện sự cải tiến đáng kể so với các nỗ lực trước đây trong việc phát triển vắc xin *S. pneumoniae* và so với các lựa chọn hiện đang có sẵn để gây miễn dịch cho bệnh nhân chống lại sự lây nhiễm phế cầu khuẩn. Các phức hợp và vắc xin mới này có thể được sử dụng, *ví dụ như*, để gây ra và/hoặc làm tăng đáp ứng miễn dịch bảo vệ ở các đối tượng, chẳng hạn như các đối tượng có nguy cơ hoặc bị mắc sự lây nhiễm phế cầu khuẩn.

Phức Hợp Gây Miễn Dịch

Sáng chế bao hàm phức hợp gây miễn dịch mà bao gồm một hoặc nhiều polysacarit và/hoặc polypeptit của *S. pneumoniae*.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch là, hoặc được dựa trên, phức hợp Hệ Thống Trình Diện Nhiều Kháng Nguyên (MAPS). Các khía cạnh của nền tảng MAPS đã được mô tả trước đây trong WO2012/155007, nội dung của chúng được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng, và được thể hiện bằng sơ đồ trên Hình 1. Cũng xem Zhang và đồng tác giả, 2013.

Như được mô tả trong bản mô tả này, phức hợp gây miễn dịch theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên được tạo phức hợp không cộng hóa trị với một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên. Theo một số phương án, một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên được tạo phức hợp thông qua sự tương tác ái lực với một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên được tạo phức hợp không cộng hóa trị với một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên bằng cách sử dụng một hoặc nhiều cặp phân tử ái

lực/phân tử ái lực bổ sung. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm (i) phân tử ái lực thứ nhất được mô tả trong bản mô tả này được liên hợp với một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên, và (ii) protein dung hợp mà là hoặc bao gồm phân tử ái lực bổ sung được mô tả trong bản mô tả này và polypeptit. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm (i) một lượng lớn phân tử ái lực thứ nhất được mô tả trong bản mô tả này được liên hợp với một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên, và (ii) protein dung hợp mà là hoặc bao gồm phân tử ái lực bổ sung được mô tả trong bản mô tả này và polypeptit. Khi kết hợp phân tử ái lực thứ nhất và phân tử ái lực bổ sung, một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên được tạo phức hợp thông qua sự tương tác ái lực với một polysacarit có tính kháng nguyên. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên được tạo phức hợp không cộng hóa trị với một polysacarit có tính kháng nguyên bằng cách sử dụng một cặp phân tử ái lực/phân tử ái lực bổ sung. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên được tạo phức hợp không cộng hóa trị với một polysacarit có tính kháng nguyên bằng cách sử dụng một hoặc nhiều cặp phân tử ái lực/phân tử ái lực bổ sung. Theo một số phương án, mỗi trong số cặp phân tử ái lực/phân tử ái lực bổ sung là giống nhau, *ví dụ như*, cặp biotin/gốc liên kết biotin. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm (i) phân tử ái lực thứ nhất được mô tả trong bản mô tả này được liên hợp với một polysacarit có tính kháng nguyên, và (ii) protein dung hợp mà là hoặc bao gồm phân tử ái lực bổ sung được mô tả trong bản mô tả này và polypeptit. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm (i) một lượng lớn phân tử ái lực thứ nhất được mô tả trong bản mô tả này được liên hợp với một polysacarit có tính kháng nguyên, và (ii) protein dung hợp mà là hoặc bao gồm phân tử ái lực bổ sung được mô tả trong bản mô tả này và polypeptit. Khi kết hợp phân tử ái lực thứ nhất và phân tử ái lực bổ sung, một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với một polysacarit có tính kháng nguyên.

Theo một số phương án, cặp phân tử ái lực/phân tử ái lực bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều trong số biotin/gốc liên kết biotin, kháng thể/kháng nguyên,

enzym/cơ chất, thụ thể/phối tử, kim loại/protein liên kết kim loại, carbohydrat/protein liên kết carbohydrat, lipit/protein liên kết lipit, và đuôi His/phân tử liên kết đuôi His.

Theo một số phương án, phân tử ái lực thứ nhất là biotin (hoặc dẫn xuất hoặc mảnh của chúng), và phân tử ái lực bổ sung là gốc, *ví dụ như*, protein liên kết biotin, hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó. Theo một số phương án, gốc liên kết biotin là rhizavidin, avidin, streptavidin, bradavidin, tamavidin, lentiavidin, zebavidin, NeutrAvidin, CaptAvidin™, hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó, hoặc dạng kết hợp của chúng. Theo một số phương án, gốc liên kết biotin là rhizavidin, hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó. Theo một số phương án, gốc liên kết biotin là hoặc bao gồm polypeptit của SEQ ID NO:1, hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó. Theo một số phương án, gốc liên kết biotin là hoặc bao gồm polypeptit của SEQ ID NO:2, hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên là, hoặc có nguồn gốc từ vi khuẩn Gram-âm và/hoặc vi khuẩn Gram-dương. Theo một số phương án, một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên của vi khuẩn là, hoặc có nguồn gốc từ *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên là, hoặc có nguồn gốc từ một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh. Theo một số phương án, một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên là, hoặc có nguồn gốc từ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25 týp huyết thanh hoặc chủng của tác nhân gây bệnh. Theo một số phương án, một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên là, hoặc có nguồn gốc từ nhiều hơn 25 týp huyết thanh hoặc chủng của tác nhân gây bệnh, *ví dụ như*, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, hoặc 50 týp huyết thanh hoặc chủng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên là, hoặc có nguồn gốc từ nhiều hơn 60, 70, 80, 90, hoặc 100 týp huyết thanh hoặc chủng của tác nhân gây bệnh.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên bao gồm một hoặc nhiều phân tử ái lực được liên hợp với các polysacarit có tính kháng nguyên. Theo một số phương án, một hoặc nhiều phân tử ái lực bao gồm biotin hoặc dẫn xuất biotin.

Theo một số phương án, các polysacarit có tính kháng nguyên bao gồm một lượng lớn phân tử ái lực được liên hợp với các polysacarit có tính kháng nguyên. Theo một số phương án, phân tử ái lực bao gồm biotin hoặc dẫn xuất biotin.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên được liên kết cộng hóa trị (*ví dụ như*, được dung hợp) với phân tử ái lực bổ sung được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án protein dung hợp bao gồm một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên và phân tử ái lực bổ sung được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, phân tử ái lực bổ sung là hoặc bao gồm gốc liên kết biotin. Theo một số phương án, gốc liên kết biotin bao gồm rhizavidin hoặc phần liên kết biotin của chúng.

Theo một số phương án, các polysacarit có tính kháng nguyên và/hoặc polypeptit có tính kháng nguyên mà có thể được bao gồm trong phức hợp gây miễn dịch được sản xuất theo cách tái tổ hợp hoặc theo cách tổng hợp. Theo một số phương án, các polysacarit có tính kháng nguyên và/hoặc polypeptit có tính kháng nguyên mà có thể được bao gồm trong phức hợp gây miễn dịch được phân lập và/hoặc có nguồn gốc từ nguồn tự nhiên. Theo một số phương án các polysacarit có tính kháng nguyên và/hoặc polypeptit có tính kháng nguyên mà có thể được bao gồm trong phức hợp gây miễn dịch được phân lập từ tế bào vi khuẩn. Các polysacarit và/hoặc polypeptit ví dụ được mô tả dưới đây.

Polypeptit Có Tính Kháng Nguyên

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này bao gồm một hoặc nhiều kháng nguyên polypeptit. Theo một số phương án, kháng nguyên polypeptit là polypeptit vi khuẩn, polypeptit nấm, và/hoặc polypeptit virut. Theo một số phương án, kháng nguyên polypeptit là polypeptit của, hoặc có nguồn gốc từ *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, một hoặc nhiều kháng nguyên polypeptit là polypeptit của, hoặc được tạo dẫn xuất từ, tác nhân gây bệnh không phải là *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, một hoặc nhiều kháng nguyên polypeptit bao gồm (i) polypeptit của, hoặc có nguồn gốc từ *S. pneumoniae*, và (ii) polypeptit của, hoặc được tạo dẫn xuất từ, tác nhân gây bệnh không phải là *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều trong số các polypeptit có tính kháng nguyên *S. pneumoniae* sau đây, hoặc phần của chúng.

Polypeptit SP0785

SP0785 là protein *S. pneumoniae* giả định được bảo toàn được mô tả trong WO 2014/124228. Theo một số phương án, polypeptit SP0785 là protein vận chuyển thoát dòng được bảo toàn giữa các chủng *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, polypeptit SP0785 là hoặc bao gồm polypeptit SP0785 chiều dài đầy đủ. Ví dụ như, theo một số phương án, polypeptit SP0785 chiều dài đầy đủ có 399 axit amin (38 kDa) và được thể hiện bằng trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO: 10. Các axit amin 1-32 của SEQ ID NO:10 được dự đoán là trình tự tín hiệu và miền xuyên màng của polypeptit SP0785 (các axit amin 1-32 của protein chiều dài đầy đủ). Theo một số phương án, polypeptit SP0785 bao gồm một phần của polypeptit SP0785 (*ví dụ như*, một phần của polypeptit SP0785 của SEQ ID NO:10, mà phần này bao gồm ít nhất là 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350 axit amin liền kề, hoặc nhiều hơn của SEQ ID NO:10). Theo một số phương án, một phần của polypeptit SP0785 tương ứng với protein có các axit amin 33-399 của trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10. Theo một số phương án, polypeptit SP0785 bao gồm một hoặc nhiều sự thay đổi axit amin (*ví dụ như*, sự làm khuyết, sự thế, và/hoặc sự cài xen) từ trình tự polypeptit SP0785 kiểu dại có trong tự nhiên. Ví dụ như, polypeptit SP0785 có thể bao gồm trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 60% hoặc nhiều hơn (*ví dụ như*, ít nhất là 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 98%) với SEQ ID NO:10 hoặc một phần của chúng (*ví dụ như*, ít nhất là 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350 axit amin liên tiếp, hoặc nhiều hơn của trình tự được thể hiện trong SEQ ID NO:10). Theo cách khác, polypeptit SP0785 có thể bao gồm một phần (*ví dụ như*, ít nhất là 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, hoặc 400 axit amin liên tiếp) của trình tự mà tương đồng ít nhất là 60% hoặc nhiều hơn (*ví dụ như*, ít nhất là 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 98%) với SEQ ID NO:10. Trình tự nucleotit mã hóa cho polypeptit SP0785 được nêu trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO:11.

Polypeptit SP1500

SP1500 là protein *S. pneumoniae* được mô tả trong WO 2014/124228. Theo một số phương án, polypeptit SP1500 là Chất Vận Chuyển ABC Axit Xmin, polypeptit liên kết axit amin được bảo toàn giữa các chủng *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, polypeptit SP1500 là hoặc bao gồm polypeptit SP1500 chiều dài đầy đủ. Ví dụ như, theo một số phương án, polypeptit SP1500 chiều dài đầy đủ có 278 axit amin (28 kDa) và được thể hiện bằng trình tự axit amin như nêu trong SEQ ID NO: 12. Các axit amin 1-26 của SEQ ID NO:12 được dự đoán là trình tự tín hiệu của polypeptit SP1500 (các axit amin 1-26 của protein chiều dài đầy đủ). Theo một số phương án, polypeptit SP1500 bao gồm một phần của polypeptit SP1500 (*ví dụ như*, một phần của polypeptit SP1500 của SEQ ID NO:12, mà phần này bao gồm ít nhất là 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 axit amin liền kề, hoặc nhiều hơn của SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, một phần của polypeptit SP1500 tương ứng với protein có các axit amin 27-278 của trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 12. Theo một số phương án, polypeptit SP1500 bao gồm một hoặc nhiều sự thay đổi axit amin (*ví dụ như*, sự làm khuyết, sự thế, và/hoặc sự cài xen) từ trình tự polypeptit SP1500 kiểu dại có trong tự nhiên. Ví dụ như, polypeptit SP1500 có thể bao gồm trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 60% hoặc nhiều hơn (*ví dụ như*, ít nhất là 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 98%) với SEQ ID NO:12 hoặc một phần của chúng (*ví dụ như*, ít nhất là 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 axit amin liên tiếp, hoặc nhiều hơn của trình tự được thể hiện trong SEQ ID NO:12). Theo cách khác, polypeptit SP1500 có thể bao gồm một phần (*ví dụ như*, ít nhất là 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 axit amin liên tiếp, hoặc nhiều hơn) của trình tự mà tương đồng ít nhất là 60% hoặc nhiều hơn (*ví dụ như*, ít nhất là 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 98%) với SEQ ID NO:12. Trình tự nucleotit mã hóa cho polypeptit SP1500 được nêu trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO:13.

Theo một số phương án, các trình tự axit nucleic mã hóa cho polypeptit SP0785 (SEQ ID NO:10), polypeptit SP1500 (SEQ ID NO:12), và polypeptit CP1 (SEQ ID NO:6) lần lượt được nêu dưới dạng SEQ ID NO: 11, 13, và 9. Do sự thoái hóa của mã di truyền, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng các trình tự ADN

khác (bao gồm các trình tự được tối ưu hóa bộ ba mã hóa) có thể mã hóa cho các polypeptit này, cũng như là các polypeptit khác được bộc lộ trong bản mô tả này.

Protein Dung Hợp Mà Bao Gồm Polypeptit Có Tính Kháng Nguyên

Polypeptit có tính kháng nguyên được mô tả trong bản mô tả này có thể là một phần của protein dung hợp. Ví dụ như, theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này bao gồm protein dung hợp mà là hoặc bao gồm phân tử ái lực bổ sung và một hoặc nhiều polypeptit có tính kháng nguyên được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch có tính chất chất mang. Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch có tính chất kháng nguyên. Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch có tính chất chất mang và tính chất kháng nguyên.

Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều cầu nối và/hoặc đuôi, *ví dụ như*, đuôi histidin. Theo một số phương án, cầu nối bao gồm polypeptit bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:3 (GGGGSSS). Theo một số phương án, cầu nối bao gồm polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với trình tự của SEQ ID NO:3. Theo một số phương án, cầu nối bao gồm trình tự axit amin AAA. Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch bao gồm cầu nối thứ nhất bao gồm polypeptit bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:3 (GGGGSSS), và cầu nối thứ hai bao gồm trình tự axit amin AAA. Theo một số phương án, such cầu nối có thể được tổng hợp, hoặc có nguồn gốc từ các gốc axit amin từ vị trí cắt giới hạn (*ví dụ như*, vị trí cắt giới hạn Not I).

Phân Tử Ái Lực Bổ Sung

Theo một số phương án, phân tử ái lực bổ sung bao gồm gốc liên kết biotin. Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch bao gồm gốc liên kết biotin, và một hoặc nhiều kháng nguyên polypeptit. Theo một số phương án, protein dung hợp bao gồm gốc liên kết biotin và hai hoặc hơn hai kháng nguyên polypeptit. Như dùng trong bản mô tả này, "gốc liên kết biotin" dùng để chỉ protein liên kết biotin, mảnh liên kết biotin của nó, hoặc miền liên kết biotin của nó.

Theo một số phương án, phức hợp MAPS được bộc lộ trong bản mô tả này sử dụng ái lực cao (hằng số phân ly [KD] ≈ 10^{-15}M) liên kết không cộng hóa trị giữa biotin và rhizavidin, protein liên kết biotin mà không có độ đồng nhất được dự đoán đáng kể với protein người. Rhizavidin, protein dạng dime có trong tự nhiên trong họ protein avidin, được phát hiện lần đầu tiên ở *Rhizobium etli*, vi khuẩn cộng sinh của cây đậu thông thường. Rhizavidin chỉ có độ tương đồng axit amin 22% với avidin gà, protein thường tìm thấy trong trứng, nhưng có sự bảo toàn cao của các gốc axit amin tham gia vào sự liên kết biotin. Không có sự phản ứng chéo với rhizavidin được quan sát thấy trong mẫu huyết thanh người thu được từ các đối tượng đã phơi nhiễm với avidin [Helppolainen và đồng tác giả, 2007], gợi ý rằng kháng thể rhizavidin không thể phản ứng chéo với avidin gà. Thể liên hợp biotin đã được sử dụng trong một vài ứng dụng lâm sàng mà không có sự kiện có hại bất kỳ nào được báo cáo [Buller và đồng tác giả, 2014; Paty và đồng tác giả, 2010; Lazzeri và đồng tác giả, 2004].

Theo một số phương án, gốc liên kết biotin của protein dung hợp bao gồm rhizavidin hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó, như được mô tả thêm trong WO 2012/155053 nội dung của chúng được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng. Theo một số phương án, gốc liên kết biotin là hoặc bao gồm polypeptit có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với rhizavidin, hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó. Theo một số phương án, gốc liên kết biotin bao gồm polypeptit của SEQ ID NO:1 hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó. Theo một số phương án, gốc liên kết biotin là hoặc bao gồm polypeptit có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với trình tự của SEQ ID NO:1, hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó. Theo một số phương án, gốc liên kết biotin bao gồm polypeptit của SEQ ID NO:2 hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó. Theo một số phương án, gốc liên kết biotin là hoặc bao gồm polypeptit có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với trình tự của SEQ ID NO:2, hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó.

Theo một số phương án, protein dung hợp là hoặc bao gồm phân tử ái lực bổ sung được mô tả trong bản mô tả này (*ví dụ như*, gốc liên kết biotin được mô tả trong bản mô tả này), và một hoặc nhiều polypeptit của hoặc có nguồn gốc từ *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch là CP1, được

mô tả thêm trong Đơn Tạm Thời Mỹ Số 62/730,199, có tên là "Vắc Xin Protein Dung Hợp Phế Cầu Khuẩn" (Pneumococcal Fusion Protein Vaccines) và nộp ngày 12 tháng 9 năm 2018 ("đơn '199") cũng như là trong Đơn PCT có tên là "vắc xin protein dung hợp phế cầu khuẩn" (Pneumococcal Fusion Protein Vaccines) và nộp ngày 12 tháng 9 năm 2019, mà yêu cầu hưởng quyền ưu tiên đối với đơn '199, nội dung của mỗi trong số chúng được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng. Theo một số phương án, protein dung hợp bao gồm phân tử ái lực bổ sung được mô tả trong bản mô tả này (*ví dụ như*, gốc liên kết biotin được mô tả trong bản mô tả này) và polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:4 (các axit amin 33-399 của *S. pneumoniae* SP0785) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó và polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:5 (các axit amin 27-278 của *S. pneumoniae* SP1500) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, protein dung hợp bao gồm polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO: 6. Theo một số phương án, protein dung hợp bao gồm là hoặc bao gồm phân tử ái lực bổ sung được mô tả trong bản mô tả này (*ví dụ như*, gốc liên kết biotin được mô tả trong bản mô tả này), polypeptit có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với SP0785 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó, và polypeptit có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với SP1500 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch bao gồm phân tử ái lực bổ sung được mô tả trong bản mô tả này (*ví dụ như*, gốc liên kết biotin được mô tả trong bản mô tả này) và polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:4 (các axit amin 33-399 của *S. pneumoniae* SP0785) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, protein dung hợp bao gồm phân tử ái lực bổ sung được mô tả trong bản mô tả này (*ví dụ như*, gốc liên kết biotin được mô tả trong bản mô tả này) và polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của

SEQ ID NO:5 (các axit amin 27-278 của *S. pneumoniae* SP1500) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch bao gồm gốc liên kết biotin mà là hoặc bao gồm polypeptit có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với trình tự của SEQ ID NO:1 (rhizavidin), hoặc mảnh liên kết biotin của nó. Theo một số phương án, protein dung hợp bao gồm gốc liên kết biotin mà là hoặc bao gồm polypeptit có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với trình tự của SEQ ID NO:2 (các axit amin 45-179 của rhizavidin), hoặc mảnh liên kết biotin của nó. Theo một số phương án, protein dung hợp bao gồm polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:4 (các axit amin 33-399 của SP0785 *S. pneumoniae*) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, protein dung hợp bao gồm polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:5 (các axit amin 27-278 của SP1500 *S. pneumoniae*) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch bao gồm mỗi trong số: (a) gốc liên kết biotin mà là hoặc bao gồm polypeptit có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với trình tự của SEQ ID NO:1 (rhizavidin), hoặc mảnh liên kết biotin của nó; (b) polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:4 (các axit amin 33-399 của SP0785 *S. pneumoniae*) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:5 (các axit amin 27-278 của SP1500 *S. pneumoniae*) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, protein dung hợp còn bao gồm một hoặc nhiều cầu nối.

Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch bao gồm mỗi trong số: (a) gốc liên kết biotin mà là hoặc bao gồm polypeptit có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với trình tự của SEQ ID NO:2 (các axit amin 45-179 của rhizavidin), hoặc mảnh liên kết biotin của nó; (b) polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:4 (các axit amin 33-399 của SP0785 *S. pneumoniae*) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và (c) polypeptit bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:5 (các axit amin 27-278 của SP1500 *S. pneumoniae*) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, protein dung hợp còn bao gồm một hoặc nhiều cầu nối.

Theo một số phương án, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch là hoặc bao gồm protein dung hợp CP1. Theo một số phương án, protein dung hợp CP1 bao gồm (a) gốc liên kết biotin mà là hoặc bao gồm polypeptit có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% so với trình tự của SEQ ID NO:1 (rhizavidin) hoặc so với trình tự của SEQ ID NO:2 (các axit amin 45-179 của rhizavidin), hoặc mảnh liên kết biotin của nó; (b) cầu nối polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:3 (GGGGSSS); (c) polypeptit SP0785 được mô tả trong bản mô tả này; (d) cầu nối polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin AAA; và (e) polypeptit SP1500 được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, protein dung hợp CP1 này có thể còn bao gồm đuôi chọn lọc hoặc tinh chế, *ví dụ như*, đuôi His. Theo một số phương án như vậy, protein dung hợp CP1 bao gồm polypeptit SP1500 giữa gốc liên kết biotin và polypeptit SP0785. Theo một số phương án, protein dung hợp CP1 có thể bao gồm polypeptit SP0785 giữa gốc liên kết biotin và polypeptit SP1500. Theo một số phương án, polypeptit SP0785 được bao gồm trong protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch là hoặc bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:4 (các axit amin 33-399 của SP0785 *S. pneumoniae*) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, polypeptit SP1500 được bao gồm trong protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch là hoặc bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự của SEQ ID NO:5 (các axit amin 27-278 của SP1500 *S. pneumoniae*) hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với trình tự SEQ ID NO:6. Theo một số phương án, protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:6. Theo một số phương án, protein dung hợp gồm có trình tự axit amin SEQ ID NO:6.

Polysacarit Có Tính Kháng Nguyên

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này bao gồm một hoặc nhiều polysacarit *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này bao gồm một polysacarit *S. pneumoniae*. Polysacarit vỏ bao được sử dụng để phân biệt các týp huyết thanh của *S. pneumoniae*. Có ít nhất là 97 týp huyết thanh khác biệt của các polysacarit *S. pneumoniae*, mỗi týp huyết thanh này có cấu trúc hóa học khác nhau. Ký hiệu týp huyết thanh như dùng trong bản mô tả này là các ký hiệu theo danh pháp Đan Mạch [Kauffmann và đồng tác giả, 1960; Geno và đồng tác giả, 2015]. (Lưu ý: Týp huyết thanh 20 trong danh pháp Hoa Kỳ được đề cập đến dưới dạng týp huyết thanh 20A trong danh pháp Đan Mạch.)

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một týp huyết thanh *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B.

Phương Pháp Phân Lập Và Tinh Chế Polysacarit

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tinh chế một hoặc nhiều polysacarit được mô tả trong bản mô tả này từ một hoặc nhiều thành phần tế bào của vi khuẩn. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc tinh chế polysacarit vỏ bao từ một hoặc nhiều thành phần tế bào của vi khuẩn.

Theo một số phương án, vi khuẩn này là Gram-âm. Theo một số phương án, vi khuẩn này là Gram-dương. Theo một số phương án, vi khuẩn này là *S. pneumoniae.*

Theo một số phương án, các thành phần tế bào bao gồm protein. Theo một số phương án, protein tế bào bao gồm axit nucleic. Theo một số phương án, các thành phần tế bào bao gồm lipit. Theo một số phương án, các thành phần tế bào bao gồm

polysacarit. Theo một số phương án, các thành phần tế bào là một phần của dịch dung giải.

Theo một số phương án, quy trình tinh chế polysacarit kết hợp một loạt bước kết tủa etanol, rửa chế phẩm polysacarit thô bằng etanol, dietyl ete, và/hoặc axeton, và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm đã được tinh chế. Theo một số phương án, bước chiết phenol được kết hợp để tinh chế polysacarit. Theo một số phương án quy trình tinh chế sử dụng bước kết tủa CTAB (xetyltrimetyl amoni bromua) ngoài việc sử dụng bước kết tủa etanol và phenol.

Hình 3 minh họa các cấu trúc ví dụ và thông tin hóa học đối với polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* được bao gồm trong phức hợp gây miễn dịch theo sáng chế. Tất cả các cấu trúc là từ Dược Điển Châu Âu 9.0.

Phương Pháp Biotinyl Hóa Polysacarit

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp biotinyl hóa một hoặc nhiều polysacarit được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước cho polysacarit đã được tinh chế phản ứng với 1-xyano-4-dimetylaminopyridinium tetrafloborat (CDAP) để hoạt hóa các nhóm hydroxyl trong các polysacarit sau đó là bổ sung amin PEG biotin trong điều kiện mà dẫn đến sự liên kết cộng hóa trị của biotin với polysacarit. Theo một số phương án, mức độ mong muốn của sự biotinyl hóa đạt được bằng cách thay đổi tỷ lệ của CDAP với polysacarit. Theo một số phương án, polysacarit đã được biotinyl hóa được tinh chế bằng cách lọc để loại bỏ chất dư của quy trình chẳng hạn như biotin chưa phản ứng, dimetylaminopyridin, acetonitril, xyanua và glyxin chưa phản ứng. Theo một số phương án, mức độ của sự biotinyl hóa polysacarit được mô tả trong bản mô tả này được tối ưu hóa để làm giảm lượng của biotin có thể tiếp cận được sau khi tạo phức hợp MAPS.

Sản Xuất Phức Hợp Gây Miễn Dịch

Sáng chế bao gồm phương pháp sản xuất phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, phương pháp sản xuất phức hợp gây miễn dịch bao gồm việc tạo phức hợp ít nhất là một polysacarit đã được biotinyl hóa với ít nhất là một protein dung hợp liên kết biotin. Theo một số phương án, protein

dung hợp bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% so với SEQ ID NO:6.

Theo một số phương án, tỉ lệ của protein (*ví dụ như*, protein có tính kháng nguyên) với polysacarit trung bình (*ví dụ như*, trung bình cộng) của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ protein với polysacarit trung bình của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ protein với polysacarit trung bình của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ protein với polysacarit trung bình của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ protein với polysacarit trung bình của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ protein với polysacarit trung bình của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ protein với polysacarit trung bình của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ protein với polysacarit trung bình của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ protein với polysacarit trung bình của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ protein với polysacarit trung bình của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ protein với polysacarit trung bình của một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ protein:PS trung bình được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1. Theo một số phương án, tỉ lệ

trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây

miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối

lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là

xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một

lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5. Theo một số phương án, tỉ lệ

trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây

miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là

xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây

miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một

lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8. Theo một số phương án, tỉ lệ

trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây

miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là

xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây

miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong

một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ

hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với

polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối

lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14

trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S.*

pneumoniae 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn

dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch

là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn

gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một

số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F. Theo một số phương án, tỉ lệ

trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong

một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với

polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối

lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S.*

pneumoniae 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn

dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F. Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, hoặc 10:1 (khối lượng/khối lượng [w/w]). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 1:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 3:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 4:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 6:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 7:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 8:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch

là xấp xỉ 9:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 10:1 (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch được chọn để tăng cường tiềm năng gây miễn dịch của polysacarit (chức năng chất mang) và/hoặc để gây ra sự bảo vệ chống lại, hoặc để ức chế, sự cư trú phế cầu khuẩn bằng phế cầu khuẩn bất kỳ (độc lập với týp huyết thanh polysacarit) thông qua đáp ứng miễn dịch đặc hiệu protein. Hợp phần gây miễn dịch và vắc xin theo sáng chế có thể bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch có tỉ lệ protein với polysacarit trung bình khác nhau.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(10) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(11) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(12) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(13) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(14) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(15) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(16) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(17) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(18) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(19) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 5,5:1 đến khoảng 6,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(20) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(21) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(22) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(23) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng); và

(24) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(10) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(11) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 5,5:1 đến khoảng 6,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(12) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(13) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(14) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng); và

(15) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng); và

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,5:1 đến khoảng 3,5:1 (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(10) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(11) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(12) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(13) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(14) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(15) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(16) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(17) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(18) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(19) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5,5:1, 5,6:1, 5,7:1, 5,8:1, 5,9:1, 6:1, 6,1:1, 6,2:1, 6,3:1, 6,4:1, hoặc 6,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(20) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(21) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(22) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(23) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng); và

(24) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(10) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(11) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 5,5:1, 5,6:1, 5,7:1, 5,8:1, 5,9:1, 6:1, 6,1:1, 6,2:1, 6,3:1, 6,4:1, hoặc 6,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(12) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(13) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(14) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng); và

(15) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng);

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng); và

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là xấp xỉ 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, hoặc 3,5:1 (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(10) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(11) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(12) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(13) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(14) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(15) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(16) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(17) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(18) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(19) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 5,9:1 đến khoảng 6,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(20) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(21) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(22) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(23) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng); và

(24) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(10) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(11) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 5,9:1 đến khoảng 6,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(12) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(13) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(14) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng); và

(15) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng);

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng); và

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 2,9:1 đến khoảng 3,1:1 (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn

gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(10) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(11) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn

gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(12) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(13) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(14) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(15) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(16) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(17) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn

gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(18) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(19) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 6:1 (khối lượng/khối lượng);

(20) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(21) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(22) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(23) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn

gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1; và

(24) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A,

trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(10) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(11) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn

gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 6:1 (khối lượng/khối lượng);

(12) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(13) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(14) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1; và

(15) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1.

Theo một số phương án, vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm:

(1) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(2) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8,

trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(3) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(4) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(5) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(6) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(7) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1;

(8) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn

gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1; và

(9) một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch bao gồm protein CP1 và polysacarit vỏ bao, từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B, trong đó tỉ lệ trung bình của protein CP1 với polysacarit vỏ bao từ hoặc có nguồn gốc từ týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B trong một lượng lớn phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3:1.

Hợp Phần Gây Miễn Dịch Và Hợp Phần Vắc Xin

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất hợp phần mà bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ như, hợp phần gây miễn dịch, *ví dụ như*, hợp phần vắc xin, có thể bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp phần này có thể bao gồm một lượng lớn một loại phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ như, hợp phần có thể bao gồm quần thể của một loại phức hợp gây miễn dịch, trong đó tất cả các phức hợp gây miễn dịch bao gồm cùng một polypeptit có tính kháng nguyên và cùng một polysacarit có tính kháng nguyên. Ngoài ra hoặc theo cách khác, hợp phần này có thể bao gồm một lượng lớn nhiều hơn một loại phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ như, hợp phần có thể bao gồm các quần thể của các loại khác nhau của phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần có thể bao gồm quần thể của loại phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và quần thể của loại phức hợp gây miễn dịch thứ hai, trong đó loại thứ nhất và loại thứ hai của phức hợp gây miễn dịch có các polypeptit có tính kháng nguyên khác nhau và/hoặc các polysacarit có tính kháng nguyên khác nhau. Theo một số phương án, hợp phần có thể bao gồm quần thể của loại phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và quần thể của loại phức hợp gây miễn dịch thứ hai, trong đó loại thứ nhất và loại thứ hai của phức hợp gây miễn dịch bao gồm cùng một polypeptit có tính kháng nguyên và các polysacarit có tính kháng nguyên khác nhau (*ví dụ như*, các polysacarit của týp huyết thanh khác nhau). Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này được tạo chế phẩm thành dược phẩm. Theo một số phương án dược phẩm có thể là vắc xin. Theo một số phương án dược phẩm bao gồm chất mang dược dụng. Theo một số phương án dược phẩm bao gồm chất bổ trợ.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, hoặc nhiều hơn) loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ:

(1) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(4) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(9) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6D đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(10) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6E đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(11) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(12) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6G đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(13) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6H đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(14) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(15) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(16) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(17) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(18) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(19) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(20) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9L đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(21) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(22) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(23) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(24) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(25) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(26) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(27) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(28) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(29) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(30) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11D đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(31) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11E đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(32) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(33) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(34) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(35) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(36) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 13 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(37) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(38) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(39) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(40) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(41) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(42) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 16A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(43) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 16F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(44) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(45) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(46) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(47) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(48) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(49) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(50) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(51) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(52) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(53) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(54) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(55) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(56) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 21 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(57) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(58) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(59) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(60) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(61) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(62) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 24A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(63) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 24B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(64) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 24F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(65) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 25A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(66) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 25F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(67) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 27 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(68) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 28A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(69) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 28F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(70) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 29 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(71) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 31 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(72) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 32A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(73) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 32F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(74) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(75) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(76) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(77) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33D đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(78) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33E đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(79) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(80) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 34 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(81) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 35A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(82) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 35B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(83) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 35C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(84) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 35F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(85) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 36 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(86) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 37 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(87) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 38 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(88) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 39 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(89) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 40 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(90) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 41A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(91) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 41F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(92) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 42 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(93) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 43 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(94) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 44 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(95) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 45 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(96) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 46 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(97) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 47A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(98) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 47F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(99) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 48 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, hoặc 24) loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ:

(1) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(4) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(9) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(10) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(11) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(12) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(13) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(14) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(15) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(16) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(17) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(18) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(19) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(20) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(21) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(22) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(23) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(24) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, hoặc 15) loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ:

(1) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(4) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(9) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(10) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(11) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(12) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(13) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(14) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(15) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9) loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ:

(1) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(4) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(9) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Hợp phần vắc xin

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin là vắc xin đa giá hoặc đa hóa trị. Theo một số phương án, hóa trị của hợp phần vắc xin dùng để chỉ số lượng loại phức hợp gây miễn dịch có mặt trong hợp phần vắc xin. Hóa trị của vắc xin được mô tả trong bản mô tả này không bị giới hạn về tổng số kháng nguyên có mặt trong dược phẩm, phức hợp gây miễn dịch, hoặc vắc xin này, hoặc về số lượng của chủng tác nhân gây bệnh mà việc dùng dược phẩm, phức hợp gây miễn dịch, hợp phần gây miễn dịch, hoặc hợp phần vắc xin này cho nó có thể gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ. Trong một ví dụ không làm giới hạn sáng chế, hợp phần vắc xin hóa trị 24 có thể bao gồm nhiều hơn 24 thành phần có tính kháng nguyên (*ví dụ như*, các thành phần peptit và/hoặc polysacarit) và có thể gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại nhiều hơn 24 tác nhân gây bệnh, hoặc týp huyết thanh hoặc chủng gây bệnh.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm trong khoảng 1-50 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm trong khoảng 1-40 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm trong khoảng 1-35 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm trong khoảng 1-30 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm trong khoảng 1-30 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm trong khoảng 1-24 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm trong khoảng 1-15 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm trong khoảng 1-9 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm trong khoảng 1-5 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, vắc xin là vắc xin đa giá.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, hoặc 50 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 1 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 2 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 4 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 6 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo

một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 7 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 8 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 9 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 10 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 11 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 12 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 13 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 14 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 15 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 16 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 17 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 18 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 19 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 20 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 21 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 22 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 23 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 24 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 25 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 26 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 27 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 28 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 29 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 30 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 35 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 40 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 45 loại phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm 50 loại phức hợp gây miễn dịch.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của các polysacarit trong hợp phần vắc xin từ mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng bằng nhau, *ví dụ như,* có mặt ở tỉ lệ khối lượng/khối lượng bằng khoảng 1:1.

Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 0,20 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 0,25 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 0,5 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 1 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 1,5 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 2 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 2,5 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 3,5 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 4 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 4,5 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 5 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 5,5 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 6 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 7 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 8 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 9 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 10 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 11 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 12 μg. Theo một số phương án, khối lượng của các

polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch lớn hơn 12 µg, *ví dụ như*, 13 µg, 14 µg, 15 µg, 16 µg, 17 µg, 18 µg, 19 µg, 20 µg, 21 µg, 22 µg, 23 µg, 24 µg, 25 µg, hoặc lớn hơn.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của các polysacarit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khác nhau, *ví dụ như*, có mặt ở tỉ lệ khối lượng/khối lượng mà không bằng khoảng 1:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của polysacarit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và phức hợp gây miễn dịch thứ hai là 1:2. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của polysacarit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và phức hợp gây miễn dịch thứ hai là 1:3. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của polysacarit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và phức hợp gây miễn dịch thứ hai là 1:4. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của polysacarit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và phức hợp gây miễn dịch thứ hai là 1:5. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của polysacarit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và phức hợp gây miễn dịch thứ hai là 1:6. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của polysacarit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và phức hợp gây miễn dịch thứ hai là 1:7. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của polysacarit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và phức hợp gây miễn dịch thứ hai là 1:8. Theo một số phương án,

hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của polysacarit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và phức hợp gây miễn dịch thứ hai là 1:9. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng của polysacarit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch thứ nhất và phức hợp gây miễn dịch thứ hai là 1:10. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch, sao cho khối lượng của polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 0,20 μg đến khoảng 6 μg. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch, sao cho khối lượng của polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 0,20 μg đến khoảng 12 μg. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch, sao cho khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 0,20 μg đến khoảng 20 μg. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch, sao cho khối lượng của các polysacarit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 0,20 μg đến khoảng 40 μg.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) là khoảng bằng nhau, *ví dụ như*, có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng bằng khoảng 1:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng bằng khoảng 2:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch

(*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng bằng khoảng 3:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng bằng khoảng 4:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng bằng khoảng 5:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng bằng khoảng 6:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng bằng khoảng 7:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng bằng khoảng 8:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng bằng khoảng 9:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức

hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng bằng khoảng 10:1.

Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 0,20 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 0,40 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 1 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khoảng 2 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 3 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 4 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 5 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 6 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 7 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 8 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 9 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 10 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 11 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 12 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 14 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 16 µg. Theo một số phương án, khối lượng kết

hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 18 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 20 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 21 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 22 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 23 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 24 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 25 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 30 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 40 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 50 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 60 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 70 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 80 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 90 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 100 μg. Theo một số phương án, khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi hợp phần gây miễn dịch là khoảng 110 μg.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai loại phức hợp gây miễn dịch (*ví dụ như*, trong hợp phần gây miễn dịch) với lượng sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong hợp phần vắc xin được đóng

góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch là khác nhau, *ví dụ như*, có mặt ở tỉ lệ protein:PS theo khối lượng/khối lượng mà không bằng khoảng 1:1, *ví dụ như*, tỉ lệ protein:PS bằng 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, hoặc 10:1. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hỗn hợp của phức hợp gây miễn dịch, sao cho khối lượng kết hợp của các polysacarit và polypeptit trong vắc xin được đóng góp bởi mỗi phức hợp gây miễn dịch nằm trong khoảng từ khoảng 0,4 μg đến khoảng 110 μg.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, hoặc nhiều hơn) loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ:

(1) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(4) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(9) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6D đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(10) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6E đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(11) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(12) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6G đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(13) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6H đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(14) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(15) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(16) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(17) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(18) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(19) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(20) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9L đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(21) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(22) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(23) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(24) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(25) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(26) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(27) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(28) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(29) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(30) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11D đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(31) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11E đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(32) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(33) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(34) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(35) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(36) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 13 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(37) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(38) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(39) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(40) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(41) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(42) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 16A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(43) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 16F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(44) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(45) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(46) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(47) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(48) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(49) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(50) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(51) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(52) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(53) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(54) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(55) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(56) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 21 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(57) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(58) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(59) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(60) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(61) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(62) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 24A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(63) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 24B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(64) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 24F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(65) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 25A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(66) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 25F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(67) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 27 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(68) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 28A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(69) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 28F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(70) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 29 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(71) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 31 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(72) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 32A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(73) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 32F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(74) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(75) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(76) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(77) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33D đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(78) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33E đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(79) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(80) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 34 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(81) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 35A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(82) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 35B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(83) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 35C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(84) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 35F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(85) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 36 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(86) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 37 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(87) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 38 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(88) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 39 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(89) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 40 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(90) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 41A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(91) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 41F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(92) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 42 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(93) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 43 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(94) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 44 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(95) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 45 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(96) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 46 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(97) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 47A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(98) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 47F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(99) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 48 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, hoặc 24) loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ:

(1) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(4) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(9) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(10) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(11) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(12) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(13) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(14) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(15) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(16) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(17) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(18) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(19) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(20) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(21) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(22) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(23) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(24) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, hoặc 15) loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ:

(1) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(4) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1

được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(9) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(10) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(11) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(12) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(13) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(14) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(15) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9) loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ:

(1) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(4) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(9) phức hợp gây miễn dịch bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm:

(1) phức hợp gây miễn dịch thứ nhất bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch thứ hai bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch thứ ba bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

(4) phức hợp gây miễn dịch thứ tư bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch thứ năm bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch thứ sáu bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung

hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch thứ bẩy bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch thứ tám bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(9) phức hợp gây miễn dịch thứ chín bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(10) phức hợp gây miễn dịch thứ mười bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(11) phức hợp gây miễn dịch thứ mười một bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9V đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(12) phức hợp gây miễn dịch thứ mười hai bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(13) phức hợp gây miễn dịch thứ mười ba bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(14) phức hợp gây miễn dịch thứ mười bốn bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(15) phức hợp gây miễn dịch thứ mười lăm bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(16) phức hợp gây miễn dịch thứ mười sáu bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(17) phức hợp gây miễn dịch thứ mười bẩy bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(18) phức hợp gây miễn dịch thứ mười tám bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(19) phức hợp gây miễn dịch thứ mười chín bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(20) phức hợp gây miễn dịch thứ hai mươi bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(21) phức hợp gây miễn dịch thứ hai mươi mốt bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein

dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(22) phức hợp gây miễn dịch thứ hai mươi hai bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(23) phức hợp gây miễn dịch thứ hai mươi ba bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(24) phức hợp gây miễn dịch thứ hai mươi tư bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm:

(1) phức hợp gây miễn dịch thứ nhất bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch thứ hai bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 3 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch thứ ba bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 4 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

(4) phức hợp gây miễn dịch thứ tư bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 5 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch thứ năm bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch thứ sáu bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch thứ bẩy bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 7F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch thứ tám bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(9) phức hợp gây miễn dịch thứ chín bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 14 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(10) phức hợp gây miễn dịch thứ mười bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 18C đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(11) phức hợp gây miễn dịch thứ mười một bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(12) phức hợp gây miễn dịch thứ mười hai bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 19F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(13) phức hợp gây miễn dịch thứ mười ba bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 22F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(14) phức hợp gây miễn dịch thứ mười bốn bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 23F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(15) phức hợp gây miễn dịch thứ mười lăm bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 33F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm:

(1) phức hợp gây miễn dịch thứ nhất bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(2) phức hợp gây miễn dịch thứ hai bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 8 đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(3) phức hợp gây miễn dịch thứ ba bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 9N đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(4) phức hợp gây miễn dịch thứ tư bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 10A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(5) phức hợp gây miễn dịch thứ năm bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 11A đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung

hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(6) phức hợp gây miễn dịch thứ sáu bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 12F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(7) phức hợp gây miễn dịch thứ bẩy bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 15B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa;

(8) phức hợp gây miễn dịch thứ tám bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 17F đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa; và

(9) phức hợp gây miễn dịch thứ chín bao gồm polysacarit vỏ bao týp huyết thanh *S. pneumoniae* 20B đã được biotinyl hóa, và một hoặc nhiều protein dung hợp CP1 được tạo phức hợp theo cách không cộng hóa trị với polysacarit đã được biotinyl hóa.

Phức Hợp Gây Miễn Dịch Được Liên Hợp; Hợp Phần Gây Miễn Dịch Và Hợp Phần Vắc Xin Bao gồm Chúng

Theo một số phương án, một hoặc nhiều polypeptit (*ví dụ như*, polypeptit có tính kháng nguyên) của phức hợp gây miễn dịch được liên hợp với một hoặc nhiều polysacarit. Theo một số phương án, một hoặc nhiều polysacarit đã liên hợp bao gồm polysacarit vỏ bao của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, một hoặc nhiều polypeptit của phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, polypeptit có tính kháng nguyên của phức hợp gây miễn dịch được liên hợp là hoặc bao gồm protein dung hợp. Theo một số phương án như vậy, protein dung hợp của phức hợp gây miễn dịch được liên hợp là hoặc bao gồm protein dung hợp CP1.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một

hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48, trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc có nguồn gốc từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A,

6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F, trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F, trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B, trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48,

trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc có nguồn gốc từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F, trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F, trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B, trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48,

trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc có nguồn gốc từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F, trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F, trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch được liên hợp bao gồm:

(a) một hoặc nhiều protein CP1; và

(b) một hoặc nhiều polysacarit vỏ bao *S. pneumoniae* từ, hoặc được tạo dẫn xuất từ, một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* được chọn từ 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B, trong đó một hoặc nhiều protein CP1 được gắn theo cách cộng hóa trị vào một hoặc nhiều polysacarit.

Sử Dụng Hợp Phần Gây Miễn Dịch Và Hợp Phần Vắc Xin

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này mà bao gồm một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên được xác định đặc điểm trong đó một hoặc nhiều đặc điểm trong số tiềm năng opsonin hóa, hoặc đáp ứng miễn dịch đối với một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên được tăng lên tương quan với mức định trước, như đo được bằng ELISA và hoặc bằng thử nghiệm kháng thể chức năng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đặc điểm trong số tiềm năng opsonin hóa, đáp ứng miễn dịch đối với một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên được tăng lên ít nhất là 1 lần, 2 lần, 3 lần, 4 lần, hoặc 5 lần tương quan với mức định trước, như đo được bằng ELISA và hoặc bằng thử nghiệm kháng thể chức năng.

Theo một số phương án, mức định trước là mức trước miễn dịch. Theo một số phương án, mức định trước là mức trước miễn dịch. Theo một số phương án, một hoặc nhiều kháng nguyên polypeptit là protein chất mang đối với một hoặc nhiều polysacarit có tính kháng nguyên.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần bao gồm một mình polysacarit có tính kháng nguyên. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần bao gồm một mình kháng nguyên polypeptit. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại *S. pneumoniae.* Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ*

như, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, đáp ứng bảo vệ này có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, đáp ứng bảo vệ này có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, đáp ứng bảo vệ này có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này.

Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng tế bào T. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng tế bào T CD4+, bao gồm đáp ứng T_H1, T_H2, hoặc T_H17, hoặc đáp ứng tế bào T CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4+ và CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4-/CD8-. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và đáp ứng tế bào T. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, đáp ứng tế bào T, và đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch bảo vệ.

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra sự sản xuất kháng thể chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần bao gồm một mình

polysacarit có tính kháng nguyên. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra sự sản xuất kháng thể chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần bao gồm một mình kháng nguyên polypeptit.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần bao gồm một mình polysacarit có tính kháng nguyên. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần bao gồm một mình kháng nguyên polypeptit. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ.

Hợp phần gây miễn dịch và hợp phần vắc xin *S. pneumoniae* được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng cho việc điều trị phòng ngừa và/hoặc trị liệu của *S. pneumoniae*. Theo đó, đơn này đề xuất phương pháp để gây miễn dịch cho đối tượng bị mắc hoặc dễ bị mắc sự nhiễm *S. pneumoniae*, bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch của hợp phần gây miễn dịch hoặc chế phẩm vắc xin bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Đối tượng tiếp nhận sự chủng ngừa có thể là nam giới hoặc nữ giới, và có thể là trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, thanh niên, hoặc người lớn. Theo một số phương án, đối tượng được điều trị là người. Theo các phương án khác, đối tượng là động vật không phải là người. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh của *S. pneumoniae*.

Trong phương án phòng ngừa, hợp phần vắc xin (*ví dụ như*, hợp phần vắc xin được mô tả và/hoặc được sử dụng trong bản mô tả này) được dùng cho đối tượng để gây ra đáp ứng miễn dịch mà có thể giúp bảo vệ chống lại sự thiết lập của *S. pneumoniae*, ví dụ như bằng cách bảo vệ chống lại sự cư trú, bước thứ nhất và cần thiết của bệnh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó hợp phần vắc xin được mô tả trong bản mô tả này bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này có thể được định hướng chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó hợp phần vắc xin được mô tả trong bản mô tả này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch này có thể được định hướng chống lại hai hoặc hơn hai (*ví dụ như*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae*, trong đó hợp phần vắc xin được mô tả trong bản mô tả này (i) bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này; và (ii) không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều hơn) trong số (các) týp huyết thanh này. Do đó, trong một số khía cạnh, phương pháp này ức chế sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* ở đối tượng không bị cư trú hoặc không bị lây nhiễm. Theo khía cạnh khác, phương pháp này có thể làm giảm khoảng thời gian của sự cư trú ở đối tượng mà đã bị cư trú.

Theo phương án trị liệu, vắc xin có thể được dùng cho đối tượng bị mắc sự nhiễm *S. pneumoniae*, ở lượng đủ để điều trị cho đối tượng. Việc điều trị cho đối tượng, trong trường hợp này, dùng để chỉ việc làm giảm triệu chứng và/hoặc tải lượng vi khuẩn và/hoặc di chứng của *S. pneumoniae* ở đối tượng bị lây nhiễm. Theo một số phương án, việc điều trị đối tượng dùng để chỉ việc làm giảm khoảng thời gian của triệu chứng hoặc di chứng, hoặc việc làm giảm cường độ của triệu chứng hoặc di chứng. Theo một số phương án, vắc xin làm giảm khả năng truyền của *S. pneumoniae* từ đối tượng đã được chủng ngừa. Theo các phương án nhất định, sự giảm được mô tả ở trên là ít nhất là 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, hoặc 90%.

Theo phương án trị liệu, vắc xin được dùng cho đối tượng sau khi bị nhiễm. Vắc xin có thể được dùng ngay sau khi bị nhiễm, *ví dụ như* trước khi biểu lộ triệu chứng hoặc di chứng, hoặc có thể được dùng trong hoặc sau khi biểu lộ triệu chứng hoặc di chứng.

Theo một số phương án, hợp phần vắc xin theo sáng chế mang lại sự miễn dịch bảo vệ, cho phép đối tượng đã được chủng ngừa thể hiện sự khởi phát bị trì hoãn của triệu chứng hoặc di chứng, hoặc làm giảm độ nghiêm trọng của triệu chứng hoặc di

chứng, như là kết quả của sự phơi nhiễm của họ với vắc xin. Theo các phương án nhất định, sự giảm đi của độ nghiêm trọng của triệu chứng hoặc di chứng là ít nhất là 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, hoặc 90%. Theo phương án cụ thể, các đối tượng đã được chủng ngừa có thể không thể hiện triệu chứng hoặc di chứng khi tiếp xúc với *S. pneumoniae*, không trở nên bị cư trú bởi *S. pneumoniae*, hoặc cả hai. Sự miễn dịch bảo vệ thường đạt được bằng một hoặc nhiều cơ chế trong số các cơ chế sau đây: miễn dịch niêm mạc, miễn dịch thể dịch, hoặc miễn dịch tế bào. Miễn dịch niêm mạc chủ yếu là kết quả của kháng thể IgA tiết (sIGA) trên bề mặt niêm mạc của đường hô hấp, đường dạ dày-ruột, và đường niệu-sinh dục. Kháng thể sIGA được tạo ra sau một loạt sự kiện qua trung gian tế bào xử lý kháng nguyên, tế bào lympho B và T, mà dẫn đến sự sản xuất sIGA bằng tế bào lympho B trên mô lót niêm mạc của cơ thể. Miễn dịch thể dịch thường là kết quả của kháng thể IgG và kháng thể IgM trong huyết thanh. Miễn dịch tế bào có thể đạt được thông qua tế bào lympho T gây độc tế bào hoặc thông qua sự tăng nhạy cảm kiểu trễ mà gồm đại thực bào và tế bào lympho T, cũng như là các cơ chế khác gồm tế bào T mà không đòi hỏi kháng thể. Cụ thể là, miễn dịch tế bào có thể là qua trung gian tế bào T_H1 hoặc T_H17.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại tất cả týp huyết thanh của *S. pneumoniae* bao gồm trong hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc nhiều hơn) týp huyết thanh của *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại tất cả týp huyết thanh của *S. pneumoniae* bao gồm trong hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này.

Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng tế bào T. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng tế bào T CD4+, bao gồm đáp ứng T_H1, T_H2, hoặc T_H17, hoặc đáp ứng tế bào T CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4+ và CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4-/CD8-. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và đáp ứng tế bào T. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, đáp ứng tế bào T, và đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch bảo vệ.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần bao gồm một mình polysacarit có tính kháng nguyên. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần bao gồm một mình kháng nguyên polypeptit. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch bảo vệ.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng tế bào T chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần bao gồm một mình polysacarit có tính kháng nguyên. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng tế bào T chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần bao gồm một mình kháng nguyên polypeptit. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch bảo vệ.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn (IPD) do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn du khuẩn huyết do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số

phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn nhiễm trùng do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae.* Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn sự tổn hại cơ quan do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae.* Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn viêm màng não do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae.* Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn viêm phổi do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae.* Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn viêm tai giữa do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae.* Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn viêm xoang do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae.*

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn (IPD) do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của du khuẩn huyết do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của nhiễm trùng do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của sự tổn hại cơ quan do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm màng não do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm phổi do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm tai giữa do sự

nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm xoang do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn (IPD) do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của du khuẩn huyết do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của nhiễm trùng do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của sự tổn hại cơ quan do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm màng não do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm phổi do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm tai giữa do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm xoang do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế sự truyền của *S. pneumoniae* từ đối tượng này sang đối tượng khác. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế sự cư trú bởi *S. pneumoniae* ở đối tượng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế sự cư trú bởi *S. pneumoniae* ở mũi hầu của đối tượng.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, mức độ lớn hơn là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% của hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch không kém hơn so với (*ví dụ như*, khả năng sinh miễn dịch ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch không kém hơn so với (*ví dụ như*, khả năng sinh miễn dịch ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch không kém hơn so với (*ví dụ như*, khả năng sinh miễn dịch ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao của một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án

người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch tốt hơn so với khả năng sinh miễn dịch được gây ra bởi việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch tốt hơn so với khả năng sinh miễn dịch được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch tốt hơn so với khả năng sinh miễn dịch được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao của một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch không kém hơn so với (*ví dụ như*, khả năng sinh miễn dịch ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch không kém hơn so với (*ví dụ như*, khả năng sinh miễn dịch ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng,

gây ra khả năng sinh miễn dịch không kém hơn so với (*ví dụ như*, khả năng sinh miễn dịch ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao của một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch tốt hơn so với khả năng sinh miễn dịch được gây ra bởi việc dùng PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch tốt hơn so với khả năng sinh miễn dịch được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch tốt hơn so với khả năng sinh miễn dịch được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao của một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng

18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch không kém hơn so với (*ví dụ như*, khả năng sinh miễn dịch ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch không kém hơn so với (*ví dụ như*, khả năng sinh miễn dịch ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch không kém hơn so với (*ví dụ như*, khả năng sinh miễn dịch ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch không kém hơn so với (*ví dụ như*, khả năng sinh miễn dịch ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao của một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, PCV13 được dùng trước PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được

dùng sau PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng gần như cùng lúc với PPSV23.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch tốt hơn so với khả năng sinh miễn dịch được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch tốt hơn so với khả năng sinh miễn dịch được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch tốt hơn so với khả năng sinh miễn dịch được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch tốt hơn so với khả năng sinh miễn dịch được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao của một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, PCV13 được dùng trước PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng sau PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng gần như cùng lúc với PPSV23.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số

phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương

án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là

người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A và 20B. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A và 20B. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A và 20B, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là

người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi

đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ

khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số

phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A và 20B. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A và 20B. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A và 20B, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng

18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc

vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, PCV13 được dùng trước PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng sau PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng gần như cùng lúc với PPSV23.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc

nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng không kém hơn so với (*ví dụ như*, độ chuẩn kháng thể chức năng ít nhất là hữu hiệu bằng) mà được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, PCV13 được dùng trước PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng sau PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng gần như cùng lúc với PPSV23.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều *S. pneumoniae* týp huyết thanh, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt

trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, PCV13 được dùng trước PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng sau PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng gần như cùng lúc với PPSV23.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức

năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều *S. pneumoniae* týp huyết thanh, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, PCV13 được dùng trước PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng sau PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng gần như cùng lúc với PPSV23.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô

tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại một hoặc nhiều *S. pneumoniae* týp huyết thanh, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án tổng lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án ngưỡng định trước là nồng độ trong huyết thanh hoặc huyết tương của máu nằm trong khoảng từ khoảng 0,20 µg/ml đến khoảng 0,35 µg/ml. Theo một số phương án ngưỡng định trước bằng ít nhất là khoảng 0,35 µg/ml. Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại một hoặc nhiều *S. pneumoniae* týp huyết thanh, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F. Theo một số phương án, lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án tổng lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án ngưỡng định trước là nồng độ trong huyết thanh hoặc huyết tương của máu nằm trong khoảng từ khoảng 0,20 μg/ml đến khoảng 0,35 μg/ml. Theo một số phương án ngưỡng định trước bằng ít nhất là khoảng 0,35 μg/ml. Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi

nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại một hoặc nhiều *S. pneumoniae* týp huyết thanh, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại (i) một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và

33F. Theo một số phương án, lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án tổng lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án ngưỡng định trước là nồng độ trong huyết thanh hoặc huyết tương của máu nằm trong khoảng từ khoảng 0,20 μg/ml đến khoảng 0,35 μg/ml. Theo một số phương án ngưỡng định trước bằng ít nhất là khoảng 0,35 μg/ml. Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, (i) gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F; và (ii) gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, (i) gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F; và (ii) gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra (i) độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 và (ii) khả năng sinh miễn dịch (*ví dụ như*, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và/hoặc đáp ứng tế bào T), chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó

hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra (i) độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 và (ii) khả năng sinh miễn dịch (*ví dụ như*, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và/hoặc đáp ứng tế bào T), chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F, và cũng chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án tổng lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án ngưỡng định trước là nồng độ trong huyết thanh hoặc huyết tương của máu nằm trong khoảng từ khoảng 0,20 µg/ml đến khoảng 0,35 µg/ml. Theo một số phương án ngưỡng định trước bằng ít nhất là khoảng 0,35 µg/ml. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, (i) gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng

tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F; và (ii) gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, (i) gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F; và (ii) gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra (i) độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 và (ii) khả năng sinh miễn dịch (*ví dụ như*, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và/hoặc đáp ứng tế bào T), chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra (i) độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PPSV23 và (ii) khả năng sinh miễn dịch (*ví dụ như*, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và/hoặc đáp ứng tế bào T), chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F, và cũng chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-

polysacarit vỏ bao chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án tổng lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án ngưỡng định trước là nồng độ trong huyết thanh hoặc huyết tương của máu nằm trong khoảng từ khoảng 0,20 µg/ml đến khoảng 0,35 µg/ml. Theo một số phương án ngưỡng định trước bằng ít nhất là khoảng 0,35 µg/ml. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, (i) gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F; và (ii) gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, (i) gây ra độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn so với độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F; và (ii) gây ra khả năng sinh miễn dịch chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch

hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra (i) độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 và (ii) khả năng sinh miễn dịch (*ví dụ như*, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và/hoặc đáp ứng tế bào T), chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae*, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra (i) độ chuẩn kháng thể chức năng tốt hơn độ chuẩn kháng thể chức năng được gây ra bởi việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 và (ii) khả năng sinh miễn dịch (*ví dụ như*, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và/hoặc đáp ứng tế bào T), chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F, và cũng chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án, khả năng sinh miễn dịch được xác định bằng cách đo lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, độ chuẩn kháng thể chức năng được đo bằng thử nghiệm thực bào opsonin (*ví dụ như*, thử nghiệm thực bào opsonin như được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án tổng lượng của kháng thể kháng-polysacarit vỏ bao đo được là lượng mà thỏa mãn ngưỡng định trước. Theo một số phương án ngưỡng định trước là nồng độ trong huyết thanh hoặc huyết tương của máu nằm trong khoảng từ khoảng 0,20 µg/ml đến khoảng 0,35 µg/ml. Theo một số phương án ngưỡng định trước bằng ít nhất là khoảng 0,35 µg/ml. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ

tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, PCV13 được dùng trước PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng sau PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng gần như cùng lúc với PPSV23.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ chống lại (i) ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT).

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong

bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 bằng (i) ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 bằng (i) ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng

6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm *S. pneumoniae* sự cư trú đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 bằng (i) ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23 bằng (i) ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A và 20B đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23. Theo một số

phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A và 20B đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23 bằng (i) ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6A và 20B, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PPSV23 bằng (i) ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B,

7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 bằng (i) ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ

tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, PCV13 được dùng trước PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng sau PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng gần như cùng lúc với PPSV23.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 bằng (i) ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng

50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, PCV13 được dùng trước PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng sau PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng gần như cùng lúc với PPSV23.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* bởi mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23. Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, làm giảm sự cư trú *S. pneumoniae* đến mức độ lớn hơn so với việc dùng PCV13 kết hợp với PPSV23 bằng (i) ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F, và (ii) một hoặc nhiều týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung, trong đó hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin này không bao gồm (các) polysacarit có mặt trong ít nhất là một hoặc nhiều týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* bổ sung (các loại không phải là vắc xin, NVT). Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, PCV13 được dùng trước PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng sau PPSV23. Theo một số phương án, PCV13 được dùng gần như cùng lúc với PPSV23. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc

xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch mà có thể giúp bảo vệ chống lại sự thiết lập của *S. pneumoniae*, ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này bảo vệ chống lại sự cư trú ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* ở đối tượng không bị cư trú hoặc không bị lây nhiễm ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm khoảng thời gian của sự cư trú bởi *S. pneumoniae* ở đối tượng mà đã bị cư trú ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, mức độ lớn hơn là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% của hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại *S. pneumoniae* ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh của *S. pneumoniae* ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng tế bào T. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng tế bào T CD4+, bao gồm đáp ứng T_H1, T_H2, hoặc T_H17, hoặc đáp ứng tế bào T CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4+ và CD8+, hoặc đáp ứng tế bào T CD4-/CD8-. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, và đáp ứng tế bào T. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B, đáp ứng tế bào T, và đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch

bảo vệ. Theo một số phương án, mức độ lớn hơn là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% của hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, mức độ lớn hơn là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% của hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng kháng thể hoặc tế bào B chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, mức độ lớn hơn là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% của hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng tế bào T chống lại một

hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này, khi dùng cho đối tượng, gây ra đáp ứng tế bào T chống lại một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh ở đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, mức độ lớn hơn là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% của hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn (IPD) do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn du khuẩn huyết do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn nhiễm trùng do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn sự tổn hại cơ quan do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn viêm màng não do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn viêm phổi do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối

chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn viêm tai giữa do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này điều trị hoặc ngăn chặn viêm xoang do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, mức độ lớn hơn là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% của hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn (IPD) do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của du khuẩn huyết do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của nhiễm trùng do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của sự tổn hại cơ quan do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm màng não do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở

mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm phổi do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm tai giữa do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc làm giảm tỉ lệ xuất hiện của viêm xoang do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, mức độ lớn hơn là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% của hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn (IPD) do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của du khuẩn huyết do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của nhiễm trùng do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của sự tổn hại cơ quan do sự nhiễm bởi

S. pneumoniae trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm màng não do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm phổi do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm tai giữa do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này làm giảm độ nghiêm trọng của viêm xoang do sự nhiễm bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, mức độ lớn hơn là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% của hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23.

Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế sự truyền của *S. pneumoniae* từ đối tượng này sang đối tượng khác ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế sự cư trú bởi *S. pneumoniae* trong đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, khi dùng cho đối tượng, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này ức chế sự cư trú bởi *S. pneumoniae* ở mũi hầu của đối tượng ở mức độ lớn hơn hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, mức độ lớn hơn là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng

11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% của hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể là PCV13 hoặc PPSV23.

Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần đến khoảng 5 năm (*ví dụ như*, trước sinh nhật lần thứ 6) để gây miễn dịch chủ động để ngăn ngừa bệnh xâm lấn gây ra bởi các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F.

Theo một số phương án, vắc xin MAPS24 được dùng cho đối tượng ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần đến khoảng 5 năm (*ví dụ như*, trước sinh nhật lần thứ 6) để gây miễn dịch chủ động để ngăn ngừa bệnh xâm lấn gây ra bởi các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 năm đến khoảng 17 năm (*ví dụ như*, trước sinh nhật lần thứ 18) để gây miễn dịch chủ động để ngăn ngừa bệnh xâm lấn gây ra bởi các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F.

Theo một số phương án, vắc xin MAPS24 được dùng cho đối tượng ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 năm đến khoảng 17 năm (*ví dụ như*, trước sinh nhật lần thứ 18) để gây miễn dịch chủ động để ngăn ngừa bệnh xâm lấn gây ra bởi các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng 18 tuổi hoặc già hơn để gây miễn dịch chủ động để ngăn ngừa bệnh xâm lấn gây ra bởi các týp huyết thanh *Streptococcus*

pneumoniae 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F.

Theo một số phương án, vắc xin MAPS24 được dùng cho đối tượng 18 tuổi hoặc già hơn để gây miễn dịch chủ động để ngăn ngừa bệnh xâm lấn gây ra bởi các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng 18 tuổi hoặc già hơn để gây miễn dịch chủ động để ngăn ngừa viêm phổi gây ra bởi các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F.

Theo một số phương án, vắc xin MAPS24 được dùng cho đối tượng 18 tuổi hoặc già hơn để gây miễn dịch chủ động để ngăn ngừa viêm phổi gây ra bởi các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F.

Theo một số phương án hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng 18 tuổi hoặc già hơn để gây miễn dịch chủ động để ngăn ngừa bệnh xâm lấn và viêm phổi gây ra bởi các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F.

Theo một số phương án, vắc xin MAPS24 được dùng cho đối tượng 18 tuổi hoặc già hơn để gây miễn dịch chủ động để ngăn ngừa bệnh xâm lấn và viêm phổi gây ra bởi các týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F.

Hợp Phần Kháng Thể

Một số phương án đề xuất hợp phần kháng thể bao gồm kháng thể được tăng lên ở động vật có vú được gây miễn dịch bằng phức hợp gây miễn dịch theo sáng chế. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm ít nhất là một kháng thể được chọn từ nhóm gồm có mAb và kháng thể kháng-idiotyp. Theo một số phương án, hợp phần kháng thể bao gồm phân đoạn gamma globulin được phân lập. Theo một số phương án,

hợp phần kháng thể bao gồm kháng thể đa dòng. Theo một số phương án, hợp phần kháng thể được dùng cho đối tượng. Theo một số phương án, hợp phần kháng thể được dùng cho đối tượng mang lại sự gây miễn dịch thụ động.

Các Chế Phẩm Vắc Xin

Lượng tối ưu của các thành phần đối với vắc xin cụ thể có thể được định mức bằng các nghiên cứu tiêu chuẩn gồm sự quan sát đáp ứng miễn dịch thích hợp ở các đối tượng. Sau lần chủng ngừa ban đầu, các đối tượng có thể tiếp nhận một hoặc một vài lần gây miễn dịch tăng cường cách nhau một khoảng thời gian thích hợp.

Phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, và/hoặc chế phẩm của chúng có thể được tạo chế phẩm ở dạng liều đơn vị cho dễ sử dụng và có độ đồng đều về liều lượng. Mức liều lượng hữu hiệu để điều trị cụ thể đối với đối tượng hoặc sinh vật cụ thể bất kỳ có thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm độ nghiêm trọng hoặc mức độ của nguy cơ bị nhiễm; hoạt tính của vắc xin hoặc hợp phần vắc xin cụ thể được sử dụng; các đặc điểm khác của vắc xin hoặc hợp phần vắc xin cụ thể được sử dụng; tuổi, khối lượng cơ thể, sức khỏe chung, giới tính của đối tượng, khẩu phần ăn của đối tượng, tình trạng dược động học của đối tượng, thời gian dùng (*ví dụ như*, đối với các hoạt động khác của đối tượng chẳng hạn như ăn, ngủ, tiếp nhận các thuốc khác bao gồm liều lượng vắc xin khác, v.v.), đường dùng, tốc độ bài tiết của vắc xin hoặc hợp phần vắc xin cụ thể được sử dụng; vắc xin được dùng ở dạng kết hợp hoặc trùng khớp với hợp phần vắc xin được sử dụng; và yếu tố tương tự đã biết rõ trong lĩnh vực y tế.

Phức hợp gây miễn dịch để sử dụng theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm thành hợp phần (*ví dụ như*, dược phẩm) theo các kỹ thuật đã biết. Chế phẩm vắc xin được mô tả chung trong Thiết Kế Vắc Xin (Powell and Newman, 1995). Ví dụ như, lượng miễn dịch học của sản phẩm vắc xin có thể được tạo chế phẩm cùng với một hoặc nhiều nguyên liệu chất mang hữu cơ hoặc vô vơ, lỏng hoặc rắn, thích hợp làm dược phẩm. Việc điều chế polysacarit phế cầu khuẩn và vắc xin liên hợp được mô tả, ví dụ như, trong USSN 11/395,593, nộp ngày 31 tháng 3 năm 2006, nội dung của chúng được kết hợp trong bản mô tả này bằng tham chiếu.

Nhìn chung, (các) chất mang dược dụng bao gồm dung môi, môi trường phân tán, và dạng tương tự, mà tương thích với việc dùng trong dược phẩm. Ví dụ như, nguyên liệu mà có thể đóng vai trò làm chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không

giới hạn ở đường chẳng hạn như lactoza, glucoza, dextroza, và sucroza; tinh bột chẳng hạn như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và dẫn xuất của nó chẳng hạn như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacan được tạo bột; mạch nha; gelatin; đá talc; tá dược chẳng hạn như bơ cacao và sáp thuốc đạn; dầu chẳng hạn như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu rum, dầu vừng, dầu ô liu, dầu ngô và dầu đậu tương; rượu đa chức chẳng hạn như glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng; este chẳng hạn như etyl oleat và etyl laurat; aga; tác nhân đệm chẳng hạn như magie hydroxit; axit alginic; nước không bao gồm chất gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etyl, và dung dịch đệm phosphat, cũng như là chất làm trơn tương thích không độc khác chẳng hạn như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như là chất bảo quản, và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong hợp phần, theo đánh giá của người tạo chế phẩm (Martin, 1975).

Vắc xin có thể được tạo chế phẩm bằng cách kết hợp một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch trong số các phức hợp gây miễn dịch được bộc lộ trong bản mô tả này với chất mang và/hoặc các thành phần tùy chọn khác bằng phương tiện có sẵn bất kỳ bao gồm, ví dụ như, các quy trình trộn, tạo hạt, hòa tan, làm khô lạnh, hoặc các quy trình tương tự.

Hợp phần vắc xin hữu dụng trong phương pháp được đề xuất có thể được làm khô lạnh đến khi chúng có thể được sử dụng, tại thời điểm đó chúng được hoàn nguyên tùy ý với chất pha loãng. Theo một số phương án, các thành phần vắc xin hoặc hợp phần được làm khô lạnh trong sự có mặt của một hoặc nhiều thành phần khác (*ví dụ như*, chất bổ trợ), và được hoàn nguyên tùy ý với dung dịch nước muối. Theo cách khác, các thành phần riêng lẻ, hoặc tập hợp của các thành phần có thể được làm khô lạnh riêng rẽ và/hoặc được lưu trữ (*ví dụ như*, trong bộ kit chủng ngừa), các thành phần được hoàn nguyên và được trộn trước khi sử dụng hoặc được dùng riêng rẽ cho đối tượng.

Sự làm khô lạnh có thể tạo ra hợp phần ổn định hơn (ví dụ như bằng cách ngăn ngừa hoặc làm giảm sự phá vỡ của kháng nguyên polysacarit). Việc làm khô lạnh của vắc xin hoặc các thành phần vắc xin đã được biết rõ trong lĩnh vực. Thông thường, vắc xin hoặc thành phần vắc xin dạng lỏng được làm khô lạnh, thường là trong sự có mặt của tác nhân chống đóng bánh (chẳng hạn như, ví dụ như, đường chẳng hạn như sucroza hoặc lactoza). Theo một số phương án, tác nhân chống đóng bánh có mặt, ví dụ

như, ở nồng độ ban đầu bằng 10-200 mg/ml. Sự làm khô lạnh thường xảy ra qua một loạt bước, ví dụ như chu trình bắt đầu ở nhiệt độ -69° C, điều chỉnh từ từ về -24°C trong thời gian 3 giờ, sau đó giữ lại nhiệt độ này trong thời gian 18 giờ, sau đó điều chỉnh từ từ về -16°C trong thời gian 1 giờ, sau đó giữ lại nhiệt độ này trong thời gian 6 giờ, sau đó điều chỉnh từ từ về +34°C trong thời gian 3 giờ, và cuối cùng giữ lại nhiệt độ này trong thời gian 9 giờ.

Theo một số phương án, vắc xin là chất lỏng. Theo một số phương án chất lỏng này là chất khô lạnh được hoàn nguyên. Theo một số phương án vắc xin có độ pH bằng khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, hoặc khoảng 8. Theo một số phương án vắc xin có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 7,5. Theo một số phương án vắc xin có độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 7,5. Theo một số phương án vắc xin có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5,3 đến khoảng 6,3. Theo một số phương án vắc xin có độ pH nằm trong khoảng từ 5,3 đến 6,3. Theo một số phương án vắc xin có độ pH bằng khoảng 5,0, khoảng 5,1, khoảng 5,2, khoảng 5,3, khoảng 5,4, khoảng 5,5, khoảng 5,6, khoảng 5,7, khoảng 5,8, khoảng 5,9, khoảng 6,0, khoảng 6,1, khoảng 6,2, khoảng 6,3, khoảng 6,4, khoảng 6,5, khoảng 6,6, khoảng 6,7, khoảng 6,8, khoảng 6,9, khoảng 7,0, khoảng 7,1, khoảng 7,2, khoảng 7,3, khoảng 7,4, hoặc khoảng 7,5.

Vắc xin hoặc các thành phần vắc xin để sử dụng theo sáng chế có thể được kết hợp thành liposom, xoắn ốc, polyme có thể thoái biến sinh học chẳng hạn như poly-lactit, poly-glycolit và poly-lactit-co-glycolit, hoặc phức hợp kích thích miễn dịch (ISCOM).

Trong các trường hợp nhất định, có thể mong muốn kéo dài tác dụng của vắc xin hoặc để sử dụng theo sáng chế, ví dụ như bằng cách làm chậm sự hấp thụ của một hoặc nhiều thành phần vắc xin. Sự trì hoãn này của sự hấp thụ có thể được thực hiện, ví dụ như, bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của nguyên liệu kết tinh hoặc vô định hình có độ hòa tan trong nước kém. Sau đó tốc độ hấp thụ của sản phẩm phụ thuộc vào tốc độ phân ly của nó mà, đến lượt nó, có thể phụ thuộc vào kích thước và dạng. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, sự hấp thụ được trì hoãn có thể được thực hiện bằng hòa tan hoặc tạo huyền phù một hoặc nhiều thành phần vắc xin trong tá dược lỏng dầu. Các dạng vật bao gồm có thể tiêm được cũng có thể được sử dụng để trì hoãn sự hấp thụ. Các dạng vật bao gồm này có thể được điều chế bằng cách tạo thành chất nền vi nang của một hoặc nhiều thành phần vắc xin mạng lưới polyme có thể thoái biến sinh học.

Tùy thuộc vào tỷ lệ của polyme với thành phần vắc xin, và bản chất của (các) polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng có thể được kiểm soát.

Các ví dụ về polyme có thể thoái biến sinh học mà có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm, ví dụ như, poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Một polyme ví dụ cụ thể là polylactit-polyglycolit.

Chế phẩm tiêm trong vật bao gồm cũng có thể được điều chế bằng cách giam giữ sản phẩm trong liposom hoặc vi nhũ tương, mà tương thích với mô cơ thể.

Hệ thống phân phối dạng polyme cũng có thể được sử dụng trong các chế phẩm không phải dạng vật bao gồm bao gồm, ví dụ như, chế phẩm dùng qua đường miệng. Ví dụ như, các polyme có thể thoái biến sinh học, tương thích sinh học chẳng hạn như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, colagen, polyorthoeste, và axit polylactic, v.v., có thể được sử dụng trong chế phẩm dùng qua đường miệng. Kháng nguyên hoặc thể liên hợp polysacarit có thể được tạo chế phẩm với các polyme này, ví dụ như để điều chế hạt, vi hạt, chất ép đùn, chất phân tán rắn, hỗn hợp pha trộn, hoặc dạng kết hợp khác để làm thuận lợi cho việc điều chế chế phẩm hữu dụng (*ví dụ như*, dùng qua đường miệng).

Vắc xin để sử dụng theo sáng chế bao gồm hợp phần gây miễn dịch, và có thể còn bao gồm một hoặc nhiều tác nhân hoạt tính bổ sung (*tức là*, tác nhân mà gây ra tác dụng sinh học – không phải là các thành phần trơ). Ví dụ như, thường là trong chế phẩm vắc xin có bao gồm một hoặc nhiều chất bổ trợ. Cần hiểu rõ rằng các tác nhân bổ sung này có thể được tạo chế phẩm cùng với một hoặc nhiều thành phần vắc xin khác, hoặc có thể được duy trì riêng rẽ và được kết hợp ở hoặc ở gần thời gian dùng. Theo một số phương án, các thành phần bổ sung này có thể được dùng riêng rẽ từ một số hoặc tất cả các thành phần vắc xin khác, ở trong cửa sổ thời gian thích hợp đối với tác dụng liên quan cần đạt được.

Chất Bổ Trợ

Chế phẩm vắc xin và hợp phần gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm chất bổ trợ. Chất bổ trợ, nhìn chung, là tác nhân mà tăng cường đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên. Chất bổ trợ có thể được tách theo phạm vi rộng thành hai lớp, dựa trên cơ chế tác động chính của chúng: hệ thống phân phối vắc xin và

chất bổ trợ kích thích miễn dịch (xem, *ví dụ như*, Singh và đồng tác giả, 2003). Trong hầu hết các chế phẩm vắc xin, chất bổ trợ cung cấp tín hiệu cho hệ miễn dịch nhờ đó nó tạo ra đáp ứng đối với kháng nguyên, và kháng nguyên là cần thiết để tạo ra độ đặc hiệu của đáp ứng đối với tác nhân gây bệnh. Hệ thống phân phối vắc xin thường là chế phẩm hạt, *ví dụ như*, nhũ tương, vi hạt, phức hợp kích thích miễn dịch (ISCOM), hạt nano, mà có thể là, ví dụ như, hạt và/hoặc chất nền, và liposom. Ngược lại, chất bổ trợ kích thích miễn dịch đôi khi từ hoặc có nguồn gốc từ tác nhân gây bệnh và có thể thể hiện kiểu mẫu phân tử kết hợp tác nhân gây bệnh (PAMP), *ví dụ như*, lipopolysacarit (LPS), lipit monophosphoryl A (MPL), hoặc ADN bao gồm CpG, mà hoạt hóa tế bào của hệ thống miễn dịch bẩm sinh.

Theo cách khác, chất bổ trợ có thể được phân loại làm chất bổ trợ hữu cơ và chất bổ trợ vô cơ. Chất bổ trợ vô cơ bao gồm muối phèn chẳng hạn như nhôm phosphat, nhôm hydroxyphotphat sulfat vô định hình, và nhôm hydroxit, mà thường được sử dụng trong vắc xin cho người. Chất bổ trợ hữu cơ bao gồm phân tử hữu cơ bao gồm đại phân tử. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về hữu cơ chất bổ trợ bao gồm độc tố/biến độc tố tả, độc tố trong ruột/biến độc tố khác hoặc độc tố/biến độc tố không bền của vi khuẩn Gram-âm, interleukin (*ví dụ như*, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, v.v.), interferon (*ví dụ như*, gamma interferon), yếu tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào bạch cầu hạt (GM-CSF), yếu tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào (M-CSF), và yếu tố hoại tử khối u (TNF).

Chất bổ trợ cũng có thể được phân loại theo đáp ứng mà chúng gây ra. Theo một số phương án, chất bổ trợ gây ra sự tạo ra, sự tăng sinh, hoặc sự hoạt hóa của tế bào T_H1 hoặc tế bào T_H2. Theo phương án khác, chất bổ trợ gây ra sự tạo ra, sự tăng sinh, hoặc sự hoạt hóa của tế bào B. Theo phương án khác nữa, chất bổ trợ gây ra sự hoạt hóa của tế bào trình diện kháng nguyên. Các loại này không loại trừ lẫn nhau; trong một số trường hợp, chất bổ trợ hoạt hóa nhiều hơn một loại tế bào.

Theo các phương án nhất định, chất bổ trợ gây ra sự tạo ra, sự tăng sinh, hoặc sự hoạt hóa của tế bào T_H17. Chất bổ trợ có thể thúc đẩy tế bào T CD4+ hoặc CD8+ để tiết ra IL-17. Theo một số phương án, chất bổ trợ mà gây ra sự tạo ra, sự tăng sinh, hoặc sự hoạt hóa của tế bào T_H17 là tế bào mà tạo ra tỉ lệ mẫu thí nghiệm với đối chứng ít nhất là bằng 2 lần, và trong một số trường hợp bằng 10 lần, trong thử nghiệm sau đây. Trong thử nghiệm này, người thực hiện thí nghiệm so sánh hàm lượng IL-17 được tiết

ra bởi hai quần thể tế bào: (1) tế bào từ động vật được gây miễn dịch bằng chất bổ trợ và polypeptit đã biết để gây ra sự tạo ra, sự tăng sinh, hoặc sự hoạt hóa T_H17, và (2) tế bào từ động vật được điều trị bằng chất bổ trợ và polypeptit không liên quan (đối chứng). Chất bổ trợ mà gây ra sự tạo ra, sự tăng sinh, hoặc sự hoạt hóa của tế bào T_H17 có thể làm cho tế bào của quần thể (1) tạo ra IL-17 nhiều hơn 2 lần, hoặc nhiều hơn 10 lần so với tế bào của quần thể (2). IL-17 có thể được đo, ví dụ như, bằng ELISA hoặc ELISPOT. Các độc tố nhất định, chẳng hạn như độc tố tả và độc tố không bền (được sản xuất bằng *E. coli* gây bệnh đường ruột, hoặc ETEC), hoạt hóa đáp ứng T_H17. Do đó, theo một số phương án, chất bổ trợ là độc tố hoặc biến độc tố. Độc tố tả được sử dụng thành công trong mô hình chuột nhắt để gây ra sự miễn dịch bảo vệ kết hợp với các polypeptit nhất định từ Bảng 1 (xem các Ví dụ 5-8). Một dạng của độc tố không bền được sản xuất bởi Intercell. Dẫn xuất đột biến của độc tố không bền (biến độc tố) mà có hoạt tính như chất bổ trợ nhưng gây độc ít hơn đáng kể cũng có thể được sử dụng. Các dẫn xuất đột biến đã được làm mất tính độc ví dụ của độc tố không bền bao gồm các thể đột biến thiếu hoạt tính ADP-ribosyltransferaza. Các dẫn xuất đột biến đã được làm mất tính độc cụ thể của độc tố không bền bao gồm LTK7 (Douce và đồng tác giả, 1995) và LTK63 (Williams và đồng tác giả, 2004), LT-G192 (Douce và đồng tác giả, 1999), và LTR72 (Giuliani và đồng tác giả, 1998).

Theo một số phương án, chất bổ trợ bao gồm VLP (hạt giống virut). Một nền tảng chất bổ trợ như vậy, đơn vị sao chép Alphavirut, gây ra sự hoạt hóa của tế bào T_H17 bằng cách sử dụng alphavirut và được sản xuất bởi Alphavax. Theo các phương án nhất định của hệ thống đơn vị sao chép Alphavirut, alphavirut có thể được thiết kế để biểu hiện kháng nguyên được quan tâm, xytokin được quan tâm (ví dụ như, IL-17 hoặc xytokin mà kích thích sự sản xuất IL-17), hoặc cả hai, và có thể được sản xuất trong dòng tế bào trợ giúp. Thông tin chi tiết hơn có thể được tìm thấy trong các Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,643,576 và 6,783,939. Theo một số phương án, chế phẩm vắc xin được dùng cho đối tượng kết hợp với axit nucleic mã hóa cho xytokin.

Lớp nhất định của chất bổ trợ hoạt hóa thụ thể giống toll (TLR) để hoạt hóa đáp ứng T_H17. TLR là protein đã được biết rõ mà có thể được tìm thấy trên màng tế bào bạch cầu, và nhận diện kháng nguyên lạ (bao gồm kháng nguyên vi sinh vật). Việc dùng phối tử TLR đã biết cùng với kháng nguyên được quan tâm (ví dụ như, dưới dạng protein dung hợp) có thể thúc đẩy sự phát triển của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với

kháng nguyên được quan tâm. Một chất bổ trợ ví dụ mà hoạt hóa TLR bao gồm lipit monophosphoryl A (MPL). Theo truyền thống, MPL đã được sản xuất dưới dạng nội độc tố lipopolysacarit (LPS) đã được làm mất tính độc thu được từ vi khuẩn Gram-âm, chẳng hạn như *S. minnesota*. Cụ thể là, sự thủy phân axit và bazơ tuần tự của LPS tạo ra phân đoạn lipit có hoạt tính miễn dịch (mà là MPL), và thiếu các nhóm sacarit và tất cả chứ không phải một trong số các phosphat có mặt trong LPS. Nhiều chất chủ vận TLR tổng hợp (cụ thể là, chất chủ vận TLR-4) được bộc lộ trong Evans và đồng tác giả, 2003. Giống như chất bổ trợ MPL, các hợp chất tổng hợp này hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh thông qua TLR. Loại khác của chất chủ vận TLR là dime phospholipit tổng hợp, ví dụ như E6020 (Ishizaka và đồng tác giả, 2007). Các chất chủ vận TLR khác nhau (bao gồm chất chủ vận TLR-4) đã được sản xuất và/hoặc được bán bởi, ví dụ như, Viện Nghiên Cứu Bệnh Truyền Nhiễm (Infectious Disease Research Institute - IRDI), Corixa, Esai, Avanti Polar Lipids, Inc., và Sigma Aldrich. Chất bổ trợ ví dụ khác mà hoạt hóa TLR bao gồm hỗn hợp của MPL, Trehaloza Dicoynomycolat (TDM), và dioctadexyldimetylamoni bromua (DDA). Chất bổ trợ hoạt hóa TLR khác là R848 (resiquimod).

Theo một số phương án, chất bổ trợ là hoặc bao gồm saponin. Thông thường, saponin là triterpen glycosit, chẳng hạn như chất được phân lập từ vỏ cây của cây *Quillaja saponaria*. Dịch chiết saponin từ nguồn sinh học có thể được tách phân đoạn tiếp (*ví dụ như*, bằng sắc ký) để phân lập các phần của dịch chiết với hoạt tính chất bổ trợ tốt nhất và với độ độc chấp nhận được. Các phân đoạn điển hình của dịch chiết từ cây *Quillaja saponaria* được sử dụng dưới dạng chất bổ trợ đã được biết đến dưới dạng các phân đoạn A và C.

Theo các phương án nhất định, dạng kết hợp của các chất bổ trợ được sử dụng. Ba dạng kết hợp ví dụ của các chất bổ trợ là MPL và phèn, E6020 và phèn, và MPL và ISCOM.

Chất bổ trợ có thể được liên kết theo cách cộng hóa trị hoặc theo cách không cộng hóa trị với kháng nguyên. Theo một số phương án, chất bổ trợ có thể bao gồm protein mà gây ra đáp ứng viêm thông qua sự hoạt hóa của tế bào trình diện kháng nguyên (APC). Theo một số phương án, một hoặc nhiều trong số các protein này có thể được dung hợp tái tổ hợp với kháng nguyên được chọn, sao cho phân tử dung hợp thu được thúc đẩy sự trưởng thành tế bào phân nhánh, hoạt hóa tế bào phân nhánh để tạo ra

xytokin và chemokin, và cuối cùng, tăng cường sự trình diện của kháng nguyên với tế bào T và sự khởi đầu của đáp ứng tế bào T (*ví dụ như*, xem Wu và đồng tác giả, 2005).

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này được tạo chế phẩm và/hoặc được dùng kết hợp với chất bổ trợ. Theo một số phương án, chất bổ trợ được chọn từ nhóm gồm có nhôm phosphat, nhôm hydroxit, và phosphat nhôm hydroxit. Theo một số phương án, chất bổ trợ bao gồm nhôm photphat. Theo một số phương án, chất bổ trợ là nhôm photphat.

Thông thường, cùng một chất bổ trợ hoặc hỗn hợp của các chất bổ trợ có mặt trong mỗi liều lượng của vắc xin. Một cách tùy ý, tuy nhiên, chất bổ trợ có thể được dùng với liều lượng thứ nhất của vắc xin và không với liều lượng tiếp theo (*tức là*, liều tăng cường). Theo cách khác, chất bổ trợ mạnh có thể được dùng với liều lượng thứ nhất của vắc xin và chất bổ trợ yếu hơn hoặc liều lượng thấp hơn của chất bổ trợ mạnh có thể được dùng với các liều lượng tiếp theo. Chất bổ trợ có thể được dùng trước khi dùng kháng nguyên, đồng thời với việc dùng kháng nguyên hoặc sau khi dùng kháng nguyên cho đối tượng (đôi khi trong vòng 1, 2, 6, hoặc 12 giờ, và đôi khi trong vòng 1, 2, hoặc 5 ngày). Các chất bổ trợ nhất định thích hợp đối với các đối tượng là người, động vật không phải là người, hoặc cả hai.

Vắc xin để sử dụng theo sáng chế có thể bao gồm, hoặc được dùng đồng thời với, liệu pháp kháng khuẩn khác. Ví dụ như, vắc xin này có thể bao gồm hoặc được dùng với một hoặc nhiều tác nhân mà tiêu diệt hoặc làm chậm sự phát triển của tác nhân gây bệnh. Các tác nhân này bao gồm, ví dụ như, penixilin, vancomyxin, erythromyxin, azithromyxin, và clarithromyxin, cefotaxim, ceftriaxon, levoflaxin, gatifloxaxin.

Theo cách khác hoặc ngoài ra, vắc xin để sử dụng theo sáng chế có thể bao gồm, hoặc được dùng với, một hoặc nhiều vắc xin hoặc liệu pháp khác. Ví dụ như, một hoặc nhiều kháng nguyên không phải của phế cầu khuẩn có thể được bao gồm trong hoặc được dùng bằng vắc xin.

Các Thành Phần Và Tá Dược Bổ Sung

Ngoài kháng nguyên và chất bổ trợ được mô tả ở trên, chế phẩm vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần bổ sung.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch có thể bao gồm một hoặc nhiều chất làm ổn định chẳng hạn như đường (chẳng hạn

như sucroza, glucoza, hoặc fructoza), phosphat (chẳng hạn như natri phosphat dibazơ, kali phosphat monobazơ, dibazơ kali phosphat, hoặc mononatri photphat), glutamat (chẳng hạn như mononatri L-glutamat), gelatin (chẳng hạn như gelatin đã xử lý, gelatin đã thủy phân, hoặc gelatin lợn), các axit amin (chẳng hạn như arginin, asparagin, histidin, L-histidin alanin, valin, lơxin, isolơxin, serin, threonin, lysin, phenylalanin, tyrosin, và alkyl este của chúng), inosin, hoặc natri borat.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều chất đệm chẳng hạn như hỗn hợp của natri bicacbonat và axit ascorbic. Theo một số phương án, chế phẩm vắc xin có thể được dùng trong nước muối, chẳng hạn như nước muối đệm phosphat (PBS), hoặc nước chưng cất.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, ví dụ như, nhưng không giới hạn ở, polysorbat 80 (TWEEN 80), polysorbat 20 (TWEEN 20), Polyetylen glycol p-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)-phenyl ete (TRITON X-100), và polyme 4-(1,1,3,3-Tetrametylbutyl)phenol với formaldehyt và oxiran (TYLOXAPOL). Chất hoạt động bề mặt có thể là dạng ion hoặc không phải dạng ion.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều muối chẳng hạn như natri clorua, amoni clorua, canxi clorua, hoặc kali clorua.

Theo các phương án nhất định, chất bảo quản được bao gồm trong vắc xin hoặc hợp phần gây miễn dịch. Theo phương án khác, không chất bảo quản nào được sử dụng. Chất bảo quản được sử dụng thường xuyên nhất trong lọ vắc xin đa liều, và được cần ít thường xuyên hơn ở lọ vắc xin đơn liều. Theo các phương án nhất định, chất bảo quản là 2-phenoxyetanol, metyl và propyl paraben, rượu benzyl, và/hoặc axit sorbic.

Phương Pháp Dùng

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được dùng cho đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh phế cầu khuẩn, *ví dụ như* trẻ sơ sinh, trẻ tập đi, thanh thiếu niên, hoặc người lớn nhiều tuổi hơn. Theo một số phương án đối tượng là người. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 2 tuần tuổi đến khoảng 6 tuần tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuần

tuổi đến khoảng 6 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 6 tuổi đến khoảng 18 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi nằm trong khoảng từ khoảng 18 tuổi đến khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án người ở độ tuổi khoảng 50 tuổi hoặc già hơn. Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch được dùng cho đối tượng có nguy cơ tăng trong việc phát triển bệnh phế cầu khuẩn, *ví dụ như*, các đối tượng bị thỏa hiệp miễn dịch, các đối tượng mắc bệnh tế bào hình liềm hoặc các bệnh lý hemoglobin khác, chứng không có lách bẩm sinh hoặc mắc phải, loạn chức năng lách, suy thận mãn tính hoặc hội chứng thận hư, bệnh kết hợp với việc điều trị bằng thuốc kìm hãm miễn dịch hoặc xạ trị (bao gồm khối u ác tính, bệnh bạch cầu, u lympho, bệnh Hodgkin, hoặc cấy ghép cơ quan rắn), suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải, sự nhiễm HIV, rò rỉ dịch não tủy, (các) vật cấy ốc tai, bệnh tim mãn tính, bệnh phổi mãn tính, bệnh tiểu đường, chứng nghiện rượu, bệnh gan mãn tính, hút thuốc lá, bệnh hen, bệnh ác tính phổ quát, đa u tủy, hoặc cấy ghép cơ quan rắn. Cần hiểu rõ rằng đối tượng có thể được coi là có nguy cơ phát triển bệnh mà không được chẩn đoán có bất kỳ triệu chứng nào của bệnh. Ví dụ như, nếu đối tượng đã được biết là đã, hoặc được dự định là, ở trong trường hợp có nguy cơ bị nhiễm tương đối cao, thì đối tượng được coi là có nguy cơ phát triển bệnh.

Đường dùng hữu hiệu bất kỳ có thể được sử dụng chẳng hạn như, ví dụ như, qua đường miệng, qua mũi, trong ruột, ngoài đường tiêu hóa, trong cơ hoặc trong tĩnh mạch, dưới da, qua da, trong da, qua trực tràng, qua âm đạo, tại chỗ, qua mắt, qua phổi, hoặc bằng cách dùng qua tiếp xúc. Theo một số phương án, hợp phần vắc xin có thể được tiêm (*ví dụ như*, thông qua các đường trong cơ, trong màng bụng, trong da và/hoặc dưới da); hoặc được phân phối qua niêm mạc (*ví dụ như*, vào các đường miệng/tiêu hóa, hô hấp, và/hoặc niệu-sinh dục). Việc dùng trong mũi của vắc xin có thể đặc biệt hữu dụng trong một số trường hợp, ví dụ như để điều trị viêm phổi hoặc viêm tai giữa (vì sự mang ở mũi hầu của phế cầu khuẩn có thể được ngăn ngừa hữu hiệu hơn, do đó làm suy yếu sự nhiễm ở giai đoạn sớm hơn của nó). Theo một số phương án của sáng chế, có thể mong muốn dùng các liều lượng khác nhau của vắc xin bằng các đường khác nhau; theo một số phương án, có thể mong muốn dùng các thành phần khác nhau của một liều lượng thông qua các đường khác nhau. Theo một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng trong cơ. Theo

một số phương án, hợp phần gây miễn dịch hoặc vắc xin được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng dưới da.

Theo một số phương án của sáng chế, dược phẩm (*ví dụ như*, vắc xin) được dùng trong da. Kỹ thuật thông thường của tiêm trong da, "quy trình Mantoux", bao gồm bước làm sạch da, và sau đó kéo bằng một tay, và với góc vát của kim khổ hẹp (26-31 gauge) quay lên trên kim được cài ở góc trong khoảng 10-15°. Khi góc vát của kim được cài, thân của kim được hạ thấp và được tiến thêm mặc dù tạo ra áp lực nhẹ để nâng nó dưới da. Sau đó chất lỏng được tiêm rất chậm nhờ đó tạo thành chỗ phồng hoặc chỗ lồi trên bề mặt da, sau đó là rút kim ra từ từ.

Các dụng cụ mà được thiết kế đặc biệt để dùng tác nhân lỏng vào hoặc qua da đã được mô tả, ví dụ như các dụng cụ được mô tả trong WO 99/34850 và EP 1092444, cũng như là các dụng cụ phun tia được mô tả ví dụ như trong WO 01/13977; Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,480,381, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,599,302, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,334,144, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,993,412, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,649,912, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,569,189, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,704,911, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,383,851, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,893,397, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,466,220, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,339,163, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,312,335, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,503,627, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,064,413, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,520,639, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 4,596,556, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 4,790,824, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 4,941,880, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 4,940,460, WO 97/37705 và WO 97/13537. Các phương pháp khác để dùng trong da của chế phẩm vắc xin có thể bao gồm xy lanh và kim thông thường, hoặc các dụng cụ được thiết kế để phân phối đạn đạo vắc xin rắn (WO 99/27961), hoặc miếng dán qua da (WO 97/48440; WO 98/28037); hoặc dùng cho bề mặt của da (phân phối qua da hoặc qua bì WO 98/20734; WO 98/28037).

Như được mô tả ở trên, dược phẩm (*ví dụ như*, vắc xin) có thể được dùng dưới dạng liều lượng đơn lẻ hoặc dưới dạng đa liều lượng. Cần hiểu rõ rằng việc dùng là "liều" đơn lẻ miễn là tất cả các thành phần liên quan được dùng cho đối tượng ở trong cửa sổ thời gian; không nhất thiết là mọi thành phần có mặt trong hợp phần đơn lẻ. Ví dụ như, việc dùng hai hợp phần gây miễn dịch khác nhau, trong khoảng thời gian nhỏ hơn 24 giờ, được coi là liều đơn lẻ. Để đưa ra một ví dụ, hợp phần gây miễn dịch có các thành phần có tính kháng nguyên khác nhau có thể được dùng trong các hợp phần riêng rẽ, nhưng dưới dạng một phần của liều đơn lẻ. Như lưu ý ở trên, các hợp phần riêng rẽ

này có thể được dùng thông qua các đường khác nhau hoặc thông qua cùng một đường. Theo cách khác hoặc ngoài ra, theo phương án trong đó vắc xin bao gồm dạng kết hợp của hợp phần gây miễn dịch và các dạng khác của các tác nhân hoạt tính, hợp phần gây miễn dịch có thể được dùng thông qua một đường, và tác nhân hoạt tính thứ hai có thể được dùng bằng cùng một đường hoặc bằng đường khác.

Dược phẩm (*ví dụ như*, vắc xin) được dùng ở lượng này và trong thời gian này khi cần thiết để đạt được kết quả mong muốn. Theo các phương án nhất định của sáng chế, hợp phần vắc xin bao gồm lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch của ít nhất là hợp phần gây miễn dịch. Lượng chính xác cần để đạt được lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch có thể thay đổi, tùy thuộc vào hợp phần gây miễn dịch, và từ đối tượng này sang đối tượng khác, tùy thuộc vào loài, tuổi, và tình trạng chung của đối tượng, giai đoạn của bệnh, hỗn hợp dược cụ thể, phương thức dùng của nó, và dạng tương tự.

Lượng của (các) kháng nguyên polypeptit, (các) kháng nguyên polysacarit hoặc (các) thể liên hợp trong mỗi dược phẩm (*ví dụ như*, vắc xin) liều lượng được chọn để cho phép vắc xin, khi được dùng như được mô tả trong bản mô tả này, để gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ thích hợp mà không có tác dụng phụ có hại, đáng kể.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm phức hợp gây miễn dịch được bộc lộ trong bản mô tả này gây ra đáp ứng tế bào T_H1 và/hoặc T_H17 khi dùng cho đối tượng. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm phức hợp gây miễn dịch được bộc lộ trong bản mô tả này gây ra đáp ứng opsonin/diệt vi khuẩn chống lại *S. pneumoniae* khi dùng cho đối tượng. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm phức hợp gây miễn dịch được bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm tốc độ của sự truyền và/hoặc sự cư trú ở bề mặt niêm mạc bởi *S. pneumoniae* khi dùng cho đối tượng.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm phức hợp gây miễn dịch được bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm tốc độ của sự truyền và/hoặc sự cư trú ở mũi hầu hoặc phổi bởi *S. pneumoniae* khi truyền.

Một số phương án đề xuất phương pháp gây miễn dịch cho đối tượng chống lại sự nhiễm *S. pneumoniae* bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch của phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này. Một số phương án đề xuất phương pháp gây miễn dịch cho đối tượng chống lại sự nhiễm *S. pneumoniae* bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch của

hợp phần gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này. Một số phương án đề xuất phương pháp gây miễn dịch cho đối tượng chống lại sự nhiễm *S. pneumoniae* bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch của hợp phần vắc xin được mô tả trong bản mô tả này. Một số phương án đề xuất phương pháp gây miễn dịch cho đối tượng chống lại sự nhiễm *S. pneumoniae* bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu về mặt miễn dịch của dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Sự Phòng Ngừa Kết Hợp Hoặc Liệu Pháp Kết Hợp

Theo một số phương án, phức hợp gây miễn dịch, hợp phần gây miễn dịch, vắc xin, hoặc dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng kết hợp với tác nhân khác. Theo một số phương án, tác nhân là hoặc bao gồm PCV13. Theo một số phương án, tác nhân là hoặc bao gồm PPSV23. Theo một số phương án, tác nhân là hoặc bao gồm kháng sinh.

Đường dùng

Theo một số phương án, việc dùng của vắc xin (*ví dụ như*, hợp phần vắc xin) được mô tả trong bản mô tả này có thể gồm việc phân phối của liều đơn lẻ. Theo một số phương án, việc dùng có thể gồm liều lượng ban đầu sau đó là một hoặc một vài liều lượng gây miễn dịch bổ sung, cách nhau một cách thỏa đáng. Phác đồ gây miễn dịch là chương trình để dùng một hoặc nhiều liều lượng xác định của một hoặc nhiều vắc xin phế cầu khuẩn xác định, bằng một hoặc nhiều đường dùng xác định, ở một hoặc nhiều độ tuổi xác định của đối tượng.

Sáng chế đề xuất phương pháp gây miễn dịch mà gồm việc dùng ít nhất là một liều lượng của vắc xin cho đối tượng trẻ sơ sinh. Theo một số phương án, đối tượng trẻ sơ sinh là trẻ sơ sinh 18 tháng tuổi hoặc nhỏ tuổi hơn. Theo một số phương án, đối tượng trẻ sơ sinh là trẻ sơ sinh 12 tháng tuổi hoặc nhỏ tuổi hơn. Theo một số phương án, đối tượng trẻ sơ sinh trước đây đã tiếp nhận một hoặc nhiều liều lượng của vắc xin polysacarit phế cầu khuẩn được liên hợp; theo phương án khác, đối tượng trẻ sơ sinh là nguyên bản đối với vắc xin phế cầu khuẩn. Theo một số phương án, đối tượng trẻ sơ sinh đã bị nhiễm từ trước với, hoặc đã phơi nhiễm với sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*.

Sáng chế đề xuất phương pháp gây miễn dịch mà gồm việc dùng ít nhất là một liều lượng của vắc xin cho đối tượng trẻ tập đi. Theo một số phương án, đối tượng

trẻ tập đi là trẻ tập đi 5 tuổi hoặc nhỏ tuổi hơn. Theo một số phương án, đối tượng trẻ tập đi là trẻ tập đi 4 tuổi hoặc nhỏ tuổi hơn. Theo một số phương án, đối tượng trẻ tập đi trước đây đã tiếp nhận một hoặc nhiều liều lượng của vắc xin polysacarit phế cầu khuẩn được liên hợp; theo phương án khác, đối tượng trẻ tập đi là nguyên bản đối với vắc xin phế cầu khuẩn. Theo một số phương án, đối tượng trẻ tập đi đã bị nhiễm từ trước với, hoặc đã phơi nhiễm với sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*.

Sáng chế đề xuất phương pháp gây miễn dịch mà gồm việc dùng ít nhất là một liều lượng của vắc xin cho đối tượng thanh thiếu niên. Theo một số phương án, đối tượng thanh thiếu niên là thanh thiếu niên 18 tuổi hoặc nhỏ tuổi hơn. Theo một số phương án, đối tượng thanh thiếu niên là thanh thiếu niên 15 tuổi hoặc nhỏ tuổi hơn. Theo một số phương án, đối tượng thanh thiếu niên trước đây đã tiếp nhận một hoặc nhiều liều lượng của vắc xin polysacarit phế cầu khuẩn được liên hợp; theo phương án khác, đối tượng thanh thiếu niên là nguyên bản đối với vắc xin phế cầu khuẩn. Theo một số phương án, đối tượng thanh thiếu niên đã bị nhiễm từ trước với, hoặc đã phơi nhiễm với sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*.

Sáng chế đề xuất phương pháp gây miễn dịch mà gồm việc dùng ít nhất là một liều lượng của vắc xin cho đối tượng người lớn. Theo một số phương án, đối tượng người lớn lớn hơn khoảng 50 tuổi. Theo một số phương án, đối tượng người lớn lớn hơn khoảng 65 tuổi. Theo một số phương án, đối tượng người lớn trước đây đã tiếp nhận một hoặc nhiều liều lượng của vắc xin polysacarit phế cầu khuẩn được liên hợp; theo phương án khác, đối tượng người lớn là nguyên bản đối với vắc xin phế cầu khuẩn. Theo một số phương án, đối tượng người lớn đã bị nhiễm từ trước với, hoặc đã phơi nhiễm với sự nhiễm bởi *S. pneumoniae*.

Phác đồ gây miễn dịch theo sáng chế được cung cấp để gây ra đáp ứng miễn dịch (*ví dụ như*, đáp ứng miễn dịch bảo vệ) ở đối tượng đủ để làm giảm ít nhất là một số đo được chọn từ nhóm gồm có tỉ suất mới mắc, tỉ lệ hiện hành, tần suất, và/hoặc độ nghiêm trọng của ít nhất là một sự nhiễm, bệnh, hoặc rối loạn, và/hoặc ít nhất là một chỉ thị thay thế của sự nhiễm, bệnh, hoặc rối loạn, trong quần thể và/hoặc quần thể con của (các) đối tượng. Phác đồ gây miễn dịch phụ là phác đồ mà có tác dụng này tương quan với phác đồ tiêu chuẩn mà nó bổ sung. Phác đồ bổ sung có thể gọi là việc dùng bổ sung và/hoặc liều lượng trên mức gây miễn dịch của hợp phần gây miễn dịch được bộc lộ trong bản mô tả này, được tìm thấy trong phác đồ tiêu chuẩn, hoặc đối với việc dùng

vắc xin không phải là một phần của phác đồ tiêu chuẩn. Phác đồ gây miễn dịch đầy đủ theo sáng chế có thể bao gồm cả phác đồ tiêu chuẩn và phác đồ bổ sung. Phác đồ chủng ngừa mẫu ví dụ được nêu nhằm mục đích minh họa. Phần mô tả chi tiết của phương pháp để đánh giá đáp ứng gây miễn dịch được thảo luận trong bản mô tả này cho phép người ta phát triển các thay đổi đối với phác đồ gây miễn dịch mẫu mà không cần thực hiện thí nghiệm.

Theo một số phương án của sáng chế, việc dùng thứ nhất của vắc xin phế cầu khuẩn xảy ra khi đối tượng lớn hơn khoảng 2 tuần tuổi, lớn hơn khoảng 5 tuần tuổi, lớn hơn khoảng 1 tuổi, lớn hơn khoảng 2 tuổi, lớn hơn khoảng 15 tuổi, hoặc lớn hơn khoảng 18 tuổi.

Theo một số phương án, việc dùng thứ nhất của vắc xin phế cầu khuẩn xảy ra khi đối tượng khoảng hai tháng tuổi. Theo một số phương án, việc dùng thứ hai của vắc xin phế cầu khuẩn xảy ra khi đối tượng khoảng bốn tháng tuổi. Theo một số phương án, việc dùng thứ ba của vắc xin phế cầu khuẩn xảy ra khi đối tượng khoảng sáu tháng tuổi. Theo một số phương án, việc dùng thứ tư của vắc xin phế cầu khuẩn xảy ra khi đối tượng từ khoảng mười hai tháng tuổi đến khoảng mười lăm tháng tuổi.

Theo một số phương án của sáng chế, việc dùng thứ nhất của vắc xin phế cầu khuẩn xảy ra khi đối tượng lớn hơn khoảng 50 tuổi, lớn hơn khoảng 55 tuổi, lớn hơn khoảng 60 tuổi, lớn hơn khoảng 65 tuổi, hoặc lớn hơn khoảng 70 tuổi.

Theo một số phương án của sáng chế, việc dùng đơn lẻ của vắc xin được sử dụng. Có thể là mục đích của sáng chế có thể được đáp ứng với việc dùng đơn lẻ, đặc biệt là khi một hoặc nhiều (các) polypeptit, (các) polysacarit và/hoặc (các) phức hợp gây miễn dịch của vắc xin được sử dụng hoặc dạng kết hợp của chúng là mạnh, và trong trường hợp này phác đồ liều lượng đơn lẻ là đủ để gây ra đáp ứng miễn dịch bảo vệ lâu dài.

Theo các phương án nhất định, mong muốn là dùng hai hoặc hơn hai liều lượng của vắc xin, để có hiệu quả và độ bao phủ miễn dịch bảo vệ lớn hơn. Do đó, theo một số phương án, số lượng của liều lượng là ít nhất là hai, ít nhất là ba hoặc hơn ba liều lượng. Không có số lượng lớn nhất được đặt ra của liều lượng, tuy nhiên thực hành lâm sàng tốt là không gây miễn dịch hơn mức cần thiết để đạt được tác dụng mong muốn.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, liều lượng thứ nhất của vắc xin được dùng theo sáng chế có thể được coi là liều lượng "mồi". Theo các phương án nhất định, nhiều hơn một liều lượng được bao gồm trong phác đồ gây miễn dịch. Trong trường hợp như vậy, liều lượng tiếp theo có thể được coi là liều lượng "tăng cường".

Liều lượng mồi có thể được dùng cho đối tượng nguyên bản (đối tượng mà trước đây chưa bao giờ tiếp nhận vắc xin polysacarit được liên hợp). Theo một số phương án, liều lượng mồi có thể được dùng cho đối tượng mà trước đây đã tiếp nhận vắc xin polysacarit được liên hợp ít nhất là năm hoặc hơn năm năm trước khi dùng liều lượng vắc xin ban đầu theo sáng chế. Theo phương án khác, liều lượng mồi có thể được dùng cho đối tượng mà trước đây đã tiếp nhận vắc xin polysacarit được liên hợp ít nhất là hai mươi hoặc hơn hai mươi năm trước khi dùng vắc xin mồi theo sáng chế.

Khi phác đồ gây miễn dịch cần hai hoặc hơn hai liều lượng riêng rẽ, khoảng thời gian giữa các liều lượng được xem xét. Khoảng thời gian giữa hai liều lượng liên tiếp có thể là giống nhau trong toàn bộ phác đồ gây miễn dịch, hoặc nó có thể thay đổi theo tuổi của đối tượng. Trong phác đồ gây miễn dịch theo sáng chế, khi liều lượng vắc xin thứ nhất được dùng, có khoảng thời gian thứ nhất trước khi dùng liều lượng tiếp theo. Khoảng thời gian thứ nhất thường là ít nhất là khoảng 2 tuần, 1 tháng, 6 tuần, 2 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, hoặc lâu hơn. Khi nhiều hơn một liều lượng tiếp theo được dùng, các khoảng thời gian thứ hai (hoặc cao hơn) có thể được cung cấp giữa các liều lượng tiếp theo này. Theo một số phương án, tất cả các khoảng thời gian giữa các liều lượng tiếp theo có cùng độ dài; theo phương án khác, các khoảng thời gian thứ hai có thể có chiều dài thay đổi. Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa các liều lượng tiếp theo có thể ít nhất là khoảng 12 tháng, ít nhất là khoảng 15 tháng, ít nhất là khoảng 18 tháng, ít nhất là khoảng 21 tháng hoặc ít nhất là khoảng 2 năm. Theo các phương án nhất định, khoảng thời gian giữa liều lượng có thể lên đến 3 năm, lên đến khoảng 4 năm, hoặc lên đến khoảng 5 năm hoặc 10 năm hoặc lâu hơn. Theo các phương án nhất định, các khoảng thời gian giữa các liều lượng tiếp theo có thể giảm đi theo tuổi của đối tượng.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng nhiều dạng kết hợp và dạng kết hợp con có thể có của các điều kiện khác nhau của việc định thời gian của việc dùng thứ nhất, khoảng thời gian ngắn nhất, khoảng thời gian lớn nhất và tổng số lượng của việc dùng (theo thuật ngữ tuyệt đối, hoặc ở trong khoảng thời gian được

nêu) hiện có, và tất cả các dạng kết hợp và dạng kết hợp con này cần được coi là ở trong dự tính của tác giả sáng chế dù không được kể ra rõ ràng ở đây.

Thử Nghiệm Xác Định Đáp Ứng Miễn Dịch

Theo một số phương án, phương pháp đánh giá khả năng sinh miễn dịch của hợp phần gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này bao gồm đánh giá, đo, và/hoặc so sánh đáp ứng miễn dịch bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thử nghiệm sinh học *in vitro*, bao gồm đáp ứng tế bào B và tế bào T chẳng hạn như hàm lượng kháng thể bằng ELISA, ELISA đa thành phần, MSD, Luminex, đếm tế bào theo dòng, đáp ứng tế bào T_H1/T_H17, đo hàm lượng xytokin và hàm lượng kháng thể chức năng như đo được bằng sự tiêu diệt thực bào opsonin (OPK), sự tiêu diệt diệt khuẩn huyết thanh (SBA), sự ngưng kết, sự di động, sự gây độc tế bào, hoặc sự dính; và các thử nghiệm *in vivo* trong mô hình động vật của bệnh phế cầu khuẩn (*ví dụ như* viêm phổi, du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, viêm tai giữa, sự cư trú mũi hầu). Các thông số của các thử nghiệm in *vivo* bao gồm sự thanh thải vi khuẩn khỏi bề mặt niêm mạc hoặc dòng máu, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, hoặc viêm tai giữa, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của sự cư trú ở mũi hầu, sự giảm đi của tỉ lệ tử vong, và sự bảo vệ chủ động và thụ động sau khi thử thách với tác nhân gây bệnh phế cầu khuẩn mà là đích của hợp phần gây miễn dịch. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch được so với hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần gây miễn dịch và không bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần gây miễn dịch và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm chất bổ trợ có mặt trong hợp phần gây miễn dịch, và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên và/hoặc polypeptit gây miễn dịch có mặt trong hợp phần gây miễn dịch.

Theo một số phương án, phương pháp đánh giá độ hiệu nghiệm của hợp phần gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này bao gồm đánh giá, đo, và/hoặc so sánh đáp ứng miễn dịch bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thử nghiệm sinh học *in vitro*, bao gồm đáp ứng tế bào B và tế bào T chẳng hạn như hàm lượng kháng thể bằng ELISA,

ELISA đa thành phần, MSD, Luminex, đếm tế bào theo dòng, đáp ứng tế bào T_H1/T_H17, đo hàm lượng xytokin và hàm lượng kháng thể chức năng như đo được bằng OPK, sự tiêu diệt diệt khuẩn huyết thanh (SBA), sự nội tại hóa, sự trung hòa hoạt tính, sự ngưng kết, sự di động, sự gây độc tế bào, hoặc sự dính; và các thử nghiệm *in vivo* trong mô hình động vật của bệnh phế cầu khuẩn (*ví dụ như* viêm phổi, du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, viêm tai giữa, sự cư trú mũi hầu). Các thông số của các thử nghiệm *in vivo* bao gồm sự thanh thải hoặc làm giảm vi khuẩn khỏi bề mặt niêm mạc hoặc dòng máu, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, hoặc viêm tai giữa, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của sự cư trú ở mũi hầu, sự giảm đi của tỉ lệ tử vong, và sự bảo vệ chủ động và thụ động sau khi thử thách với tác nhân gây bệnh phế cầu khuẩn mà là đích của hợp phần gây miễn dịch. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch được so với hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần gây miễn dịch và không bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần gây miễn dịch và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần gây miễn dịch. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm chất bổ trợ có mặt trong hợp phần gây miễn dịch, và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên và/hoặc polypeptit gây miễn dịch có mặt trong hợp phần gây miễn dịch.

Theo một số phương án, phương pháp đánh giá khả năng sinh miễn dịch của hợp phần vắc xin được mô tả trong bản mô tả này bao gồm đánh giá, đo, và/hoặc so sánh đáp ứng miễn dịch bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thử nghiệm sinh học *in vitro*, bao gồm đáp ứng tế bào B và tế bào T chẳng hạn như hàm lượng kháng thể bằng ELISA, ELISA đa thành phần, MSD, Luminex, đếm tế bào theo dòng, đáp ứng tế bào T_H1/T_H17, đo hàm lượng xytokin và hàm lượng kháng thể chức năng như đo được bằng OPK, sự tiêu diệt diệt khuẩn huyết thanh (SBA), sự ngưng kết, sự di động, sự gây độc tế bào, hoặc sự dính; và các thử nghiệm *in vivo* trong mô hình động vật của bệnh phế cầu khuẩn (*ví dụ như* viêm phổi, du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, viêm tai giữa, sự cư trú mũi hầu). Các thông số của các thử nghiệm *in vivo* bao gồm sự thanh thải vi khuẩn khỏi bề mặt niêm mạc hoặc dòng máu, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, hoặc viêm tai giữa, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa

của sự cư trú ở mũi hầu, sự giảm đi của tỉ lệ tử vong, và sự bảo vệ chủ động và thụ động sau khi thử thách với tác nhân gây bệnh phế cầu khuẩn mà là đích của hợp phần gây miễn dịch. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch được so với hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần vắc xin và không bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần vắc xin. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần vắc xin và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần vắc xin. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm chất bổ trợ có mặt trong hợp phần vắc xin, và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên và/hoặc polypeptit gây miễn dịch có mặt trong hợp phần vắc xin.

Theo một số phương án, phương pháp đánh giá độ hiệu nghiệm của hợp phần vắc xin được mô tả trong bản mô tả này bao gồm đánh giá, đo, và/hoặc so sánh đáp ứng miễn dịch bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thử nghiệm sinh học *in vitro*, bao gồm đáp ứng tế bào B và tế bào T chẳng hạn như hàm lượng kháng thể bằng ELISA, ELISA đa thành phần, MSD, Luminex, đếm tế bào theo dòng, đáp ứng tế bào T_H1/T_H17, đo hàm lượng xytokin và hàm lượng kháng thể chức năng như đo được bằng OPK, sự tiêu diệt diệt khuẩn huyết thanh (SBA), sự ngưng kết, sự di động, sự gây độc tế bào, hoặc sự dính; và các thử nghiệm *in vivo* trong mô hình động vật của bệnh phế cầu khuẩn (*ví dụ như* viêm phổi, du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, viêm tai giữa, sự cư trú mũi hầu). Các thông số của các thử nghiệm *in vivo* bao gồm sự thanh thải vi khuẩn khỏi bề mặt niêm mạc hoặc dòng máu, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, hoặc viêm tai giữa, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của sự cư trú ở mũi hầu, sự giảm đi của tỉ lệ tử vong, và sự bảo vệ chủ động và thụ động sau khi thử thách với tác nhân gây bệnh phế cầu khuẩn mà là đích của hợp phần gây miễn dịch. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch được so với hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần vắc xin và không bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần vắc xin. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần vắc xin và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong hợp phần vắc xin. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm chất bổ trợ có mặt trong hợp phần vắc

xin, và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên và/hoặc polypeptit gây miễn dịch có mặt trong hợp phần vắc xin.

Theo một số phương án, phương pháp đánh giá khả năng sinh miễn dịch của dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm đánh giá, đo, và/hoặc so sánh đáp ứng miễn dịch bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thử nghiệm sinh học *in vitro*, bao gồm đáp ứng tế bào B và tế bào T chẳng hạn như hàm lượng kháng thể bằng ELISA, ELISA đa thành phần, MSD, Luminex, đếm tế bào theo dòng, đáp ứng tế bào T_H1/T_H17, đo hàm lượng xytokin và hàm lượng kháng thể chức năng như đo được bằng OPK, sự tiêu diệt diệt khuẩn huyết thanh (SBA), sự ngưng kết, sự di động, sự gây độc tế bào, hoặc sự dính; và các thử nghiệm *in vivo* trong mô hình động vật của bệnh phế cầu khuẩn (*ví dụ như* viêm phổi, du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, viêm tai giữa, sự cư trú mũi hầu). Các thông số của các thử nghiệm *in vivo* bao gồm sự thanh thải vi khuẩn khỏi bề mặt niêm mạc hoặc dòng máu, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, hoặc viêm tai giữa, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của sự cư trú ở mũi hầu, sự giảm đi của tỉ lệ tử vong, và sự bảo vệ chủ động và thụ động sau khi thử thách với tác nhân gây bệnh phế cầu khuẩn mà là đích của hợp phần gây miễn dịch. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch được so với hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong dược phẩm và không bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong dược phẩm. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong dược phẩm và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong dược phẩm. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm chất bổ trợ có mặt trong dược phẩm, và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên và/hoặc polypeptit gây miễn dịch có mặt trong dược phẩm.

Theo một số phương án, phương pháp đánh giá độ hiệu nghiệm của dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm đánh giá, đo, và/hoặc so sánh đáp ứng miễn dịch bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thử nghiệm sinh học *in vitro*, bao gồm đáp ứng tế bào B và tế bào T chẳng hạn như hàm lượng kháng thể bằng ELISA, ELISA đa thành phần, MSD, Luminex, đếm tế bào theo dòng, đáp ứng tế bào T_H1/T_H17, đo hàm lượng xytokin và hàm lượng kháng thể chức năng như đo được bằng OPK, sự tiêu diệt diệt khuẩn huyết thanh (SBA), sự ngưng kết, sự di động, sự gây độc tế bào, hoặc sự

dính; và các thử nghiệm *in vivo* trong mô hình động vật của bệnh phế cầu khuẩn (*ví dụ như* viêm phổi, du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, viêm tai giữa, sự cư trú mũi hầu). Các thông số của các thử nghiệm *in vivo* bao gồm sự thanh thải vi khuẩn khỏi bề mặt niêm mạc hoặc dòng máu, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, hoặc viêm tai giữa, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của sự cư trú ở mũi hầu, sự giảm đi của tỉ lệ tử vong, và sự bảo vệ chủ động và thụ động sau khi thử thách với tác nhân gây bệnh phế cầu khuẩn mà là đích của hợp phần gây miễn dịch. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch được so với hợp phần đối chứng. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong dược phẩm và không bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong dược phẩm. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm polypeptit có tính kháng nguyên có mặt trong dược phẩm và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên có mặt trong dược phẩm. Theo một số phương án, hợp phần đối chứng có thể bao gồm chất bổ trợ có mặt trong dược phẩm, và không bao gồm polysacarit có tính kháng nguyên và/hoặc polypeptit gây miễn dịch có mặt trong dược phẩm.

Theo một số phương án, phương pháp đánh giá khả năng sinh miễn dịch và/hoặc độ hiệu nghiệm của phức hợp gây miễn dịch bao gồm đánh giá đáp ứng miễn dịch đối với gây miễn dịch hoặc hợp phần vắc xin bao gồm một hoặc nhiều phức hợp gây miễn dịch. Theo một số phương án, phương pháp đánh giá khả năng sinh miễn dịch và/hoặc độ hiệu nghiệm của phức hợp gây miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này bao gồm đánh giá, đo, và/hoặc so sánh đáp ứng miễn dịch bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thử nghiệm sinh học *in vitro*, bao gồm đáp ứng tế bào B và tế bào T chẳng hạn như hàm lượng kháng thể bằng ELISA, ELISA đa thành phần, MSD, Luminex, đếm tế bào theo dòng, đáp ứng tế bào T_H1/T_H17, đo hàm lượng xytokin và hàm lượng kháng thể chức năng như đo được bằng OPK, sự tiêu diệt diệt khuẩn huyết thanh (SBA), sự ngưng kết, sự di động, sự gây độc tế bào, hoặc sự dính; và các thử nghiệm *in vivo* trong mô hình động vật của bệnh phế cầu khuẩn (*ví dụ như* viêm phổi, du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, viêm tai giữa, sự cư trú mũi hầu). Các thông số của các thử nghiệm *in vivo* bao gồm sự thanh thải vi khuẩn khỏi bề mặt niêm mạc hoặc dòng máu, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, hoặc viêm tai giữa, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của sự cư trú ở mũi hầu, sự giảm đi của tỉ

lệ tử vong, và sự bảo vệ chủ động và thụ động sau khi thử thách với tác nhân gây bệnh phế cầu khuẩn mà là đích của hợp phần gây miễn dịch.

Nói chung, có thể mong muốn đánh giá đáp ứng thể dịch, đáp ứng tế bào, và/hoặc sự tương tác giữa hai yếu tố này. Khi đáp ứng thể dịch được đánh giá, độ chuẩn và/hoặc loại kháng thể (*ví dụ như*, tổng số IgG, IgG1, IgG2, IgM, IgA, v.v.) đối với các polysacarit hoặc polypeptit gây bệnh cụ thể (đặc hiệu týp huyết thanh hoặc được bảo toàn giữa hai hoặc hơn hai týp huyết thanh) có thể được xác định, ví dụ như trước và/hoặc sau khi dùng liều lượng ban đầu hoặc liều lượng tăng cường của vắc xin (và/hoặc khi so với hàm lượng kháng thể khi không có sự kích thích có tính kháng nguyên). Đáp ứng tế bào có thể được đánh giá bằng cách theo dõi các phản ứng chẳng hạn như đáp ứng tăng nhạy cảm kiểu trì hoãn, v.v.. đối với protein chất mang. Đáp ứng tế bào cũng có thể được đo trực tiếp bằng đánh giá đáp ứng của tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) đối với kích thích bằng kháng nguyên được quan tâm. Các quần thể tế bào B tiền thân và ghi nhớ có thể được đánh giá trong các thử nghiệm thẩm tách miễn dịch liên kết enzym (ELISpot) được định hướng chống lại các polysacarit hoặc polypeptit gây bệnh cụ thể.

Thử nghiệm bất kỳ trong số nhiều thử nghiệm có thể được sử dụng để phát hiện hàm lượng và/hoặc hoạt tính của kháng thể trong huyết thanh của đối tượng. Các thử nghiệm thích hợp bao gồm, ví dụ như, các thử nghiệm liên kết phối tử, chẳng hạn như thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA), ELISA, và các thử nghiệm đa thành phần (Luminex, Bioplex, MSD); các thử nghiệm chức năng, chẳng hạn như thử nghiệm thực bào opsonin hoặc thử nghiệm nội tại hóa; và các thử nghiệm *in vivo* trong mô hình động vật của bệnh phế cầu khuẩn (*ví dụ như* viêm phổi, du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, viêm tai giữa, sự cư trú mũi hầu). Các thông số của các thử nghiệm *in vivo* bao gồm sự thanh thải vi khuẩn khỏi bề mặt niêm mạc hoặc dòng máu, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của du khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm trùng, hoặc viêm tai giữa, sự giảm đi hoặc sự ngăn ngừa của sự cư trú ở mũi hầu, sự giảm đi của tỉ lệ tử vong, và sự bảo vệ chủ động và thụ động sau khi thử thách với tác nhân gây bệnh phế cầu khuẩn mà là đích của hợp phần gây miễn dịch.

Phương pháp RIA phát hiện các kháng thể cụ thể thông qua sự ủ của huyết thanh với các polysacarit hoặc polypeptit được gắn nhãn phóng xạ trong huyền phù (*ví dụ như*, Schiffiman và đồng tác giả, 1980). Sau đó phức hợp kháng nguyên-kháng thể

được kết tủa với amoni sulfat và viên được gắn nhãn phóng xạ được thử nghiệm về số đếm trong mỗi phút (cpm).

Trong phương pháp phát hiện ELISA, các kháng thể cụ thể từ huyết thanh của các đối tượng đã được chủng ngừa được định lượng bằng cách ủ với các polysacarit hoặc polypeptit (đặc hiệu týp huyết thanh hoặc được bảo toàn giữa hai hoặc hơn hai týp huyết thanh) mà đã được hấp thụ vào giá đỡ rắn (*ví dụ như*, Koskela and Leinonen (1981); Kojima và đồng tác giả, 1990; Concepcion and Frasch, 2001). Kháng thể đã được liên kết được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể phát hiện thứ cấp được liên hợp enzym. ELISA cũng cho phép phân lập và phân lớp phụ đáp ứng miễn dịch (*tức là*, IgM với IgG hoặc IgG1 với IgG2) bằng cách sử dụng kháng thể thứ cấp đặc hiệu isotyp hoặc phân lớp và có thể được làm thích ứng để đánh giá ái tính của kháng thể (Anttila và đồng tác giả, 1998; Romero-Steiner và đồng tác giả, 2005). Các thử nghiệm đa thành phần (*ví dụ như*, Luminex) làm thuận lợi cho sự phát hiện đồng thời của kháng thể với nhiều kháng nguyên. (Các) polysacarit hoặc polypeptit vỏ bao được liên hợp với các vi cầu khác biệt về phổ mà được trộn và được ủ với huyết thanh. Kháng thể được liên kết với polysacarit hoặc polypeptit trên vi cầu đã được phủ được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể thứ cấp (*ví dụ như*, IgG kháng-người ở dê được liên hợp R-Phycoerythrin).

Phương pháp để đánh giá kháng thể chức năng trong huyết thanh là thử nghiệm thực bào opsonin (OPA) hoặc thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (COPA), mà chỉ định lượng kháng thể mà có thể opsonin hóa vi khuẩn, dẫn đến sự tiêu hóa và sự tiêu diệt vi khuẩn. Thử nghiệm tiêu chuẩn sử dụng tế bào tác động thực bào người, nguồn của bổ thể, vi khuẩn, và huyết thanh đã pha loãng. Kết quả thử nghiệm là độ chuẩn điểm cuối huyết thanh mà tại đó có sự tiêu diệt >50% so với vi khuẩn đã được ủ với bổ thể và một mình tế bào người (Romero-Steiner và đồng tác giả, 1997). OPA tiêu diệt này cũng có thể được tạo đa thành phần bằng cách sử dụng chủng đích của tác nhân gây bệnh mà mang các chỉ thị tính kháng kháng sinh khác nhau (Kim và đồng tác giả, 2003). Loại khác của thử nghiệm opsonin đa thành phần là thử nghiệm không tiêu diệt trong đó sự hấp thụ bằng tế bào tác động thực bào của tác nhân gây bệnh được bao nang được nhuộm màu huỳnh quang hoặc các vi cầu huỳnh quang được liên hợp với các polysacarit có tính kháng nguyên hoặc polypeptit từ tác nhân gây bệnh đích trong sự có mặt của huyết thanh đã pha loãng cộng với nguồn bổ thể được đánh giá bằng đếm tế bào theo dòng

(Martinez và đồng tác giả, 1999). Hoạt tính opsonin của kháng thể huyết thanh cộng với bổ thể cũng có thể được đánh giá bằng cách đo đáp ứng oxy hóa của tế bào tác động người thực bào đối với tác nhân gây bệnh đã được tiêu hóa (Munro và đồng tác giả. 1985; Ojo-Amaize và đồng tác giả. 1995).

Các hệ thống mô hình *in vivo* nhất định có thể được sử dụng để đánh giá sự bảo vệ được tạo ra bằng kháng thể huyết thanh gây ra bởi vắc xin của sáng chế. Trong hệ thống bảo vệ thụ động này, chuột nhắt hoặc chuột cống được thử thách bằng tác nhân gây bệnh cộng với huyết thanh đã pha loãng, và độ chuẩn điểm cuối của huyết thanh mà tạo ra sự bảo vệ chống lại viêm phổi, du khuẩn huyết, sự cư trú ở cơ quan hoặc mô, hoặc tỉ lệ tử vong được xác định (Stack và đồng tác giả. 1998; Saeland và đồng tác giả. 2000).

Theo một số phương án, hiệu quả của sự chủng ngừa có thể được xác định bằng cách thử nghiệm một hoặc nhiều hàm lượng xytokin bằng cách kích thích tế bào T từ đối tượng sau khi chủng ngừa. Một hoặc nhiều hàm lượng xytokin có thể được so sánh với một hoặc nhiều hàm lượng xytokin trong cùng đối tượng trước khi chủng ngừa. Hàm lượng tăng lên của một hoặc nhiều xytokin, chẳng hạn như sự tăng lên 1,5 lần, 2 lần, 5 lần, 10 lần, 20 lần, 50 lần hoặc 100 lần hoặc nhiều lần hơn so với hàm lượng xytokin trước khi gây miễn dịch, chỉ ra đáp ứng tăng lên đối với vắc xin. Theo một số phương án, một hoặc nhiều xytokin được chọn từ GM-CSP; IL-1α; IL-1β; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-10; IL-12; IL-17A, IL-17F hoặc các thành viên khác của họ IL-17; IL-22; IL-23; IFN-α; IFN-β; IFN-γ; MIP-1α; MIP-1β; TGF-β; TNFα, hoặc TNF-β. Trong một ví dụ không làm giới hạn sáng chế, hiệu quả của sự chủng ngừa có thể được xác định bằng cách thử nghiệm hàm lượng IL-17 (cụ thể là IL-17A) bằng cách kích thích tế bào T từ đối tượng sau khi chủng ngừa. Hàm lượng IL-17 có thể được so sánh với hàm lượng IL-17 trong cùng đối tượng trước khi chủng ngừa. Hàm lượng IL-17 (*ví dụ như*, IL-17A) tăng lên, chẳng hạn như sự tăng lên 1,5 lần, 2 lần, 5 lần, 10 lần, 20 lần, 50 lần hoặc 100 lần hoặc nhiều lần hơn, chỉ ra đáp ứng tăng lên đối với vắc xin.

Theo một số phương án, người ta có thể thử nghiệm bạch cầu trung tính trong sự có mặt của tế bào T hoặc kháng thể từ bệnh nhân để tiêu diệt phế cầu khuẩn. Sự tiêu diệt phế cầu khuẩn tăng lên, chẳng hạn như sự tăng lên 1,5 lần, 2 lần, 5 lần, 10 lần, 20 lần, 50 lần hoặc 100 lần hoặc nhiều lần hơn, chỉ ra đáp ứng tăng lên đối với vắc xin. Ví dụ như, người ta có thể đo sự hoạt hóa tế bào T_H17, trong đó sự hoạt hóa tế bào T_H17 tăng lên, chẳng hạn như sự tăng lên 1,5 lần, 2 lần, 5 lần, 10 lần, 20 lần, 50 lần hoặc

100 lần hoặc nhiều lần hơn, tương quan với đáp ứng tăng lên đối với vắc xin. Trong ví dụ không làm giới hạn sáng chế khác, người ta có thể đo sự hoạt hóa tế bào T_H1, trong đó sự hoạt hóa tế bào T_H1 tăng lên, chẳng hạn như sự tăng lên 1,5 lần, 2 lần, 5 lần, 10 lần, 20 lần, 50 lần hoặc 100 lần hoặc nhiều lần hơn, tương quan với đáp ứng tăng lên đối với vắc xin. Người ta cũng có thể đo hàm lượng của kháng thể đặc hiệu với vắc xin, trong đó hàm lượng tăng lên của các kháng thể cụ thể, chẳng hạn như sự tăng lên 1,5 lần, 2 lần, 5 lần, 10 lần, 20 lần, 50 lần hoặc 100 lần hoặc nhiều lần hơn, tương quan với hiệu quả vắc xin tăng lên. Theo các phương án nhất định, hai hoặc hơn hai trong số các thử nghiệm này được sử dụng. Ví dụ như, người ta có thể đo hàm lượng IL-17 và hàm lượng của kháng thể đặc hiệu vắc xin. Theo cách khác, người ta có thể theo dõi các chỉ thị dịch tễ chẳng hạn như tỉ suất mới mắc, độ nghiêm trọng, hoặc khoảng thời gian của sự lây nhiễm phế cầu khuẩn ở các cá thể đã được chủng ngừa so với các cá thể chưa được chủng ngừa.

Hiệu quả vắc xin cũng có thể được thử nghiệm trong các hệ thống mô hình khác nhau chẳng hạn như mô hình thử thách chuột nhắt. Ví dụ như, các chủng BALB/c hoặc C57BL/6 của chuột nhắt có thể được sử dụng. Sau khi dùng vắc xin thử nghiệm cho đối tượng (dưới dạng liều lượng đơn lẻ hoặc đa liều lượng), người thực hiện thí nghiệm dùng liều lượng thử thách của *S. pneumoniae*. Trong một số trường hợp, liều lượng thử thách được dùng trong mũi đủ để gây ra sự cư trú *S. pneumoniae* (đặc biệt là sự cư trú ở mũi) ở động vật chưa được chủng ngừa, và trong một số trường hợp liều lượng thử thách được dùng thông qua sự hút ra đủ để gây ra nhiễm trùng và tỉ lệ gây chết cao ở động vật chưa được chủng ngừa. Trong một số trường hợp, liều lượng thử thách được dùng thông qua sự tiêm trong màng bụng đủ để gây ra nhiễm trùng và tỉ lệ gây chết cao ở động vật chưa được chủng ngừa. Trong một số trường hợp, liều lượng thử thách được dùng thông qua sự tiêm trong tĩnh mạch đủ để gây ra nhiễm trùng và tỉ lệ gây chết cao ở động vật chưa được chủng ngừa. Sau đó người ta có thể đo sự giảm đi của sự cư trú hoặc sự giảm đi của sự chết ở động vật đã được chủng ngừa.

Các hệ thống mô hình *in vivo* nhất định có thể được sử dụng để đánh giá sự bảo vệ được tạo ra bằng kháng thể huyết thanh gây ra bởi vắc xin của sáng chế. Trong hệ thống bảo vệ thụ động này, chuột nhắt hoặc chuột cống được thử thách bằng tác nhân gây bệnh cộng với huyết thanh đã pha loãng, và độ chuẩn điểm cuối của huyết thanh mà

tạo ra sự bảo vệ chống lại du khuẩn huyết, sự cư trú ở cơ quan hoặc mô, hoặc tỉ lệ tử vong được xác định (Stack và đồng tác giả. 1998; Saeland và đồng tác giả. 2000).

Bộ Kit

Sáng chế còn đề xuất bộ kit để sản xuất phức hợp gây miễn dịch như được bộc lộ trong bản mô tả này mà là hữu dụng cho nhà nghiên cứu để làm cho phức hợp gây miễn dịch phù hợp với kháng nguyên được ưu tiên của chúng, *ví dụ như*, nhằm mục đích nghiên cứu để đánh giá tác dụng của kháng nguyên, hoặc dạng kết hợp của kháng nguyên lên đáp ứng miễn dịch. Bộ kit này có thể được điều chế từ nguyên liệu và chất phản ứng có sẵn có thể có được dễ dàng. Ví dụ như, bộ kit này có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên liệu bất kỳ trong số các nguyên liệu sau đây: vật bao gồm bao gồm polysacarit được liên kết chéo với một lượng lớn phân tử ái lực thứ nhất; vật bao gồm bao gồm phân tử ái lực bổ sung mà kết hợp với phân tử ái lực thứ nhất, trong đó phân tử ái lực bổ sung kết hợp với kháng nguyên hoặc protein chất mang; vật bao gồm bao gồm kháng nguyên; vật bao gồm bao gồm protein chất mang; vật bao gồm bao gồm kháng nguyên kết hợp với phân tử ái lực bổ sung; vật bao gồm bao gồm protein chất mang kết hợp với phân tử ái lực bổ sung.

Theo phương án khác, bộ kit bao gồm vật bao gồm bao gồm polysacarit; vật bao gồm bao gồm một lượng lớn phân tử ái lực thứ nhất; và vật bao gồm bao gồm chất phản ứng liên kết chéo để liên kết chéo phân tử ái lực thứ nhất với polysacarit, ví dụ như, nhưng không giới hạn ở, CDAP (l-xyano-4- dimetylaminopyridinium tetrafloborat), và EDC (l-etyl-3-[3-dimetylaminopropyl] carbodiimit hydroclorua).

Theo phương án khác, bộ kit bao gồm vật bao gồm bao gồm kháng nguyên hoặc protein chất mang, và vật bao gồm bao gồm phân tử ái lực bổ sung mà kết hợp với phân tử ái lực thứ nhất. Theo một số phương án, bộ kit còn bao gồm phương tiện để gắn phân tử ái lực bổ sung với kháng nguyên hoặc protein chất mang, trong đó phương tiện này có thể là bằng chất phản ứng liên kết chéo hoặc bằng một số protein dung hợp trung gian.

Theo một số phương án, bộ kit có thể bao gồm ít nhất là một yếu tố đồng kích thích mà có thể được bổ sung vào polyme. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm chất phản ứng liên kết chéo, ví dụ như, nhưng không giới hạn ở, CDAP (l-xyano-4-dimetylaminopyridinium tetrafloborat); EDC (l-etyl-3-[3-dietylaminopropyl]

carbodiimit hydroclorua); natri xyanoborohydrua; xyanogen bromua; và amoni bicacbonat/axit iodoaxetic, để liên kết đồng yếu tố với polyme.

Nhiều bộ kit và các thành phần có thể được điều chế để sử dụng trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, tùy thuộc vào việc sử dụng dự kiến của bộ kit, kháng nguyên đích cụ thể và nhu cầu của người sử dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Polysacarit Vỏ Bao S. pneumoniae

Điều Chế Và Tinh Chế

Phương pháp nuôi cấy phế cầu khuẩn đã được biết rõ trong lĩnh vực (*ví dụ như* Chase, 1967, Methods of Immunology and Immunochemistry 1:52). Phương pháp điều chế polysacarit vỏ bao phế cầu khuẩn cũng đã được biết rõ trong lĩnh vực (*ví dụ như*, Bằng Sáng Chế Châu Âu Số EP0497524). Các thể phân lập của týp huyết thanh phế cầu khuẩn có sẵn từ ATCC hoặc Bảo Tàng Giống Chuẩn Quốc Gia vận hành bởi Tổ Chức Y Tế Cộng Đồng Anh Quốc.

S. pneumoniae được xác định là song cầu khuẩn không di động, Gram-dương, hình mũi mác mà gây tán huyết alpha trên aga máu. Hầu hết nhưng không phải tất cả các chủng được bao vỏ. Các týp huyết thanh được phân biệt trên cơ sở Thử Nghiệm Neufeld (phản ứng Quelling) bằng cách sử dụng kháng huyết thanh đặc hiệu (*ví dụ như*, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,847,112), sự ngưng kết nhựa mủ, hoặc xác định kiểu trình tự nhiều locut.

Lọ đông lạnh thể hiện mỗi týp huyết thanh trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* có mặt trong vắc xin MAPS được rã đông và được sử dụng để tạo ra môi trường nuôi cấy giống trong môi trường sinh trưởng đã tiệt trùng từ trước thích hợp. Môi trường nuôi cấy giống được cho sinh trưởng với sự kiểm soát nhiệt độ và độ pH. Môi trường nuôi cấy giống được chuyển sang thiết bị lên men sản xuất mà bao gồm môi trường sinh trưởng đã được tiệt trùng từ trước. Môi trường nuôi cấy sản xuất được cho sinh trưởng với sự kiểm soát nhiệt độ, độ pH và tốc độ khuấy trộn. Quy trình sinh trưởng được kết thúc với việc bổ sung tác nhân bất hoạt với sự giữ nhiệt độ được kiểm soát.

Quy trình tinh chế được bắt đầu bằng cách loại bỏ mảnh vụn tế bào bằng cách sử dụng dạng kết hợp của ly tâm và lọc. Nguyên liệu được lọc sau đó là tách phân đoạn dựa trên dung môi để loại bỏ tạp chất và thu hồi PS.

Đặc Điểm Kỹ Thuật

Tất cả các đặc điểm kỹ thuật PS trong Bảng 1 được thu lấy từ Dược Điển Châu Âu 9.0 Bảng 0966.-1, ngoại trừ kích thước phân tử và týp huyết thanh 6A, mà được dựa trên chứng nhận phân tích của nhà sản xuất.

Bảng 1. Đặc Điểm Kỹ Thuật Polysacarit (PS) Ví Dụ

Loại phân tử†	Protein	Axit nucleic	Nitơ tổng số	Photpho	Kích thước phân tử (K_D)		Axit uronic	Hexos-amin	Metyl-pentoza	Các nhóm O-axetyl
					‡	§				
1	≤ 2	≤ 2	3,5-6	0-1,5	≤ 0,15		≥ 45			≥ 1,8
2	≤ 2	≤ 2	0-1	0-1,0	≤ 0,15		≥ 15		≥ 38	
3	≤ 5	≤ 2	0-1	0-1,0	≤ 0,15		≥ 40			
4	≤ 3	≤ 2	4-6	0-1,5	≤ 0,15			≥ 40		
5	≤ 7,5	≤ 2	2,5-6,0	≤ 2		≤ 0,60	≥ 12	≥ 20		
6A	≤ 1,5	≤ 1,5	0-2	2,5-5,0		≤ 0,50			≥ 15	
6B	≤ 2	≤ 2	0-2	2,5-5,0		≤ 0,50			≥ 15	

Loại phân tử†	Protein	Axit nucleic	Nitơ tổng số	Photpho	Kích thước phân tử (K_D)		Axit uronic	Hexos-amin	Metyl-pentoza	Các nhóm O-axetyl
					‡	§				
7F	≤ 5	≤ 2	1,5-4,0	0-1,0	≤ 0,20				≥ 13	
8	≤ 2	≤ 2	0-1	0-1,0	≤ 0,15		≥ 25			
9N	≤ 2	≤ 1	2,2-4	0-1,0	≤ 0,20		≥ 20	≥ 28		
9V	≤ 2	≤ 2	0,5-3	0-1,0		≤ 0,45	≥ 15	≥ 13		
10A	≤ 7	≤ 2	0,5-3,5	1,5-3,5		≤ 0,65		≥ 12		
11A	≤ 3	≤ 2	0-2,5	2,0-5,0		≤ 0,40				≥ 9
12F	≤ 3	≤ 2	3-5	0-1,0	≤ 0,25			≥ 25		
14	≤ 5	≤ 2	1,5-4	0-1,0	≤ 0,30			≥ 20		
15B	≤ 3	≤ 2	1-3	2,0-4,5		≤ 0,55		≥ 15		
17F	≤ 2	≤ 2	0-1,5	0-3,5		≤ 0,45			≥ 20	
18C	≤ 3	≤ 2	0-1	2,4-4,9	≤ 0,15				≥ 14	

Loại phân tử†	Protein	Axit nucleic	Nitơ tổng số	Photpho	Kích thước phân tử (K_D)		Axit uronic	Hexos-amin	Metyl-pentoza	Các nhóm O-axetyl
					‡	§				
19A	≤ 2	≤ 2	0,6-3,5	3,0-7,0	≤ 0,45			≥ 12	≥ 20	
19F	≤ 3	≤ 2	1,4-3,5	3,0-5,5	≤ 0,20			≥ 12,5	≥ 20	
20	≤ 2	≤ 2	0,5-2,5	1,5-4,0		≤ 0,60		≥ 12		
22F	≤ 2	≤ 2	0-2	0-1,0		≤ 0,55	≥ 15		≥ 25	
23F	≤ 2	≤ 2	0-1	3,0-4,5	≤ 0,15				≥ 37	
33F	≤ 2,5	≤ 2	0-2	0-1,0		≤ 0,50				

Các giá trị được thể hiện là tỉ lệ phần trăm hàm lượng của các thành phần của PS khối hóa trị một.

† Các loại khác nhau được chỉ ra bằng cách sử dụng danh pháp Đan Mạch.

‡ Agaroza được liên kết chéo để sắc ký R.

§ Agaroza được liên kết chéo để sắc ký R1.

Ví dụ 2: Điều Chế Protein Dung Hợp CP1

Tạo Cấu Trúc Vectơ

Protein dung hợp CP1 bao gồm phần liên kết biotin của rhizavidin mở rộng qua các axit amin từ 45 đến 179 của protein chiều dài đầy đủ được mã hóa từ hệ gen. Các trình tự tín hiệu được dự đoán (các axit amin 1-44) của rhizavidin không được kết hợp. Để tối ưu hóa mức độ biểu hiện của CP1 trong *E. coli*, trình tự gen mà mã hóa cho polypeptit rhizavidin (các axit amin 45-179; SEQ ID NO:2) được thiết kế lại bằng

cách sử dụng các bộ ba biểu hiện ưu tiên ở *E. coli*, được tổng hợp và được tách dòng vào plasmit pET24a(+). Gen rhizavidin tổng hợp này được ký hiệu là Rhavi.

Để tạo cấu trúc CP1, trình tự ADN mã hóa cho vùng cầu nối linh hoạt gồm có bẩy axit amin (GGGGSSS; SEQ ID NO:3) được cài xen trực tiếp vào đầu 3' của gen Rhavi tổng hợp để tạo ra sự tách biệt khỏi Rhavi và thúc đẩy sự cuộn gập phù hợp của protein dung hợp tiếp theo. Các gen mã hóa cho các phần mong muốn của protein SP1500 và SP0785 (không bao gồm các trình tự tín hiệu được dự đoán; lần lượt là các trình tự axit nucleic SEQ ID NO:7 và SEQ ID NO:8) được tổng hợp và được cài xen vào vectơ biểu hiện Rhavi ở xa vùng cầu nối. Ba axit amin còn lại (AAA) từ vị trí cắt giới hạn Not I của pET24a(+) tách riêng SP1500 và SP0785, và có thể được đề cập đến dưới dạng cầu nối thứ hai của CP1.

Sơ đồ của protein dung hợp CP1 được thể hiện trên Hình 2. Sự tạo cấu trúc của plasmit pET24a(+)-CP1 được thể hiện trên Hình 4 và bản đồ đặc trưng trong Bảng 2. Trình tự ADN mã hóa cho protein dung hợp CP1 (Rhavi-GGGGSSS-SP1500-AAA-SP0785) được tách dòng vào vectơ pET-24a(+) bằng cách sử dụng các vị trí cắt giới hạn NdeI và XhoI. Các bộ ba kết thúc được cài xen ở đầu 3' của cấu trúc ADN CP1. Sau khi hoàn thành việc tách dòng, thực hiện việc xác định trình tự ADN để xác nhận sự có mặt, sự định hướng và trình tự của cấu trúc ADN CP1 được cài xen trong vectơ CP1/pET-24a(+).

Bảng 2. Bản Đồ Đặc Trưng

Tên	Bắt đầu [bp]	Kết thúc [bp]	Chiều
Cài xen	2613	4922	Xuôi
ROP	247	59	Ngược
lacI	2138	1059	Ngược
P_T7_Có thể cảm ứng	2528	2569	Xuôi
LacO1	2549	2569	Xuôi
His	4923	4943	Xuôi
Term_T7	4951	5079	Xuôi
Ori_f1	5091	5546	Xuôi
Kanamycin-r	6400	5639	Ngược
Ori_ColE1	6619	7069	Xuôi

bp: cặp bazơ; His: Đuôi histidin; Laci: Chất ức chế operon lactoza r; LacO1: Vùng vận hành lactoza; Ori_ColE1: Điểm mở đầu sao chép Colicin E1; Ori_f1: Điểm mở đầu sao chép từ phagơ F1; Term_T7: Vùng kết thúc T7; ROP: Nhân tố kìm hãm đoạn mồi.

Thiết Lập Ngân Hàng Tế Bào Chính (Master Cell Bank - MCB)

Để tạo ra Ngân Hàng Tế Bào Nghiên Cứu (Research Cell Bank - RCB), vectơ CP1/pET-24a(+) được biến nạp vào chủng biểu hiện *E. coli*.

Tế bào *E. coli* đã biến nạp được láng ra đĩa nuôi cấy bao gồm Kanamycin. Khuẩn lạc đơn lẻ từ đĩa được chọn và được sử dụng để gây nhiễm vào môi trường lỏng trong bình thót cổ lắc. Bình thót cổ này được đặt trong thiết bị lắc ủ để nuôi cấy qua đêm và cho sinh trưởng đến OD mong muốn. Sau đó môi trường nuôi cấy vi khuẩn được trộn

với dung dịch glyxerol. Dung dịch đã trộn được chia phần phân ước vào các lọ để tạo ra RCB.

Để tạo ra MCB, RCB được gây nhiễm vào môi trường lỏng trong bình thót cổ lắc và cho sinh trưởng đến OD mong muốn. Sau đó môi trường nuôi cấy vi khuẩn được đưa vào glyxerol 15%, được trộn và được chia phần phân ước vào các lọ. Sau đó các lọ MCB được đặt ở -80°C (từ -70°C đến -90°C) và các lọ được chọn được mang đi thử nghiệm đảm bảo chất lượng.

Tổng Quan Quy Trình Sản Xuất

Protein dung hợp CP1 được biểu hiện ở *E. coli*. Protein dung hợp CP1 đã được biểu hiện được giải phóng từ tế bào *E. coli* và được tinh chế trong một loạt các bước sắc ký và lọc. Phần sau đây nêu chi tiết quy trình sản xuất CP1 quy mô nuôi cấy 300 l.

Tóm lại, quy trình được bắt đầu bằng cách rã đông và gây nhiễm tế bào từ lọ MCB vào môi trường tế bào. Sự mở rộng tế bào ban đầu được thực hiện trong bình thót cổ và sau đó môi trường nuôi cấy vi khuẩn được chuyển sang thiết bị lên men 300 l.

Vi khuẩn được thu hoạch bằng cách ly tâm. Bột nhão tế bào đã thu hồi được tái tạo huyền phù trong chất đệm dung giải và được hóa lỏng bằng thiết bị vi hóa lỏng. Protein dung hợp CP1 khối trong dịch dung giải tế bào đã được hóa lỏng được tinh chế bằng các bước kết tủa và sắc ký. Luồng quy trình cuối cùng được cô và được trao đổi chất đệm vào Tris 20 mM, NaCl 150 mM ở độ pH 8,0 ± 0,1 qua màng siêu lọc. Cuối cùng, protein dung hợp CP1 được lọc 0,22 µm ngay trước khi thẩm tách và được lưu trữ ở nhiệt độ -80°C.

Không có nguyên liệu thô nào bao gồm các thành phần có nguồn gốc từ động vật hoặc người. Xem mô tả về tế bào ở trên.

Quy Trình Ngược Dòng

Sơ đồ khối của quy trình ngược dòng đối với CP1 được nêu trên Hình 5 và chi tiết về các bước riêng lẻ như sau.

Môi trường nuôi cấy tế bào sử dụng môi trường đã được xác định về mặt hóa học và các thành phần tùy thuộc vào bước sản xuất. Môi trường được sử dụng là môi trường tế bào, môi trường sản xuất, môi trường nuôi 1 và môi trường nuôi 2. Các môi trường này lần lượt được sử dụng trong sự mở rộng cấy, môi trường nuôi cấy sản xuất và sự nuôi.

Bước 1 - 1: Rã Đông Tế Bào

Môi trường tế bào đầy đủ được điều chế và được chuyển vào bình thót cổ nuôi cấy thích hợp và sau đó MCB đông lạnh được rã đông.

Bước 1 - 2: Mở Rộng Bình Thót Cổ

MCB đã rã đông được gây nhiễm và được cho sinh trưởng trong bình thót cổ 2,5 l. Sự phát triển tế bào được theo dõi bằng máy đo quang phổ ở OD600.

Bước 1 - 3: Nuôi Cấy Sản Xuất

Nuôi cấy sản xuất được tiến hành theo phương thức theo mẻ có bổ sung dinh dưỡng. Để hỗ trợ cho sự tạo ra sản phẩm và để kéo dài khoảng thời gian sản xuất nuôi cấy tế bào, môi trường nuôi 1 và môi trường nuôi 2 được bổ sung sau khi sinh trưởng tế bào thích hợp. Khi nhiệt độ thiết bị lên men đạt đến điểm đã định, isopropyl β-D-1-thiogalactopyranosit được bổ sung để gây ra sự biểu hiện protein dung hợp CP1.

Sau xấp xỉ 18 giờ từ khi gây cảm ứng, bắt đầu thu hoạch bằng cách ly tâm.

Bước 1 - 4: Mẻ thu hoạch

Môi trường nuôi cấy vi khuẩn được thu hoạch bằng cách ly tâm theo dòng liên tục.

Bước 1 - 5: Dung Giải Tế Bào Và Làm Sạch

Bột nhão tế bào đã thu hồi được tái tạo huyền phù trong chất đệm dung giải và được hóa lỏng bằng thiết bị vi hóa lỏng. Dịch dung giải tế bào đã được hóa lỏng, bao gồm protein dung hợp CP1 khối, được ly tâm và dịch nổi bề mặt được thu hồi.

Quy Trình Xuôi Dòng

Sau khi thu hoạch và dung giải tế bào, protein dung hợp CP1 được tinh chế bằng một vài bước sắc ký. Sơ đồ khối của quy trình tinh chế CP1 được nêu trên Hình 6. Chi tiết về các bước riêng lẻ như sau.

Bước 2 - 1: Kết Tủa Amoni Sulfat/Ly Tâm Và Lọc

Dung dịch amoni sulfat được bổ sung vào dịch dung giải đã được làm sạch và được điều chỉnh đến nồng độ cuối cùng bằng 0,8 M. Sau khi trộn ở nhiệt độ trong phòng, dịch dung giải đã được làm sạch với amoni sulfat được ly tâm và dịch nổi bề mặt được thu hồi. Dịch nổi bề mặt đã thu hồi được lọc qua bộ lọc 0,22 µm và được thu gom trong vật bao gồm thích hợp.

Bước 2 - 2: Sắc Ký Tương Tác Kị Nước

Mục đích của bước này là để loại bỏ các chất tạp nhiễm liên quan đến quy trình. Protein dung hợp CP1 đã được liên kết với nhựa được rửa bằng chất đệm amoni sulfat nồng độ cao sau đó được rửa giải bằng chất đệm rửa giải (nồng độ của NaCl trong chất đệm được giảm từ từ). Phân tích điện di trên gel natri dodexyl sulfat polyacrylamit (SDS-PAGE) được thực hiện với mỗi phân đoạn để xác nhận là bao gồm protein dung hợp CP1.

Bước 2 - 3: Cô Lọc Dòng Tiếp Tuyến/Lọc

Tập hợp dịch rửa giải được cô và sau đó được trao đổi chất đệm với một vài lần thể tích của nước muối đệm Tris bằng cách sử dụng màng lọc 30 kDa. Phần không thấm qua lọc dòng tiếp tuyến (TFF) đã được lọc được lọc bằng bộ lọc 0,22 µm.

Bước 2 - 4: Sắc Ký Trao Đổi Anion

Mục đích của bước này là để loại bỏ các chất tạp nhiễm liên quan đến quy trình. Protein dung hợp CP1 đã được liên kết với nhựa được rửa bằng chất đệm rửa NaCl sau đó được rửa giải bằng chất đệm rửa giải NaCl (nồng độ của NaCl trong chất đệm được tăng từ từ). Phân tích SDS-PAGE được thực hiện với mỗi phân đoạn để xác nhận là bao gồm protein dung hợp CP1.

Bước 2 - 5: Sắc Ký Kiểu 1

Mục đích của bước này là để loại bỏ thêm nữa các chất tạp nhiễm liên quan đến quy trình. Protein dung hợp CP1 đã được liên kết với nhựa được rửa bằng chất đệm rửa phosphat sau đó được rửa giải bằng phosphat chất đệm rửa giải (nồng độ của phosphat trong chất đệm được tăng từ từ). Phân tích SDS-PAGE được thực hiện với mỗi phân đoạn để xác nhận là bao gồm protein dung hợp CP1.

Bước 2 - 6: Chế Phẩm TFF

Tập hợp phân đoạn sắc ký kiểu 1 được cô và sau đó được trao đổi chất đệm với một vài lần thể tích của chất đệm chế phẩm (Tris 20 mM, natri clorua 150 mM, độ pH

8,0 ± 0,1) bằng cách sử dụng màng lọc 30 kDa. Protein dung hợp CP1 đã được tạo chế phẩm được lọc qua bộ lọc 0,22 µm.

Hệ Thống Đậy Kín Vật Bao gồm

Protein dung hợp CP1 được lưu trữ ở nhiệt độ -80°C (từ -70°C đến -90°C) trong chai polyetylen terephthalat tiệt trùng.

Ví dụ 3: Điều Chế Phức Hợp Gây Miễn Dịch MAPS

Tổng quan

Nền tảng MAPS có ưu điểm của ái lực cao (hằng số phân ly [KD] ≈ 10^{-15}M), liên kết không cộng hóa trị giữa biotin và rhizavidin, protein liên kết biotin mà không có độ đồng nhất được dự đoán đáng kể với protein người. Rhizavidin, protein dạng dime có trong tự nhiên trong họ protein avidin, được phát hiện lần đầu tiên ở *Rhizobium etli*, vi khuẩn cộng sinh của cây đậu thông thường. Rhizavidin chỉ có độ tương đồng axit amin 22% với avidin gà, protein thường tìm thấy trong trứng, nhưng có sự bảo toàn cao của các gốc axit amin tham gia vào sự liên kết biotin. Không có sự phản ứng chéo với rhizavidin được quan sát thấy trong mẫu huyết thanh người thu được từ các đối tượng đã phơi nhiễm với avidin [Helppolainen và đồng tác giả, 2007], gợi ý rằng kháng thể rhizavidin không thể phản ứng chéo với avidin gà. Thể liên hợp biotin đã được sử dụng trong một vài ứng dụng lâm sàng mà không có sự kiện có hại bất kỳ nào được báo cáo [Buller và đồng tác giả, 2014; Paty và đồng tác giả, 2010; Lazzeri và đồng tác giả, 2004]. Sự biotinyl hóa của quy trình tạo phức hợp gây miễn dịch PS và MAPS trong MAPS24 được tối ưu hóa để thể hiện nhất quán là không có biotin tự do, do đó làm giảm tiềm năng tạo ra kháng thể kháng-biotin.

Các ứng viên vắc xin MAPS bao gồm protein dung hợp được tạo cấu trúc theo cách di truyền của rhizavidin, hoặc miền liên kết biotin hoặc mảnh liên kết biotin của nó, và protein kháng nguyên được quan tâm, mà sau đó được tạo phức hợp với PS đã được biotinyl hóa được quan tâm, dẫn đến sự lắp ráp đặc hiệu thành phức hợp gây miễn dịch đại phân tử được tích hợp mà, khi được xử lý bằng hệ miễn dịch, dẫn đến sự hoạt hóa của đáp ứng miễn dịch tế bào B và T bảo vệ, như được thể hiện bằng sơ đồ trên Hình 1.

MAPS24 là ứng viên vắc xin phế cầu khuẩn mới dựa trên nền tảng MAPS độc quyền. MAPS24 là vắc xin MAPS đa giá bao gồm 24 polysacarit vỏ bao phế cầu khuẩn của các týp huyết thanh 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F, đã được biotinyl hóa một cách riêng rẽ và được tạo phức hợp với protein dung hợp CP1. MAPS15 là vắc xin MAPS đa giá bao gồm 15 PS vỏ bao phế cầu khuẩn của các týp huyết thanh 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F), đã được biotinyl hóa một cách riêng rẽ và được tạo phức hợp với protein dung hợp CP1. MAPS9 là vắc xin MAPS đa giá bao gồm 9 PS vỏ bao phế cầu khuẩn của týp huyết thanh 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B, đã được biotinyl hóa một cách riêng rẽ và được tạo phức hợp với protein dung hợp CP1. CP1 bao gồm cấu trúc dung hợp di truyền của rhizavidin đã được cắt cụt và 2 protein phế cầu khuẩn (SP1500 và SP0785) được kết hợp bằng cầu nối, như được thể hiện trên Hình 2. Không vắc xin sẵn có nào bao gồm dạng kết hợp độc nhất này của PS và kháng nguyên polypeptit mà có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại phạm vi rộng của týp huyết thanh phế cầu khuẩn.

Sự Lắp Ráp Phức Hợp Gây Miễn Dịch MAPS

Chất thuốc (phức hợp gây miễn dịch MAPS) bao gồm PS và protein dung hợp CP1. Vì PS được biotinyl hóa và protein dung hợp CP1 có miền liên kết biotin rhizavidin, chúng được liên kết bằng sự tương tác biotin-rhizavidin ái lực cao. Sự tạo phức hợp gây miễn dịch MAPS được tiến hành một cách riêng rẽ đối với mỗi týp huyết thanh PS.

Phức hợp gây miễn dịch MAPS được tạo ra từ 2 hợp chất trung gian chính: PS của 24, 15, hoặc 9 týp huyết thanh *S. pneumoniae*, và protein dung hợp rhizavidin CP1. PS được hoạt hóa bằng sự tạo ra của xyanat este và sau đó được biotinyl hóa. PS đã được biotinyl hóa được trộn với protein dung hợp CP1 để tạo ra phức hợp gây miễn dịch MAPS, mà là được liên kết bằng sự tương tác biotin-rhizavidin ái lực cao.

Phức hợp gây miễn dịch MAPS được tạo chế phẩm với natri clorua 150 mM và chất đệm dịch nổi bề mặt, sau đó được lọc 0,2 µm ngay trước khi thẩm tách và lưu trữ ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C. Phức hợp gây miễn dịch MAPS đã được tạo chế phẩm này được đề cập đến dưới dạng chất thuốc MAPS.

Không có nguyên liệu thô nào bao gồm các thành phần có nguồn gốc từ động vật hoặc người.

Sơ đồ khối của Quy Trình Tạo Phức Hợp MAPS được nêu trên Hình 7 và chi tiết về các bước riêng lẻ như sau.

Bước 1: Làm Sạch Polysacarit

Mục đích của bước này là để loại bỏ chất dư của quy trình. PS hòa tan được tinh chế bằng cách lọc sau đó được trao đổi với

một vài lần thể tích của nước để tiêm, sau đó được siêu lọc để cô đặc PS. PS đã được làm sạch được lọc bằng màng bộ lọc 0,22 μm.

Bước 2: Sự Biotinyl Hóa Và Tinh Chế Polysacarit

Nhóm hydroxyl trên PS được hoạt hóa bằng 1-xyano-4-dimetylamino-pyridinium tetrafloborat (CDAP) để tạo ra xyanoeste có hoạt tính cao. Xyanoeste được cho phản ứng với amin-PEG3-biotin và xyanoeste chưa phản ứng được che đậy bằng glyxin. PS đã được biotinyl hóa được trao đổi chất đệm vào 1 mM PBS để loại bỏ CDAP chưa phản ứng, amin-PEG3-biotin, glyxin và phần dư. Sau khi trao đổi chất đệm, PS đã được biotinyl hóa được lọc bằng bộ lọc 0,22 μm.

Bước 3: Sự tạo phức hợp gây miễn dịch MAPS

PS đã được biotinyl hóa được trộn với protein dung hợp CP1 để tạo ra phức hợp gây miễn dịch MAPS, mà được liên kết bằng sự tương tác biotin-rhizavidin ái lực cao. Phức hợp gây miễn dịch MAPS được tinh chế để loại bỏ PS chưa được tạo phức và protein bằng cách sử dụng màng lọc. Sau khi tinh chế, phức hợp gây miễn dịch MAPS được lọc bằng bộ lọc 0,22 μm và được lưu trữ ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C.

Đặc Điểm Kỹ Thuật

Đặc điểm kỹ thuật phức hợp gây miễn dịch MAPS/chất thuốc MAPS ví dụ được nêu trong bảng 3.

Bảng 3. Đặc Điểm Kỹ Thuật Chất Thuốc MAPS Ví Dụ

Týp Huyết Thanh (1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F)	
Thuộc Tính Chất Lượng	Tiêu Chí Chấp Nhận
Bề Ngoài	Trong, không màu, không có vật chất dạng hạt
Độ pH	5 - 7,5
Nhận Diện PS	Dương tính
Nồng Độ PS	> 0,25 mg/ml
Nồng Độ Protein	FIO
Protein Tự Do	FIO
PS Tự Do	< 30%
Nội Độc Tố	$< 1{,}25 \times 10^{-2}$ EU/µg PS
Mật Độ Vi Khuẩn	≤ 1 CFU/ml

FIO: chỉ để cung cấp thông tin; MAPS: hệ thống trình diện nhiều kháng nguyên; PS: polysacarit.

Ví dụ 4: Các Vắc Xin MAPS24, MAPS15, và MAPS9

Sản Phẩm Thuốc

MAPS24 là vắc xin MAPS có hóa trị 24 bao gồm 24 loại phức hợp gây miễn dịch MAPS. Mỗi loại phức hợp bao gồm polysacarit từ một trong số các týp huyết

thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F. Trong các chế phẩm ví dụ, vắc xin MAPS24 được tạo chế phẩm nhờ đó mỗi liều lượng 0,5 ml của sản phẩm thuốc MAPS24 bao gồm 1, 2 hoặc 5 µg của mỗi PS (từ mỗi trong số các týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F) được đóng góp bởi mỗi loại phức hợp gây miễn dịch MAPS. MAPS24 được tạo chế phẩm để dùng IM với chất bổ trợ nhôm photphat. Tổng lượng của nhôm trong mỗi liều lượng là 0,625 mg, mà thấp hơn liều lượng lớn nhất được khuyến nghị bởi FDA/WHO nằm trong khoảng từ 0,85 mg đến 1,25 mg. Dung dịch đã được tạo chế phẩm này thể hiện độ pH bằng khoảng 5,8. Khoảng giá trị độ pH 5,3-6,3 được coi là chấp nhận được. MAPS15 và MAPS9 lần lượt là vắc xin MAPS hóa trị 15 và hóa trị 9. Các vắc xin MAPS15 và MAP9 ví dụ được tạo chế phẩm theo cùng cách như MAPS24 với PS týp huyết thanh *S. pneumoniae* thích hợp làm phức hợp gây miễn dịch MAPS. Vắc xin MAPS15 ví dụ bao gồm 1, 2 hoặc 5 µg của mỗi PS týp huyết thanh *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F và 33F như phức hợp gây miễn dịch MAPS. MAPS9 ví dụ bao gồm 1, 2 hoặc 5 µg của mỗi týp huyết thanh *S. pneumoniae* 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, và 20B như phức hợp gây miễn dịch MAPS.

Quy Trình Sản Xuất Vắc Xin

Các sản phẩm thuốc MAPS24, MAPS15 và MAPS9 được tạo chế phẩm bằng cách trộn 24, 15, hoặc 9 chất thuốc MAPS, tạo hợp chất bằng cách trộn tá dược và chất đệm, lọc qua bộ lọc tiệt trùng, bổ sung nhôm phosphat đã được thanh trùng và lưu trữ trong lọ thủy tinh ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C. Các quy trình sản xuất ví dụ được thể hiện trong Bảng A và Bảng B của Hình 8. Đặc điểm kỹ thuật sản phẩm thuốc được cung cấp trong Bảng 4.

Bảng 4. Đặc Điểm Kỹ Thuật Sản Phẩm Thuốc Ví Dụ (trong mỗi PS)

Thuộc Tính Chất Lượng	Đặc Điểm Kỹ Thuật Liều Lượng 1 µg	Đặc Điểm Kỹ Thuật Liều Lượng 2 µg	Đặc Điểm Kỹ Thuật Liều Lượng 5 µg
Bề Ngoài	Huyền phù đồng nhất màu xám/màu trắng	Huyền phù đồng nhất màu xám/màu trắng	Huyền phù đồng nhất màu xám/màu trắng
Độ pH	5,3 - 6,3	5,3 - 6,3	5,3 - 6,3
Nhận Diện PS	Dương tính đối với mỗi trong số 24 týp huyết thanh	Dương tính đối với mỗi trong số 24 týp huyết thanh	Dương tính đối với mỗi trong số 24 týp huyết thanh
Nồng Độ PS	2,0 ± 0,6 µg/ml	4,0 ± 1,2 µg/ml	10,0 ± 3,0 µg/ml
Nồng độ protein tổng số	Kết Quả Báo Cáo	Kết Quả Báo Cáo	Kết Quả Báo Cáo
Hàm lượng nhôm	1,25 ± 0,25 mg/ml	1,25 ± 0,25 mg/ml	1,25 ± 0,25 mg/ml
Nồng độ osmol	200 - 400 mOsm/kg	200 - 400 mOsm/kg	200 - 400 mOsm/kg
Thể tích có thể chiết được	> 0,5 ml	> 0,5 ml	> 0,5 ml
Nội Độc Tố	< 40 EU/liều lượng	< 40 EU/liều lượng	< 40 EU/liều lượng
Vô khuẩn	Tiệt trùng	Tiệt trùng	Tiệt trùng

Conc.: nồng độ; PS: polysacarit.

Ví dụ 5: Khả Năng Sinh Miễn Dịch Của Vắc Xin Phế Cầu Khuẩn Đa Giá

Nghiên cứu 1: Đánh giá độ chuẩn kháng thể PS đặc hiệu týp huyết thanh sau lần gây miễn dịch bằng sản phẩm thuốc MAPS hóa trị 24 và hóa trị 15

Phương pháp

Phức hợp gây miễn dịch MAPS được lắp ráp bằng cách kết hợp polysacarit đã được biotinyl hóa với protein dung hợp CP1 trong sự có mặt của Tris 20 mM, độ pH 8,0, natri clorua 150 mM và ủ trong điều kiện có khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 ± 4 giờ. Khối kết tụ được tạo thành trong quá trình phản ứng được lấy ra bằng cách lọc qua bộ lọc 1,2 µm. Sau đó phức hợp gây miễn dịch MAPS được tinh chế bằng cách lọc tuần hoàn có pha loãng vào natri clorua 150 mM và lọc tiệt trùng bằng cách sử dụng bộ lọc 0,2 µm.

Các phức hợp gây miễn dịch MAPS riêng lẻ được kết hợp để tạo ra nguyên liệu bắt đầu ở liều lượng cho người đầy đủ (2,2 µg của mỗi PS trong mỗi liều lượng) đối với sản phẩm thuốc hóa trị 24 (MAPS24) và hóa trị 15 (MAPS15). 1,25 mg/ml (dựa trên hàm lượng nhôm nguyên tố) của chất bổ trợ, p-$Al(OH)_3$ hoặc $AlPO_4$ được bổ sung vào hỗn hợp phức hợp gây miễn dịch MAPS (24v hoặc 15v) trong chất đệm chế phẩm và được ủ với sự quay lật trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 4°C để cho phép phức hợp gây miễn dịch MAPS hấp thụ trên chất bổ trợ.

Sáu chế phẩm được điều chế ở liều lượng cho người đầy đủ bằng cách sử dụng các đơn trị MAPS hóa trị 24 và hóa trị 15. Chúng bao gồm: MAPS24 không có chất bổ trợ (Nhóm A), MAPS24 có chất bổ trợ p-$Al(OH)_3$ (Nhóm B), MAPS24 có chất bổ trợ $AlPO_4$ (Nhóm C), MAPS15 không có chất bổ trợ (Nhóm E), MAPS15 có chất bổ trợ p-$Al(OH)_3$ (Nhóm F) và MAPS15 có chất bổ trợ $AlPO_4$ (Nhóm G). Prevnar 13 (Nhóm D), được sử dụng làm đối chứng trong nghiên cứu này. Trước khi bắt đầu nghiên cứu, các Nhóm A-G ở trên được pha loãng đến 1/10 liều lượng cho người (0,22 µg của mỗi PS trong mỗi liều lượng ngoại trừ PS 6B 0,44 µg PS trong mỗi liều lượng) với chất đệm pha loãng thích hợp.

Sáu chế phẩm được điều chế ở liều lượng cho người đầy đủ bằng cách sử dụng các đơn trị MAPS hóa trị 24 và hóa trị 15. Chúng bao gồm: MAPS24 không có chất bổ trợ (Nhóm A), MAPS24 có chất bổ trợ p-$Al(OH)_3$ (Nhóm B), MAPS24 có chất bổ trợ $AlPO_4$ (Nhóm C), MAPS15 không có chất bổ trợ (Nhóm E), MAPS15 có chất bổ trợ p-$Al(OH)_3$ (Nhóm F) và MAPS15 có chất bổ trợ $AlPO_4$ (Nhóm G). Prevnar 13 (Nhóm D), được sử dụng làm đối chứng trong nghiên cứu này. Trước khi bắt đầu nghiên cứu, các nhóm A-G ở trên được pha loãng đến 1/10 liều lượng cho người (0,22 µg của mỗi PS trong mỗi liều lượng ngoại trừ PS 6B trong Prevnar 13 với 0,44 µg PS trong mỗi liều lượng) với chất đệm pha loãng thích hợp (Bảng 5).

Bảng 5. Dịch Pha Loãng Để Tạo Ra Liều Lượng Được Sử Dụng Trong Nghiên Cứu

Nhóm	Kháng Nguyên	PS/Liều Lượng	Protein/Liều Lượng	Chất Bổ Trợ
A	MAPS24, Không có chất bổ trợ	0,22 µg mỗi liều lượng	20,2 µg	NA
B	MAPS24, P-$Al(OH)_3$	0,22 µg mỗi liều lượng	20,2 µg	P-$Al(OH)_3$
C	MAPS24, $AlPO_4$	0,22 µg mỗi liều lượng	20,2 µg	$AlPO_4$
D	Prevnar 13 (Pfizer)	0,22 µg mỗi liều lượng (0,44 µg 6B)	3,4 µg	$AlPO_4$
E	MAPS15, Không có chất bổ trợ	0,22 µg mỗi liều lượng	13,3 µg	NA
F	MAPS15, P-$Al(OH)_3$	0,22 µg mỗi liều lượng	13,3 µg	P-$Al(OH)_3$
G	MAPS15, $AlPO_4$	0,22 µg mỗi liều lượng	13,3 µg	$AlPO_4$

NA, không áp dụng

Quy Trình Gây Miễn Dịch Thỏ

Như tóm tắt trong Bảng 6, các con thỏ Trắng New Zealand (NZW) (AFV1110-1162) được gây miễn dịch trong cơ tại vị trí đơn lẻ (trong bắp đùi; 0,5 ml/vị trí) vào ngày 0 và ở đùi kia vào ngày 14 với một phần mười liều lượng cho người (0,22 µg) của mỗi PS đối với Nhóm A-C, MAPS24; Nhóm E-G, MAPS15, và Prevnar 13 Nhóm D (ngoại trừ PS 6B 0,44 µg PS trong mỗi liều lượng). Huyết thanh được thu gom

trước lần gây miễn dịch thứ nhất (được đề cập đến dưới dạng P0), lần gây miễn dịch thứ hai (được đề cập đến dưới dạng P1) và hai tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng vào ngày 28 (được đề cập đến dưới dạng P2).

Bảng 6. Các Nhóm Nghiên Cứu Gây Miễn Dịch Thỏ

Nhóm	Kháng Nguyên	Liều Lượng	Thỏ Số	Thỏ	Thể Tích Vắc Xin	Đường Dùng	Phác đồ gây miễn dịch	Sự thu gom huyết thanh
A	MAPS24, Không có chất bổ trợ	1/10 (0,22 µg)	1100-1108	9	0,5 ml	IM	0, 14	0, 14, 28
B	MAPS24, P-$Al(OH)_3$	1/10 (0,22 µg)	1109-1117	9	0,5 ml	IM	0, 14	0, 14, 28
C	MAPS24, $AlPO_4$	1/10 (0,22 µg)	1118-1126	9	0,5 ml	IM	0, 14	0, 14, 28
D	Prevnar 13 (Pfizer)	1/10 *(0,22 µg)	1127-1135	9	0,5 ml	IM	0, 14	0, 14, 28
E	MAPS15, Không có chất bổ trợ	1/10 (0,22 µg)	1136-1144	9	0,5 ml	IM	0, 14	0, 14, 28
F	MAPS15, P-$Al(OH)_3$	1/10 (0,22 µg)	1145-1153	9	0,5 ml	IM	0, 14	0, 14, 28
G	MAPS15, $AlPO_4$	1/10 (0,22 µg)	1154-1162	9	0,5 ml	IM	0, 14	0, 14, 28

*Liều lượng 6B là 0,44 µg cho 1/10 liều lượng cho người.

Khả năng sinh miễn dịch: Đánh giá độ chuẩn kháng thể polysacarit đặc hiệu týp huyết thanh

Để đánh giá độ chuẩn kháng thể polysacarit đặc hiệu týp huyết thanh trong các con thỏ đã được gây miễn dịch, Thử nghiệm miễn dịch Meso Scale Discovery (MSD) dựa trên sự phát quang điện hóa được thực hiện với đĩa U-plex được phủ bằng các polysacarit *Streptococcus pneumoniae* (PnPS) (các týp huyết thanh 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, và 33F). Chuẩn huyết thanh 13v (BCH14) và huyết thanh đối chứng nội tại 13v (BCH13) hiện nay, được làm tăng vọt với kháng huyết thanh đặc hiệu 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20A, 22F, và 33F để tạo ra lần lượt BCH14 đã được cải biến và BCH13 đã được cải biến (để làm thuận lợi cho sự định lượng của týp huyết thanh trong các con thỏ được gây miễn dịch bằng vắc xin MAPS). Một cách vắn tắt, các dịch pha loãng theo dãy 5 lần được tạo ra bắt đầu với độ pha loãng 1:200 đối với BCH14 đã được cải biến bằng cách sử dụng PBS-T, BSA 1%, và CWPS 5 µg/ml. BCH13 đã được cải biến (huyết thanh đối chứng nội tại) và mẫu thử nghiệm thí nghiệm được pha loãng 1000 lần, 5000 lần, và 25000 lần lần lượt với PBS-T, BSA 1%, và CWPS 5 µg/ml. Các đĩa được rửa bằng 1X PBS-T trước khi bổ sung chuẩn tham chiếu, huyết thanh đối chứng và huyết thanh thử nghiệm thí nghiệm. Sau khi ủ ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, các đĩa được rửa bằng PBS-T và kháng thể được liên hợp SULFO kháng-thỏ thứ cấp được bổ sung. Các đĩa được rửa bằng PBS-T và 1X Chất Đệm Đọc được bổ sung và các đĩa được đọc bằng cách sử dụng MSD Meso QuickPlex SQ 120 Mẫu Số 1300.

Huyết thanh thỏ được gây miễn dịch bằng Prevnar 13 được sử dụng làm đối chứng trong nghiên cứu này.

Kết Quả Và Kết Luận

Kết quả được thể hiện trên Hình 9-13. Nhìn chung, đáp ứng kháng thể polysacarit đặc hiệu týp huyết thanh tương đương hoặc cao hơn được quan sát thấy trong các nhóm mà tiếp nhận các chế phẩm MAPS hóa trị 24 hoặc hóa trị 15 ở cả P1 và P2 so với nhóm Prevnar 13 (được thể hiện dưới dạng đường chấm chấm ở tỉ lệ GMT bằng 1 trên các Hình 9-12). Nhìn chung, độ chuẩn cao hơn được quan sát thấy trong các nhóm không có chất bổ trợ và có chất bổ trợ $AlPO_4$, so với các nhóm có chất bổ trợ p-$Al(OH)_3$ đối với tất cả các týp huyết thanh.

Trên các Hình 9-12, các nhóm chế phẩm MAPS hóa trị 24 hoặc hóa trị 15 được so sánh với nhóm Prevnar 13 (đường chấm chấm ở tỉ lệ GMT bằng 1). Nếu tỉ lệ GMT > 1, thì độ chuẩn kháng-PS đối với các nhóm chế phẩm MAPS cao hơn. Nếu tỉ lệ GMT < 1, thì độ chuẩn kháng-PS đối với các nhóm chế phẩm MAPS thấp hơn.

Trên Hình 13, độ chuẩn kháng thể chống lại PS của týp huyết thanh riêng lẻ đại diện của *S. pneumoniae* (được thể hiện: týp huyết thanh 1) trong các nhóm chế phẩm MAPS hóa trị 24 hoặc hóa trị 15 được so sánh với độ chuẩn chống lại PS tương ứng trong nhóm Prevnar 13.

Nghiên cứu 2: Đánh giá độ chuẩn kháng thể PS đặc hiệu týp huyết thanh sau lần gây miễn dịch bằng sản phẩm thuốc MAPS hóa trị 24 trong sự so sánh với PCV13

Một nghiên cứu dược lực học *in vivo* được thực hiện để đánh giá biên dạng khả năng sinh miễn dịch của MAPS24 trong sự so sánh với PCV13 ở một phần mười của liều lượng cho người PCV13 ở các con thỏ. Chất thử nghiệm được đánh giá là MAPS24 được tạo chế phẩm với chất bổ trợ $AlPO_4$. Vắc xin thử nghiệm MAPS24 được sử dụng trong nghiên cứu dược học không lâm sàng bao gồm 2,2 µg của mỗi PS trong mỗi liều lượng, tương ứng với lượng của mỗi PS được tìm thấy trong liều lượng của PCV13 (ngoại trừ 6B, 4,4 µg trong PCV13). MAPS24 và PCV13 được pha loãng đến một phần mười (0,22 µg của mỗi PS, ngoại trừ 6B, 0,44 µg trong PCV13) trong chất đệm, trước khi dùng (0,5 ml/liều lượng) ở các con thỏ. Nhìn chung, đáp ứng miễn dịch cao hơn được quan sát thấy với nhóm MAPS24 trong sự so sánh với nhóm PCV13 đối với phần lớn các týp huyết thanh thông thường (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F), như được thể hiện trên Hình 14. Hơn nữa, đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ được quan sát thấy với nhóm MAPS24 đối với các týp huyết thanh bổ sung (2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F và 33F), như được thể hiện trên Hình 15.

Tham chiếu đến Nghiên cứu 1 ở trên về phương pháp chi tiết.

Ví dụ 6: Khả Năng Sinh Miễn Dịch Và Sự Bảo Vệ Chống Lại Sự Cư Trú

Nghiên cứu 1: Đáp Ứng Gây Miễn Dịch Và Tác Dụng Bảo Vệ Của MAPS 12V và 6V Với Phức Hợp Gây Miễn Dịch Trên CP1

Một nghiên cứu dược lực học được tiến hành để xem liệu đáp ứng T_H17 và tác dụng bảo vệ chống lại chủng phế cầu khuẩn có được gây ra bởi phức hợp gây miễn dịch MAPS với CP1. Trong nghiên cứu này, MAPS hóa trị 12 với CP1 (12V MAPS CP1; các týp huyết thanh 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F và 23F) và MAPS hóa trị 6 với CP1 (6V MAPS CP1; các týp huyết thanh 1, 3, 4, 5, 14 và 23F) được đánh giá. MAPS hóa trị 6 với protein dung hợp khác (6V MAPS CP2a) và vắc xin *S. pneumoniae* tế bào nguyên vẹn bị bất hoạt (WCB) cũng được đánh giá. Týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B được sử dụng trong nghiên cứu thử thách chuột nhắt làm týp huyết thanh được loại trừ khỏi phức hợp gây miễn dịch MAPS.

Đáp ứng T_H17 được đánh giá sau ba lần gây miễn dịch. Mẫu máu ngoại vi được lấy 2 tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng để kích thích *ex vivo* trong sự có mặt của kháng nguyên làm chất kích thích. Sau đó lượng của interleukin 17A (IL-17A) được tiết vào môi trường được đánh giá sau 6 ngày bằng ELISA. Từ một đến 2 tuần sau khi lấy máu, các con chuột nhắt được thử thách bằng 10^7 đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) của phế cầu khuẩn týp 6B (chủng 603). Rửa mũi hầu đối với mỗi con chuột nhắt được tiến hành 10 ngày sau khi bị nhiễm và CFU phế cầu khuẩn được tính dựa trên sự phát triển trên aga máu.

Sự gây miễn dịch của 12V MAPS CP1 và 6V MAPS CP1 gây cảm ứng đáp ứng T_H17 mà được phát hiện bằng cách kích thích bằng kháng nguyên tế bào nguyên vẹn (WCA) phế cầu khuẩn, cũng như là các protein SP1500 và SP0785, như được thể hiện trên Hình 16. Thú vị là, như được thể hiện trên Hình 17, sự bảo vệ đáng kể được chứng minh từ sự cư trú mũi hầu với týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B, týp huyết thanh mà không được kết hợp vào thành phần PS của MAPS đa giá với CP1, gợi ý rằng sự bảo vệ được làm trung gian qua đáp ứng miễn dịch được định hướng CP1.

Nghiên cứu 2: Đáp Ứng Gây Miễn Dịch Và Tác Dụng Bảo Vệ Của MAPS24 Với Phức Hợp Gây Miễn Dịch Trên CP1

Nghiên cứu dược lực học được tiến hành để xem liệu đáp ứng Th17 đối với CP1 và tác dụng bảo vệ chống lại chủng phế cầu khuẩn có được gây ra bởi MAPS24. Các con chuột nhắt được gây miễn dịch bằng chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS có hóa trị 24 (MAPS24) với chất bổ trợ (MAPS24: các týp huyết thanh 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F), hoặc với chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS hóa trị 23 (MAPS23) thiếu týp huyết thanh thử thách (týp huyết thanh *S. Pneumoniae* 6B) với chất bổ trợ (MAPS23: các týp huyết thanh 1, 2, 3, 4, 5, 6A,7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F và 33F). Các con chuột nhắt được gây miễn dịch chỉ bằng chất bổ trợ làm đối chứng.

Đáp ứng Th17 được đánh giá sau hai lần gây miễn dịch. Tế bào lách hoặc máu ngoại vi được thu gom 2 tuần sau lần gây miễn dịch cuối cùng được đưa đi kích thích *ex vivo* trong sự có mặt của các protein SP1500 và SP0785 được dung hợp của CP1 làm chất kích thích. Lượng của interleukin 17A (IL-17A) được tiết vào môi trường được đánh giá từ 3 đến 6 ngày sau khi nuôi cấy bằng Thử nghiệm miễn dịch Meso Scale (MSD) dựa trên sự phát quang điện hóa. Sự tăng lên đáng kể về mặt thống kê của IL-17A được chứng minh đối với vắc xin MAPS có hóa trị 24 với chất bổ trợ (*ví dụ như*, nhôm hydroxit được thụ động hóa (p-AlOH) hoặc nhôm phosphat ($AlPO_4$)), so với nhóm đối chứng được gây miễn dịch bằng một mình chất bổ trợ (*ví dụ như*, nhôm hydroxit được thụ động hóa) (Hình 18).

Các con chuột nhắt được gây miễn dịch bằng vắc xin MAPS hóa trị 23 (thiếu týp huyết thanh 6B) và đối chứng chất bổ trợ được thử thách bằng từ 10^5 đến 10^7 đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) của phế cầu khuẩn týp huyết thanh 6B (chủng 603). Rửa mũi hầu từ mỗi con chuột nhắt được tiến hành 10 ngày sau khi bị nhiễm, và CFU phế cầu khuẩn được tính dựa trên sự phát triển trên aga máu. Nhóm được gây miễn dịch bằng vắc xin MAPS hóa trị 23 và nhôm hydroxit được thụ động hóa (p-AlOH)) có sự giảm đi đáng kể về mặt thống kê của sự cư trú mũi hầu của phế cầu khuẩn, và nhóm được gây miễn dịch bằng vắc xin MAPS hóa trị 23 và nhôm phosphat ($AlPO_4$) chứng tỏ xu hướng sự cư trú ở mũi của phế cầu khuẩn giảm đi (Hình 19). Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, sự bảo vệ đáng kể từ sự cư trú mũi hầu với týp huyết thanh *S. pneumoniae* 6B, thành phần polysacarit của chúng không được bao gồm trong vắc xin MAPS hóa trị 23 được thử nghiệm, chỉ ra rằng sự bảo vệ có thể được trung gian qua đáp

ứng miễn dịch đối với thành phần protein CP1 của vắc xin, hoặc đối với các thành phần polysacarit của vắc xin với khả năng phản ứng chéo với chủng *S. pneumoniae* NVT, hoặc đối với dạng kết hợp của cả hai.

Ví dụ 7. Kháng Thể Từ Huyết Thanh Thu Được Từ Động Vật Được Gây Miễn Dịch Bằng Chế Phẩm Ví Dụ Của Vắc Xin MAPS24 Liên Kết Với S. pneumoniae Kiểu Không Phải Là Vắc Xin

Phương pháp

Các chế phẩm ví dụ bao gồm MAPS24 và quy trình gây miễn dịch thỏ được sử dụng trong Ví dụ này được mô tả trong Nghiên cứu 1 của Ví dụ 5. Các con thỏ Trắng New Zealand được gây miễn dịch i.m. vào ngày 0 và 14 bằng chế phẩm ví dụ của vắc xin MAPS24 có hóa trị 24 hoặc bằng Prevnar 13, cả hai được bổ sung chất bổ trợ nhôm photphat. Huyết thanh được thu gom trước lần gây miễn dịch thứ nhất (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2). Để đánh giá khả năng liên kết của kháng thể từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng MAPS24 đối với *S. pneumoniae* với các týp huyết thanh polysacarit vỏ bao không được bao gồm trong MAPS24 hoặc Prevnar13 (các loại không phải là vắc xin, NVT), ELISA với tế bào nguyên vẹn *S. pneumoniae* làm kháng nguyên phủ được sử dụng. Thử nghiệm ví dụ này phát hiện IgG thỏ mà liên kết với *S. pneumoniae* có tế bào nguyên vẹn được phủ trên đĩa ELISA thông qua kháng nguyên bề mặt chẳng hạn như protein hoặc polysacarit. Để làm giảm liên kết và tín hiệu từ huyết thanh thỏ không được gây miễn dịch, đĩa được phủ *S. pneumoniae* được phong bế bằng sữa khô không bao gồm chất béo. Ngoài ra, huyết thanh thỏ được ủ trước với cả sữa khô không bao gồm chất béo và polysacarit thành tế bào *S. pneumoniae* để hấp thụ bất kỳ kháng thể đặc hiệu polysacarit thành tế bào và không đặc hiệu nào mà có thể tạo ra tín hiệu trong thử nghiệm. Huyết thanh từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng MAPS24 (liều lượng 0,22 µg cho mỗi polysacarit) hoặc Prevnar 13 (liều lượng 0,22 µg cho mỗi polysacarit, ngoại trừ 6B liều lượng 0,44 µg) và huyết thanh trước khi gây miễn dịch tương ứng được thử nghiệm về sự liên kết với sáu týp huyết thanh khác nhau của *S. pneumoniae* với polysacarit vỏ bao không được kết hợp vào vắc xin. Độ chuẩn IgG liên kết tế bào nguyên vẹn được biểu diễn dưới dạng đơn vị tùy ý/ml.

Kết Quả Và Kết Luận

Như được thể hiện trên Hình 20, sự tăng lên đáng kể về mặt thống kê giữa mức độ liên kết IgG trước khi gây miễn dịch (P0) và sau khi gây miễn dịch (P2) đối với huyết thanh MAPS24 được quan sát đối với cả sáu týp huyết thanh ($p<0,01$ đối với tất cả các týp huyết thanh, kiểm định cặp ăn khớp Wilcoxon, hai đuôi). Không có sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê giữa hàm lượng IgG liên kết đối với P0 và P2 đối với huyết thanh Prevnar 13 đối với bốn trong số sáu týp huyết thanh được thử nghiệm và mức ý nghĩa thấp hơn so với MAPS24 đối với hai týp huyết thanh.

Tỉ lệ gây cảm ứng (số lần thay đổi) của độ chuẩn IgG P2 tương quan với độ chuẩn IgG P0 đối với mỗi mẫu huyết thanh từ cả hai nhóm gây miễn dịch được tính, và tỉ lệ gây cảm ứng trung bình nhân được xác định đối với sự liên kết kháng thể với mỗi chủng *S. pneumoniae* NVT tế bào nguyên vẹn. Như được thể hiện trên Hình 21, tỉ lệ gây cảm ứng đối với cả sáu týp huyết thanh cao hơn đáng kể đối với các con thỏ được gây miễn dịch bằng MAPS24 hơn là đối với các con thỏ được gây miễn dịch bằng Prevnar 13 ($p<0,001$ đối với năm týp huyết thanh và $p<0,01$ đối với một týp huyết thanh, kiểm định Mann-Whitney hai đuôi).

Ví dụ 8: Sự Tiêu Diệt Thực Bào Opsonin Của Các Loại Không Phải Là Vắc Xin Của S. pneumoniae: MAPS 24

Phương pháp

Các chế phẩm ví dụ bao gồm MAPS24 và quy trình gây miễn dịch thỏ được sử dụng trong Ví dụ này được mô tả trong Nghiên cứu 1 của Ví dụ 5. Các con thỏ Trắng New Zealand được gây miễn dịch i.m. vào ngày 0 và 14 với chế phẩm ví dụ của MAPS24 được bổ sung chất bổ trợ nhôm photphat. Huyết thanh được thu gom trước lần gây miễn dịch thứ nhất (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2).

Để chứng minh sự có mặt của các kháng thể chức năng chống lại các loại không phải là vắc xin (NVT) của *S. pneumoniae,* các polysacarit của chúng không được kết hợp trong vắc xin MAPS có hóa trị 24, thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (COPA) đã cải biến với bước ủ tuần tự được thiết lập. Trong thử nghiệm ví dụ này, sự có mặt của các kháng thể chức năng được thể hiện bằng sự tiêu diệt chủng *S. pneumoniae* NVT sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch. Một cách vắn tắt, dịch dự trữ đông lạnh của

S. pneumoniae được rã đông và được tái tạo huyền phù ở 2 x 10^5 CFU/ml trong chất đệm thử nghiệm (nước muối được đệm Hank với FBS đã được bất hoạt bằng nhiệt 10 %). Bổ sung 20 µl huyết thanh thỏ đã được bất hoạt bằng nhiệt đã được pha loãng trong chất đệm thử nghiệm, sau đó là 10 µl huyền phù vi khuẩn trong chất đệm thử nghiệm vào mỗi giếng của đĩa 96 giếng. Vi khuẩn và huyết thanh thỏ được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút có lắc ở tốc độ 650 vòng/phút. Bổ sung vào mỗi giếng 10 µl bổ thể thỏ con (Pel-Freeze Biologicals), nguyên chất hoặc đã được pha loãng thích hợp trong chất đệm thử nghiệm, sau đó là ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút có lắc ở tốc độ 650 vòng/phút. Tế bào HL60 đã biệt hóa (ATCC) được rửa bằng chất đệm thử nghiệm và được tái tạo huyền phù đến 1 x 10^7 tế bào/ml trong chất đệm thử nghiệm. Bổ sung vào mỗi giếng 40 µl huyền phù HL60 này (tỉ lệ của HL60 với vi khuẩn là 200 so với 1) sau đó là ủ ở nhiệt độ 37 °C với CO_2 5 % và lắc ở tốc độ 650 vòng/phút trong thời gian 1 giờ. Mỗi đĩa được chuyển sang nước đá và được ủ trong thời gian 20 phút. Các chất bao gồm trong mỗi giếng được pha loãng trong nước 1/5 và 1/25, và sau đó mỗi dịch pha loãng được láng trên các đĩa aga máu 5 %. Sau khi ủ qua đêm ở nhiệt độ 37 °C với CO_2 5 %, CFU được đếm đối với mỗi mẫu và dịch pha loãng, loại bỏ các điểm dữ liệu có số đếm khuẩn lạc lớn hơn 250 CFU.

Kết Quả Và Kết Luận

Huyết thanh từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng MAPS24 được thử nghiệm ở các độ pha loãng khác nhau, ví dụ như, nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:54, trong sự so sánh với huyết thanh nguyên bản phù hợp được thu gom trước khi gây miễn dịch (huyết thanh trước miễn dịch). Sáu chủng *S. pneumoniae* NVT khác nhau được thử nghiệm riêng rẽ (15A, 16F, 23A, 31, 35B và 35F). Đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) được đánh số trên các đĩa aga máu. Hoạt tính tiêu diệt được biểu diễn dưới dạng phần trăm giảm đi của CFU sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch so với việc ủ bằng huyết thanh trước miễn dịch phù hợp, trong đó phần trăm giảm đi được xác định bằng [1 - (CFU/ml đối với huyết thanh miễn dịch / CFU/ml đối với huyết thanh trước miễn dịch)] * 100. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo một số phương án, hoạt tính tiêu diệt của huyết thanh miễn dịch phụ thuộc vào cả tế bào HL60 và bổ thể hoạt động. Như được thể hiện trên Hình 22, sự giảm đi của CFU đối với huyết thanh miễn dịch ở các độ pha loãng khác nhau so với huyết thanh trước miễn dịch phù hợp được quan sát đối với ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ như*, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6) týp huyết thanh không phải là vắc xin.

Ví dụ như, sự giảm đi của CFU đối với huyết thanh miễn dịch ở độ pha loãng 1/18 hoặc thấp hơn so với huyết thanh trước miễn dịch phù hợp được quan sát đối với tất cả sáu týp huyết thanh không phải là vắc xin. Biên dạng chuẩn độ đối với hoạt tính tiêu diệt thay đổi với týp huyết thanh vi khuẩn. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo một số phương án, các kháng thể chức năng chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh không phải là vắc xin (NVT) của *S. pneumoniae* được tạo ra bởi sự gây miễn dịch MAPS24 có thể được định hướng đến thành phần protein CP1 của vắc xin, hoặc đến thành phần polysacarit của vắc xin với khả năng phản ứng chéo với chủng *S. pneumoniae* NVT, hoặc với dạng kết hợp của cả hai.

Ví dụ 9: Sự Tiêu Diệt Thực Bào Opsonin Của Các Loại Không Phải Là Vắc Xin Của S. pneumoniae: MAPS24 Và Prevnar 13

Phương pháp

Các chế phẩm ví dụ bao gồm MAPS24 và quy trình gây miễn dịch thỏ được sử dụng trong Ví dụ này được mô tả trong Nghiên cứu 1 của Ví dụ 5. Các con thỏ Trắng New Zealand được gây miễn dịch i.m. vào ngày 0 và 14 bằng chế phẩm ví dụ của MAPS24 hoặc bằng Prevnar 13, cả hai được bổ sung chất bổ trợ nhôm photphat. Huyết thanh được thu gom trước lần gây miễn dịch thứ nhất (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ hai (P2). Để chứng minh sự có mặt của các kháng thể chức năng chống lại các NVT của *S. pneumoniae,* các polysacarit của chúng không được kết hợp trong vắc xin MAPS có hóa trị 24 hoặc Prevnar13, thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (COPA) đã cải biến với bước ủ tuần tự được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 8. Trong thử nghiệm ví dụ này, sự có mặt của các kháng thể chức năng được thể hiện bằng sự tiêu diệt chủng *S. pneumoniae* NVT sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch.

Kết Quả Và Kết Luận

Huyết thanh từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng MAPS24 hoặc Prevnar 13 được thử nghiệm ở các độ pha loãng khác nhau, ví dụ như, nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:54, trong sự so sánh với huyết thanh nguyên bản phù hợp được thu gom trước khi gây miễn dịch (huyết thanh trước miễn dịch). Hai chủng *S. pneumoniae* NVT khác nhau (15A và 16F) được thử nghiệm riêng rẽ. Đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) được

đánh số trên các đĩa aga máu. Kết quả được thể hiện dưới dạng phần trăm sống sót của vi khuẩn đã được ủ với huyết thanh miễn dịch so với việc ủ bằng huyết thanh trước miễn dịch phù hợp.

Hình 23 thể hiện rằng týp huyết thanh *S. pneumoniae* NVT 16F đã được ủ với huyết thanh từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng MAPS24 thể hiện sự sống sót giảm, khi so với vi khuẩn đã được ủ với huyết thanh từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng Prevnar13. Bảng A của Hình 23 thể hiện sự giảm đi đáng kể về mặt thống kê của sự sống sót của týp huyết thanh *S. pneumoniae* NVT 16F đối với ba trong số bốn độ pha loãng được thử nghiệm của huyết thanh thỏ được gây miễn dịch bằng MAPS24 khi so với huyết thanh trước miễn dịch. Ngược lại, Bảng B của Hình 23 thể hiện rằng huyết thanh thỏ được gây miễn dịch bằng Prevnar 13 không dẫn đến sự giảm đáng kể của sự sống sót của vi khuẩn ở độ pha loãng bất kỳ.

Hình 24 thể hiện rằng týp huyết thanh *S. pneumoniae* NVT 15A đã được ủ với huyết thanh từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng MAPS24 thể hiện sự sống sót giảm, khi so với vi khuẩn đã được ủ với huyết thanh từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng Prevnar13. Bảng A của Hình 24 thể hiện sự giảm đi đáng kể về mặt thống kê của sự sống sót của týp huyết thanh *S. pneumoniae* NVT 15A đối với ba trong số bốn độ pha loãng được thử nghiệm của huyết thanh thỏ được gây miễn dịch bằng MAPS24 khi so với huyết thanh trước miễn dịch. Ngược lại, Bảng B của Hình 24 thể hiện rằng huyết thanh thỏ được gây miễn dịch bằng Prevnar 13 không dẫn đến sự giảm đáng kể của sự sống sót của vi khuẩn ở độ pha loãng bất kỳ.

Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo một số phương án, các kháng thể chức năng chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh không phải là vắc xin (NVT) của *S. pneumoniae* được tạo ra bởi sự gây miễn dịch MAPS24 có thể được định hướng đến thành phần protein CP1 của vắc xin, hoặc đến thành phần polysacarit của vắc xin với khả năng phản ứng chéo với chủng *S. pneumoniae* NVT, hoặc với dạng kết hợp của cả hai.

Ví dụ 10: Sự Ức Chế Của Sự Tiêu Diệt Thực Bào Opsonin Của Các Týp Huyết Thanh Thuộc Loại Không Phải Là Vắc Xin Của S. pneumoniae Với CP1

Các Ví dụ 8 và 9 chứng minh sự có mặt của các kháng thể chức năng bằng sự tiêu diệt thực bào opsonin của (các) týp huyết thanh loại không phải vắc xin (NVT) của *S. pneumoniae* bằng cách sử dụng các chế phẩm ví dụ của MAPS (*ví dụ như*, MAPS24). Để chứng minh độ đặc hiệu của các kháng thể chức năng chống lại các NVT của *S. pneumoniae,* biến thể ức chế của thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (iCOPA) đã cải biến được thiết lập. Trong thử nghiệm ví dụ này, sự có mặt của các kháng thể chức năng được thể hiện bằng sự tiêu diệt của týp huyết thanh *S. pneumoniae* NVT sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch; độ đặc hiệu của các kháng thể chức năng này được thử nghiệm bằng cách ủ trước huyết thanh miễn dịch với chất phản ứng ức chế đặc hiệu (*ví dụ như*, protein được tinh chế, *ví dụ như*, protein dung hợp CP1) mà ức chế hoặc cạnh tranh với sự liên kết của các kháng thể chức năng với kháng nguyên đích và ủ tiếp với týp huyết thanh *S. pneumoniae* NVT, để xác định liệu sự tiêu diệt có bị ức chế. Huyết thanh từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng MAPS24 được thử nghiệm ở các độ pha loãng khác nhau, ví dụ như, nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:54, trong sự so sánh với huyết thanh nguyên bản phù hợp được thu gom trước khi gây miễn dịch (huyết thanh trước miễn dịch). Sự tiêu diệt của chủng *S. pneumoniae* NVT 16F được đánh giá bằng cách sử dụng huyết thanh miễn dịch có và không có sự ủ trước với thành phần CP1 được tinh chế của MAPS24. Đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) được đánh số trên các đĩa aga máu. Hoạt tính tiêu diệt được biểu diễn dưới dạng phần trăm giảm đi của CFU sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch so với việc ủ bằng huyết thanh trước miễn dịch phù hợp, trong đó phần trăm giảm đi được xác định bằng [1 - (CFU/ml đối với huyết thanh miễn dịch / CFU/ml đối với huyết thanh trước miễn dịch)] * 100. Như được thể hiện trên Hình 25, sự có mặt của các kháng thể chức năng đối với *S. pneumoniae* NVT 16F trong huyết thanh miễn dịch, khi không có chất phản ứng ức chế đặc hiệu, được thể hiện bằng phần trăm hoạt tính tiêu diệt đối với huyết thanh miễn dịch so với huyết thanh trước miễn dịch. Sự ủ trước của huyết thanh miễn dịch với protein được tinh chế CP1, trong điều kiện làm thuận lợi cho sự liên kết cạnh tranh của các kháng thể chức năng với protein CP1, dẫn đến phần trăm hoạt tính tiêu diệt thấp hơn. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, kết quả này chỉ ra rằng các kháng thể chức năng chống lại týp huyết thanh thuộc loại không phải vắc xin (*ví dụ như*, týp huyết thanh 16F) của *S. pneumoniae* được tạo ra

bởi sự gây miễn dịch MAPS24 có thể được định hướng đến thành phần protein CP1 của vắc xin.

Ví dụ 11: Sự Tiêu Diệt Thực Bào Opsonin Của Týp Huyết Thanh Thuộc Loại Không Phải Là Vắc Xin Của S. pneumoniae: Các Polypeptit SP1500 Và SP0785

Ví dụ này chứng minh sự có mặt của các kháng thể chức năng chống lại NVT đại diện của *S. pneumoniae* trong huyết thanh được thu gom từ động vật được gây miễn dịch bằng các polypeptit SP1500 hoặc SP0785 (huyết thanh miễn dịch).

Phương pháp

Quy trình gây miễn dịch thỏ ví dụ được sử dụng trong Ví dụ này được mô tả trong Nghiên cứu 1 của Ví dụ 5. Các con thỏ Trắng New Zealand (n = 3) được gây miễn dịch i.m. riêng rẽ vào ngày 0, 14, và 28 với 100 µg của các polypeptit SP1500 hoặc SP0785, được bổ sung chất bổ trợ nhôm photphat. Huyết thanh được thu gom trước lần gây miễn dịch thứ nhất (P0) và hai tuần sau lần gây miễn dịch thứ ba (P3). Huyết thanh được thu gom từ 3 con thỏ ở mỗi thời điểm được kết hợp để tạo thành tập hợp và được lưu trữ ở nhiệt độ -80°C. Để chứng minh sự có mặt của các kháng thể chức năng chống lại *S. pneumoniae* NVT 16F, các polysacarit của chúng không được kết hợp trong chế phẩm bao gồm SP1500 hoặc SP0785, thử nghiệm thực bào opsonin tập trung (COPA) đã cải biến với bước ủ tuần tự được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 8. Trong thử nghiệm ví dụ này, sự có mặt của các kháng thể chức năng được thể hiện bằng sự tiêu diệt của *S. pneumoniae* NVT 16F sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch.

Kết quả Huyết thanh từ các con thỏ được gây miễn dịch bằng polypeptit SP1500 hoặc polypeptit SP0785 được thử nghiệm ở các độ pha loãng khác nhau, ví dụ như, nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:54, trong sự so sánh với huyết thanh nguyên bản phù hợp được thu gom trước khi gây miễn dịch (huyết thanh trước miễn dịch). Đơn vị tạo khuẩn lạc (CFU) được đánh số trên các đĩa aga máu. Hoạt tính tiêu diệt được biểu diễn dưới dạng phần trăm giảm đi của CFU sau khi ủ với huyết thanh miễn dịch so với việc ủ bằng huyết thanh trước miễn dịch phù hợp, trong đó phần trăm giảm đi được xác định bằng [1 - (CFU/ml đối với huyết thanh miễn dịch / CFU/ml đối với huyết thanh trước miễn dịch)] * 100.

Hình 26 thể hiện rằng việc ủ bằng huyết thanh miễn dịch từ các con thỏ riêng rẽ được gây miễn dịch bằng các polypeptit SP1500 và SP0785 dẫn đến hoạt tính tiêu diệt chống lại týp huyết thanh *S. pneumoniae* NVT 16F đối với ba trong số bốn độ pha loãng được thử nghiệm khi so với huyết thanh trước miễn dịch. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, kết quả này chỉ ra rằng các kháng thể chức năng chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh không phải là vắc xin (NVT) của *S. pneumoniae* có thể được tạo ra bằng cách gây miễn dịch bằng các polypeptit SP1500 hoặc SP0785.

Nghiên cứu tiền lâm sàng chứng minh rằng vắc xin MAPS đa giá như được mô tả trong bản mô tả này (*ví dụ như*, các vắc xin MAPS24, MAPS15 và MAPS9) gây miễn dịch ở mức độ cao trong mô hình động vật và gây ra đáp ứng đặc hiệu týp huyết thanh. MAPS24 mang lại các ưu điểm có ý nghĩa về mặt lâm sàng so với vắc xin PCV13 hiện nay ít nhất là bằng cách bổ sung độ bao phủ thêm đáng kể đối với các quần thể đích với 11 týp huyết thanh bổ sung. Ngoài ra, MAPS24 đã tạo ra các kháng thể chức năng chống lại một hoặc nhiều týp huyết thanh không phải là vắc xin. Ngoài ra, vắc xin MAPS24 làm đơn giản hóa phác đồ gây miễn dịch phế cầu khuẩn phức hợp hiện nay ở người già hoặc người có nguy cơ cao bằng cách tạo ra sự bảo vệ chống lại tất cả các týp huyết thanh được bao gồm trong liều lượng đơn lẻ thay vì hai liều lượng của hai vắc xin khác nhau được dùng theo phác đồ phức hợp.

Danh Mục Trình Tự

SEQ ID NO:1, protein rhizavidin, chiều dài đầy đủ [các axit amin 1-179]:

MIITSLYATFGTIADGRRTSGGKTMIRTNAVAALVFAVATSALAFDASNFKDFS
SIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRVNG
TFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTEIVTSWNLAYEGGSGPAIE
QGQDTFQYVPTTENKSLLKD

SEQ ID NO:2, protein rhizavidin đã được cắt cụt, biểu thị Rhavi [các axit amin 45-179]:

FDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNS
PYPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTEIVTSWNLA
YEGGSGPAIEQGQDTFQYVPTTENKSLLKD

SEQ ID NO:3, trình tự cầu nối [7 axit amin]:

GGGGSSS

SEQ ID NO:4, protein SP0785 thiếu trình tự tín hiệu và miền xuyên màng [các axit amin 33-399]:

Lưu ý: Một sự bắt cặp nhầm T394A với Các trình tự NCBI SP0785 ABJ54007.1 và YP816180

FRQPSQTALKDEPTHLVVAKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLD
EILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEA
ASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLS
KAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL
SEYNLANLSVGQEVSFTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNT
GSKYPYTIDVTGEVGDLKQGFSVNIEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIV
DEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEAT
N

SEQ ID NO:5, protein SP1500 thiếu trình tự tín hiệu [các axit amin 27-278]:

TSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGIT
VNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVT

KKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNE
ALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLETEAFAVGARKE
DTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ

SEQ ID NO:6, protein dung hợp CP1:

MFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQN
SPYP
LTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTEIVTSWNLAYE
GGSGP
AIEQGQDTFQYVPTTENKSLLKDGGGGSSSTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFV
PMGF
AQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGY
SATDE
RREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEA
NPEILK
NIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVF
TVGLE
TEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEG
QAAAF
RQPSQTALKDEPTHLVVAKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEI
LVSV
GDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAP
QLPAP
VGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATT
VLSTLE
GTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSF
TSKV
YPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLKQG
FSVN
IEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEI
TSGLT NGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

SEQ ID NO:7, gen SP0785 mã hóa cho protein SP0785 thiếu trình tự tín hiệu [các axit amin 33-399]:

TTTAGACAACCTTCTCAGACTGCTCTAAAAGATGAGCCTACTCATCTTGTT
GTTGCCAAGGAAGGAAGCGTGGCCTCCTCTGTTTTATTGTCAGGGACAGTA
ACAGCAAAAAATGAACAATATGTTTATTTTGATGCTAGTAAGGGTGATTTA
GATGAAATCCTTGTTTCTGTGGGCGATAAGGTCAGCGAAGGGCAGGCTTTA
GTCAAGTACAGTAGTTCAGAAGCGCAGGCGGCCTATGATTCAGCTAGTCG
AGCAGTAGCTAGGGCAGATCGTCATATCAATGAACTCAATCAAGCACGAA
ATGAAGCCGCTTCAGCTCCGGCTCCACAGTTACCAGCGCCAGTAGGAGGA
GAAGATGCAACGGTGCAAAGCCCAACTCCAGTGGCTGGAAATTCTGTTGC
TTCTATTGACGCTCAATTGGGTGATGCCCGTGATGCGCGTGCAGATGCTGC
GGCGCAATTAAGCAAGGCTCAAAGTCAATTGGATGCAACAACTGTTCTCA
GTACCCTAGAGGGAACTGTGGTCGAAGTCAATAGCAATGTTTCTAAATCTC
CAACAGGGGCGAGTCAAGTTATGGTTCATATTGTCAGCAATGAAAATTTAC
AAGTCAAGGGAGAATTGTCTGAGTACAATCTAGCCAACCTTTCTGTAGGTC
AAGAAGTAAGCTTTACTTCTAAAGTGTATCCTGATAAAAAATGGACTGGG
AAATTAAGCTATATTTCTGACTATCCTAAAAACAATGGTGAAGCAGCTAGT
CCAGCAGCCGGGAATAATACAGGTTCTAAATACCCTTATACTATTGATGTG
ACAGGCGAGGTTGGTGATTTGAAACAAGGTTTTTCTGTCAACATTGAGGTT
AAAAGCAAAACTAAGGCTATTCTTGTTCCTGTTAGCAGTCTAGTAATGGAT
GATAGTAAAAATTATGTCTGGATTGTGGATGAACAACAAAAGGCTAAAAA
AGTTGAGGTTTCATTGGGAAATGCTGACGCAGAAAATCAAGAAATCACTT
CTGGTTTAACGAACGGTGCTAAGGTCATCAGTAATCCAACATCTTCCTTGG
AAGAAGGAAAAGAGGTGAAGGCTGATGAAGCAACTAAT

SEQ ID NO:8, gen SP1500 mã hóa cho protein SP1500 thiếu trình tự tín hiệu [các axit amin 27-278]:

ACTAGTGGAGATAATTGGTCAAAGTACCAGTCTAACAAGTCTATTACTATT
GGATTTGATAGTACTTTTGTTCCAATGGGATTTGCTCAGAAAGATGGTTCTT
ATGCAGGATTTGATATTGATTTAGCTACAGCTGTTTTTGAAAAATACGGAA
TCACGGTAAATTGGCAACCGATTGATTGGGATTTGAAAGAAGCTGAATTG
ACAAAAGGAACGATTGATCTGATTTGGAATGGCTATTCCGCTACAGACGA
ACGCCGTGAAAAGGTGGCTTTCAGTAACTCATATATGAAGAATGAGCAGG
TATTGGTTACGAAGAAATCATCTGGTATCACGACTGCAAAGGATATGACTG
GAAAGACATTAGGAGCTCAAGCTGGTTCATCTGGTTATGCGGACTTTGAAG

CAAATCCAGAAATTTTGAAGAATATTGTCGCTAATAAGGAAGCGAATCAA
TACCAAACCTTTAATGAAGCCTTGATTGATTTGAAAAACGATCGAATTGAT
GGTCTATTGATTGACCGTGTCTATGCAAACTATTATTTAGAAGCAGAAGGT
GTTTTAAACGATTATAATGTCTTTACAGTTGGACTAGAAACAGAAGCTTTT
GCGGTTGGAGCCCGTAAGGAAGATACAAACTTGGTTAAGAAGATAAATGA
AGCTTTTTCTAGTCTTTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAATCAGCCAAAA
ATGGTTTGGAGAAGATGTAGCAACCAAAGAAGTAAAAGAAGGACAG

SEQ ID NO:9, trình tự được tối ưu hóa bộ ba mã hóa mã hóa cho protein dung hợp CP1 [axit nucleic]:

ATGTTCGACGCATCCAACTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGC
TCTAGCTGGCAGAATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGC
TTTGGTAACGTCAGCGGTCAATATGTTAATCGTGCACAGGGTACGGGTTGT
CAGAATTCTCCGTACCCGCTGACCGGTCGTGTTAACGGCACGTTCATCGCT
TTCAGCGTCGGTTGGAACAATTCTACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGT
TGGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCAATAACACCGAAATCGTCACGTC
CTGGAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGTCCGGCTATTGAACAGGGCC
AGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACCGAGAATAAGTCCCTTCTGAAAG
ACGGCGGTGGCGGTTCGAGCTCGACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATAC
CAGAGCAACAAGAGCATCACGATCGGCTTCGACAGCACTTTTGTGCCGAT
GGGTTTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTACGCGGGTTTCGATATTGACCTGGC
GACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCATTACGGTTAATTGGCAGCCGATTGA
TTGGGACCTGAAAGAGGCCGAACTCACCAAAGGCACCATCGACCTGATCT
GGAATGGTTACTCCGCAACCGATGAGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGC
AACAGCTATATGAAGAATGAACAAGTGTTGGTAACCAAGAAATCTAGCGG
CATTACGACCGCGAAAGACATGACCGGTAAGACGCTGGGTGCGCAGGCCG
GTAGCTCTGGCTATGCGGATTTCGAGGCGAATCCTGAGATTCTGAAAAACA
TCGTTGCGAATAAAGAGGCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAGCACTG
ATCGACCTGAAAAACGATCGCATTGACGGTCTGCTGATCGATCGTGTGTAC
GCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTATAATGTTTTT
ACCGTGGGTCTGGAGACTGAGGCATTCGCGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGA
TACCAACCTGGTTAAAAAGATTAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGGA
CGGCAAGTTCCAAGAAATTAGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGATGTTGCGA

CGAAAGAGGTTAAAGAGGGCCAAGCGGCCGCATTTCGCCAACCGAGCCAG
ACTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCATCTGGTTGTTGCGAAAGAGGGCAG
CGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTTACTGCCAAAAACGAAC
AATACGTGTACTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATTCTGGTGA
GCGTGGGTGACAAAGTTAGCGAAGGCCAGGCACTGGTGAAGTATTCATCC
TCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCCGCGCAGTGGCGCGTGC
CGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAGCG
CGCCAGCACCGCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTG
CAGAGCCCGACCCCGGTTGCGGGTAATTCGGTCGCCAGCATCGATGCGCA
GCTGGGTGACGCGCGTGATGCCCGTGCGGATGCGGCTGCTCAACTGAGCA
AGGCTCAGAGCCAACTGGACGCGACGACGGTGCTGAGCACCTTGGAGGGT
ACCGTTGTCGAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCAACGGGTGCGAG
CCAGGTTATGGTCCACATTGTGAGCAATGAAAACTTACAGGTCAAGGGTG
AGCTGAGCGAGTATAACCTGGCGAATCTGAGCGTTGGTCAAGAGGTCAGC
TTTACCAGCAAGGTCTACCCGGATAAGAAATGGACCGGCAAGTTGAGCTA
CATCAGCGACTACCCGAAGAACAATGGCGAGGCAGCCTCCCCGGCAGCCG
GCAACAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAG
GTCGGCGACCTGAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAA
GACCAAGGCAATTTTGGTTCCGGTTAGCTCCCTGGTGATGGACGATAGCAA
GAATTATGTGTGGATTGTCGACGAGCAACAGAAAGCGAAAAAAGTTGAAG
TGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGTCTGGTCTG
ACCAACGGTGCGAAAGTTATTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGG
TAAAGAGGTCAAAGCCGACGAAGCTACGAAC

SEQ ID NO:10, protein SP0785, chiều dài đầy đủ [các axit amin 1-399], chủng TIGR4:

MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLVV
AKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQAL
VKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGG
EDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVL
STLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSV
GQEVSFTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTI
DVTGEVGDLKQGFSVNIEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQK

AKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

SEQ ID NO:11, gen SP0785 mã hóa cho protein SP0785, chiều dài đầy đủ [các axit amin 1-399], chủng TIGR4:

ATGAAGAAAAAGAATGGTAAAGCTAAAAAGTGGCAACTGTATGCAGCAAT

CGGTGCTGCGAGTGTAGTTGTATTGGGTGCTGGGGGGATTTTACTCTTTA

GACAACCTTCTCAGACTGCTCTAAAAGATGAGCCTACTCATCTTGTTGTT

GCCAAGGAAGGAAGCGTGGCCTCCTCTGTTTTATTGTCAGGGACAGTAAC

AGCAAAAAATGAACAATATGTTTATTTTGATGCTAGTAAGGGTGATTTAG

ATGAAATCCTTGTTTCTGTGGGCGATAAGGTCAGCGAAGGGCAGGCTTTA

GTCAAGTACAGTAGTTCAGAAGCGCAGGCGGCCTATGATTCAGCTAGTCG

AGCAGTAGCTAGGGCAGATCGTCATATCAATGAACTCAATCAAGCACGAA

ATGAAGCCGCTTCAGCTCCGGCTCCACAGTTACCAGCGCCAGTAGGAGGA

GAAGATGCAACGGTGCAAAGCCCAACTCCAGTGGCTGGAAATTCTGTTGC

TTCTATTGACGCTCAATTGGGTGATGCCCGTGATGCGCGTGCAGATGCTG

CGGCGCAATTAAGCAAGGCTCAAAGTCAATTGGATGCAACAACTGTTCTC

AGTACCCTAGAGGGAACTGTGGTCGAAGTCAATAGCAATGTTTCTAAATC

TCCAACAGGGGCGAGTCAAGTTATGGTTCATATTGTCAGCAATGAAAATT

TACAAGTCAAGGGAGAATTGTCTGAGTACAATCTAGCCAACCTTTCTGTA

GGTCAAGAAGTAAGCTTTACTTCTAAAGTGTATCCTGATAAAAAATGGAC

TGGGAAATTAAGCTATATTTCTGACTATCCTAAAAACAATGGTGAAGCAG

CTAGTCCAGCAGCCGGGAATAATACAGGTTCTAAATACCCTTATACTATT

GATGTGACAGGCGAGGTTGGTGATTTGAAACAAGGTTTTTCTGTCAACAT

TGAGGTTAAAAGCAAAACTAAGGCTATTCTTGTTCCTGTTAGCAGTCTAG

TAATGGATGATAGTAAAAATTATGTCTGGATTGTGGATGAACAACAAAAG

GCTAAAAAAGTTGAGGTTTCATTGGGAAATGCTGACGCAGAAAATCAAGA

AATCACTTCTGGTTTAACGAACGGTGCTAAGGTCATCAGTAATCCAACAT

CTTCCTTGGAAGAAGGAAAAGAGGTGAAGGCTGATGAAGCAACTAAT

SEQ ID NO:12, protein SP1500, chiều dài đầy đủ [các axit amin 1-278], chủng TIGR4:

MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFV

PMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTID

LIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGA
QAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLID
RVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLETEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSS
LYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ

SEQ ID NO:13, gen SP1500 mã hóa cho protein SP1500, chiều dài đầy đủ [các axit amin 1-278], chủng TIGR4:

ATGAAAAAATGGATGCTTGTATTAGTCAGTCTGATGACTGCTTTGTTCTT
AGTAGCTTGTGGGAAAAATTCTAGCGAAACTAGTGGAGATAATTGGTCAA
AGTACCAGTCTAACAAGTCTATTACTATTGGATTTGATAGTACTTTTGTT
CCAATGGGATTTGCTCAGAAAGATGGTTCTTATGCAGGATTTGATATTGA
TTTAGCTACAGCTGTTTTTGAAAAATACGGAATCACGGTAAATTGGCAAC
CGATTGATTGGGATTTGAAAGAAGCTGAATTGACAAAAGGAACGATTGAT
CTGATTTGGAATGGCTATTCCGCTACAGACGAACGCCGTGAAAAGGTGGC
TTTCAGTAACTCATATATGAAGAATGAGCAGGTATTGGTTACGAAGAAAT
CATCTGGTATCACGACTGCAAAGGATATGACTGGAAAGACATTAGGAGCT
CAAGCTGGTTCATCTGGTTATGCGGACTTTGAAGCAAATCCAGAAATTTT
GAAGAATATTGTCGCTAATAAGGAAGCGAATCAATACCAAACCTTTAATG
AAGCCTTGATTGATTTGAAAAACGATCGAATTGATGGTCTATTGATTGAC
CGTGTCTATGCAAACTATTATTTAGAAGCAGAAGGTGTTTTAAACGATTA
TAATGTCTTTACAGTTGGACTAGAAACAGAAGCTTTTGCGGTTGGAGCCC
GTAAGGAAGATACAAACTTGGTTAAGAAGATAAATGAAGCTTTTTCTAGT
CTTTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAATCAGCCAAAAATGGTTTGGAGA
AGATGTAGCAACCAAAGAAGTAAAAGAAGGACAG

Tài liệu tham khảo

Anttila M, Eskola J, Ahman H, Käyhty H. Avidity of IgG for *Streptococcus pneumoniae* type 6B and 23F polysaccharides in infants primed with pneumococcal conjugates and boosted with polysaccharide or conjugate vaccines. J Infect Dis. 1998 Jun;177(6):1614-21.

Buller HR, Halperin J, Hankey GJ, Pillion G, Prins MH, Raskob GE. Comparison of idrabiotaparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: the Borsealis-Atrial Fibrillation study. J Throb Haemost. 2014;12:824-30.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2000;49:1-55.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010;59:1-24.

Chase (1967). Perinatal and infant mortality in the United States and six West European countries. Am J Public Health Nations Health. 1967 Oct;57(10):1735-48.

Concepcion NF, Frasch CE. Pneumococcal type 22f polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. Clin Diagn Lab Immunol. 2001 Mar;8(2):266-72.

Douce và đồng tác giả Mutants of *Escherichia coli* heat-labile toxin lacking ADP-ribosyltransferase activity act as non-toxic, mucosal adjuvants. PNAS Vol. 92, pp. 1644-1648, February 1995.

Douce và đồng tác giả Genetically detoxified mutants of heat-labile toxin from *Escherichia coli* are able to act as oral adjuvants" Infect Immun. 1999 Sep;67(9):4400-6)

Evans JT và đồng tác giả Enhancement of antigen-specific immunity via the TLR-4 ligands MPL adjuvant and Ribi.529. Expert Rev Vaccines 2003 Apr;2(2):219-29.

Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C và đồng tác giả Pneumococcal Capsules and their types: past, present, and future. Clin Microbiol Rev 2015 Jul;28(3):871-899.

Giuliani MM và đồng tác giả Mucosal adjuvanticity and immunogenicity of LTR72, a novel mutant of Escherichia coli heat-labile enterotoxin with partial knockout of ADP-ribosyltransferase activity. J Exp Med. 1998 Apr 6;187(7):1123-32.

Gruber MF, Pratt D, Haase M. Licensing of pneumococcal conjugate vaccines for children and adults: Regulatory perspective from the European Medicines Agency and the U.S. Food and Drug Administration. In: Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH, eds. Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine. Washington, DC: ASM Press; 2008;183-96.

Helppolainen SH, Nurminen KP, Määttä JA, Halling KK, Slotte JP, Huhtala T, và đồng tác giả Rhizavidin from Rhizobium etli: the first natural dimer in the avidin protein family. Biochem J. 2007;405:397- 405.

Holliger P, Prospero T, Winter G. "Diabodies": small bivalent and bispecific antibody fragments. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jul 15;90(14):6444-8.

Ishizaka ST và đồng tác giả "E6020: a synthetic Toll-like receptor 4 agonist as a vaccine adjuvant." Expert Rev. Vaccines. 2007 Oct; 6(5):773-84.

Kaufmann F, Lund E, Eddy B. Proposal for a change in the nomenclature of *Diplococcus pneumoniae* and a comparison of the Danish and American type designations. Intl Bulletin of Bacterial Nomenclature and Taxonomy 1960 Jan; 10(1):31-40.

Kim KH, Yu J, Nahm MH. Efficiency of a pneumococcal opsonophagocytic killing assay improved by multiplexing and by coloring colonies. Clin Diagn Lab Immunol. 2003 Jul; 10(4):616-21.

Lazzeri E, Pauwels EK, Erba PA, Volterrani D, Manca M, Bodei L, và đồng tác giả Clinical feasibility of two- step streptavidin/111In-biotin scintigraphy in patients with suspected vertebral osteomyelitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31:1505-11.

Kojima K, Ishizaka A, Oshika E, Taguchi Y, Tomizawa K, và đồng tác giả Quantitation of IgG subclass antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides by ELISA, using Pneumovax-specific antibodies as a reference. Tohoku J Exp Med. 1990 Jul;161(3):209-15.

Koskela M, Leinonen M. Comparison of ELISA and RIA for measurement of pneumococcal antibodies before and after vaccination with 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine. J Clin Pathol. 1981 Jan;34(1):93-8.

Martin, EW, Ed. Remington's Pharmaceutical Sciences. 15th ed. Easton, PA: Mack Publishing Company, 1975.

Martinez JE, Romero-Steiner S, Pilishvili T, Barnard S, Schinsky J, và đồng tác giả A flow cytometric opsonophagocytic assay for measurement of functional antibodies elicited after vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Clin Diagn Lab Immunol. 1999 Jul;6(4):581-6.

Meyers and Miller. CABIOS, 1989, 4:11-17.

Munro CS, Stanley PJ, Cole PJ. Assessment of biological activity of immunoglobulin preparations by using opsonized micro-organisms to stimulate neutrophil chemiluminescence. Clin Exp Immunol. 1985 Jul;61(1):183-8.

Ojo-Amaize EA, Church JA, Barka NE, Agopian MS, Peter JB. A rapid and sensitive chemiluminescence assay for evaluation of functional opsonic activity of *Haemophilus influenzae* type b-specific antibodies. Clin Diagn Lab Immunol. 1995 May;2(3):286-90

Paty I, Trellu M, Destors JM, Cortez P, Boelle E, Sanderink G. Reversibility of the anti-FXa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparinux) by intravenous avidin infusion. J Thromb Haemost. 2010;8:722-9.

PNEUMOVAX® 23 (prescribing information). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.; May 2015.

PREVNAR 13® (prescribing information). New York, NY: Pfizer; August 2017.

Poljak RJ. Production and structure of diabodies. Structure. 1994 Dec 15;2(12):1121-3.

Powell MF and Newman MJ, Eds. Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach. New York, NY: Plenum Press, 1995.

Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Doern GV. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13 valent conjugate vaccine in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:6484-9.

Romero-Steiner S, Libutti D, Pais LB, Dykes J, Anderson P, và đồng tác giả Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells. Clin Diagn Lab Immunol. 1997 Jul;4(4):415-22.

Romero-Steiner S, Holder PF, Gomez de Leon P, Spear W, Hennessy TW, và đồng tác giả Avidity determinations for *Haemophilus influenzae* Type b anti-polyribosylribitol phosphate antibodies. Clin Diagn Lab Immunol. 2005 Sep;12(9):1029-35.

Saeland E, Vidarsson G, Jonsdottir I. Pneumococcal pneumonia and bacteremia model in mice for the analysis of protective antibodies. Microb Pathog. 2000 Aug;29(2):81-91.

Singh và đồng tác giả Curr. HIV Res. 1:309-20, 2003.

Stack AM, Malley R, Thompson CM, Kobzik L, Siber GR, và đồng tác giả Minimum protective serum concentrations of pneumococcal anti-capsular antibodies in infant rats. J Infect Dis. 1998 Apr;177(4):986-90.

Williams và đồng tác giả, Innate imprinting by the modified heat-labile toxin of *Escherichia coli* (LTK63) provides generic protection against lung infectious disease. The Journal of Immunology, 2004 173:7435-7443.

Wu W, Huang J, Duan B, Traficante DC, Hong H, và đồng tác giả T_H17-stimulating protein vaccines confer protection against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Sep 1;186(5):420-7.

Zhang F, Lu YJ, Malley R. Multiple antigen-presenting system (MAPS) to induce comprehensive B- and T-cell immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:13564-9.

Dạng tương đương

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra hoặc có thể biết chắc chắn bằng cách sử dụng không gì khác hơn là thí nghiệm thông thường, nhiều dạng tương đương đối với phương án cụ thể của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này. Phạm vi của sáng chế không được dự định là bị giới hạn ở phần mô tả nêu trên, mà được xác định trong các yêu cầu bảo hộ sau đây:

Tham khảo chéo đến các đơn liên quan

Đơn này yêu cầu hưởng quyền lợi của Đơn Tạm Thời Mỹ Số 62/730,471 nộp ngày 12 tháng 9 năm 2018, nội dung của nó được kết hợp ở đây nhằm mục đích tham khảo đến toàn bộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Vắc xin đa giá bao gồm mười lăm hoặc hơn mười lăm loại phức hợp gây miễn dịch, trong đó mỗi loại phức hợp gây miễn dịch bao gồm:

(a)kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* khác biệt; và

(b)protein dung hợp bao gồm:

(i) gốc liên kết biotin; và

(ii)ít nhất một kháng nguyên polypeptit bao gồm:

kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm polypeptit SP1500 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và

kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm polypeptit SP0785 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó;

trong đó protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin ít nhất là 90% tương đồng với SEQ ID NO:6; và

trong đó trong mỗi loại phức hợp gây miễn dịch, kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của protein dung hợp.

2. Vắc xin theo điểm 1, trong đó týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* đối với mỗi loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, và 48.

3. Vắc xin theo điểm 1, trong đó týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* đối với mỗi loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F.

4. Vắc xin theo điểm 1, trong đó kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% tương đồng với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

5. Vắc xin theo điểm 1, trong đó kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% tương đồng với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó.

6. Vắc xin theo điểm 1, trong đó protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% tương đồng với SEQ ID NO:6.

7. Vắc xin theo điểm 1, trong đó gốc liên kết biotin là polypeptit bao gồm trình tự axit amin ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% tương đồng với SEQ ID NO:2 hoặc mảnh liên kết biotin của nó.

8. Vắc xin theo điểm 1, trong đó protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6.

9. Vắc xin theo điểm 2, bao gồm hai mươi tư hoặc hơn hai mươi tư loại phức hợp gây miễn dịch.

10. Vắc xin theo điểm 9, bao gồm:

phức hợp gây miễn dịch thứ nhất bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 1, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ hai bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 2, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ ba bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 3, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ tư bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 4, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ năm bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 5, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ sáu bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 6A, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ bảy bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 6B, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ tám bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 7F, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ chín bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 8, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ mười bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 9N, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ mười một bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 9V, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ mười hai bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 10A, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ mười ba bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 11A, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ mười bốn bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 12F, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ mười lăm bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 14, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ mười sáu bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 15B, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ mười bảy bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 17F, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ mười tám bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 18C, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ mười chín bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 19A, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ hai mươi bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa, bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 19F, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ hai mươi mốt bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 20B, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ hai mươi hai bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 22F, và (b) protein dung hợp;

phức hợp gây miễn dịch thứ hai mươi ba bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 23F và (b) protein dung hợp; và

phức hợp gây miễn dịch thứ hai mươi tư bao gồm (a) kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* 33F, và (b) protein dung hợp;

trong đó mỗi protein dung hợp bao gồm:

(i) gốc liên kết biotin;

(ii) ít nhất một kháng nguyên polypeptit bao gồm: kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm trình tự axit amin ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% tương đồng với SEQ ID NO:5 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm trình tự axit amin ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc ít nhất là 99,5% tương đồng với SEQ ID NO:4 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó;

và trong đó trong mỗi phức hợp gây miễn dịch, kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của protein dung hợp.

11. Dược phẩm bao gồm vắc xin theo điểm 1, và chất mang dược dụng.

12. Dược phẩm theo điểm 11, còn bao gồm một hoặc nhiều chất bổ trợ.

13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó một hoặc nhiều chất bổ trợ là hoặc bao gồm yếu tố đồng kích thích.

14. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó một hoặc nhiều chất bổ trợ được chọn từ nhóm bao gồm nhôm phosphat, nhôm hydroxit, và nhôm hydroxit đã được phosphat hóa.

15. Phương pháp tạo vắc xin đa giá, bao gồm trộn mười lăm hoặc hơn mười lăm loại phức hợp gây miễn dịch trong chế phẩm đơn lẻ, trong đó mỗi loại phức hợp gây miễn dịch bao gồm:

(a)kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa bao gồm biotin và kháng nguyên polysacarit từ týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* khác biệt; và

(b)protein dung hợp bao gồm:

(i) gốc liên kết biotin; và

(ii)ít nhất một kháng nguyên polypeptit bao gồm:

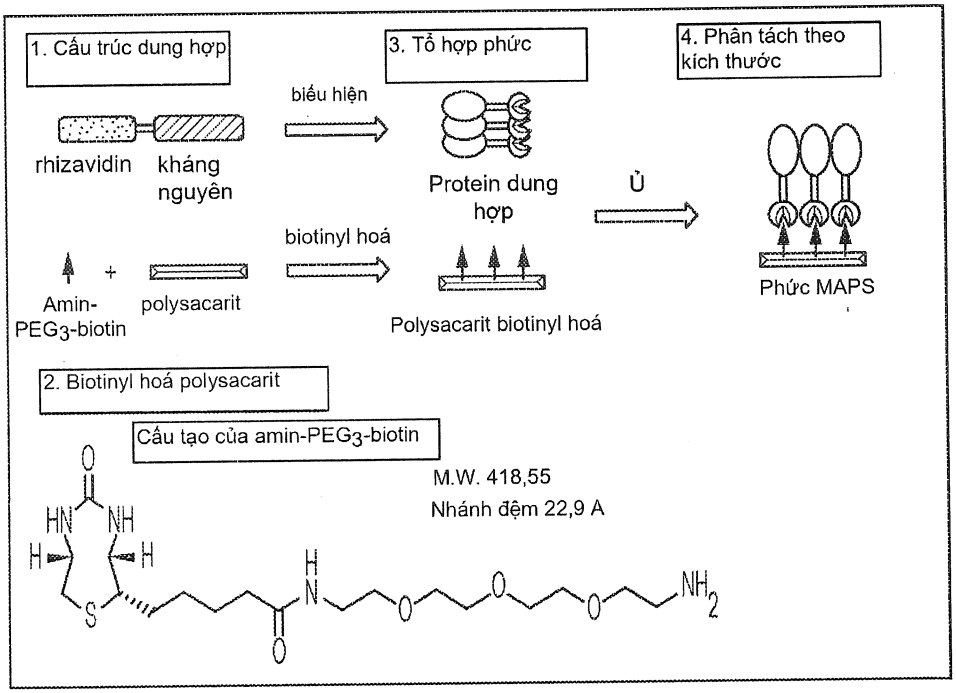
kháng nguyên polypeptit thứ nhất bao gồm polypeptit SP1500 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó; và

kháng nguyên polypeptit thứ hai bao gồm polypeptit SP0785 hoặc mảnh có tính kháng nguyên của nó;

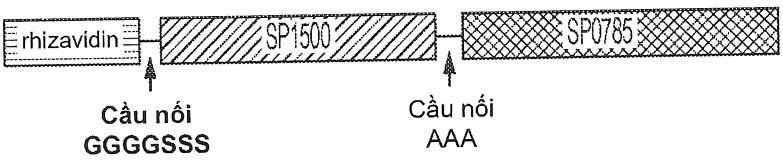
trong đó protein dung hợp bao gồm trình tự axit amin ít nhất là 90% tương đồng với SEQ ID NO:6; và

trong đó trong mỗi loại phức hợp gây miễn dịch, kháng nguyên polysacarit đã được biotinyl hóa được kết hợp không cộng hóa trị với gốc liên kết biotin của protein dung hợp.

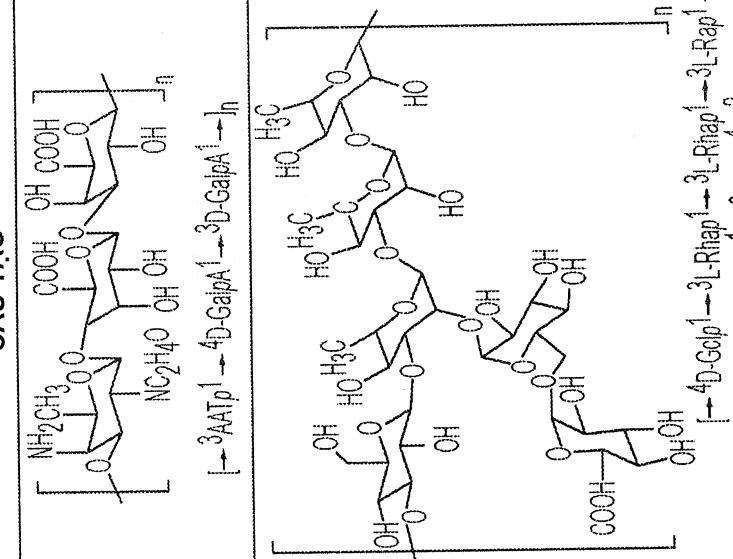
16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó týp huyết thanh *Streptococcus pneumoniae* đối với mỗi loại phức hợp gây miễn dịch được chọn từ 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, và 33F.


1. Cấu trúc dung hợp
rhizavidin
kháng nguyên
3. Tổ hợp phức
biểu hiện
Protein dung hợp
Ủ
4. Phân tách theo kích thước
Phức MAPS
biotinyl hoá
Amin-PEG3-biotin
polysacarit
Polysacarit biotinyl hoá
2. Biotinyl hoá polysacarit
Cấu tạo của amin-PEG3-biotin
M.W. 418,55
Nhánh đệm 22,9 A

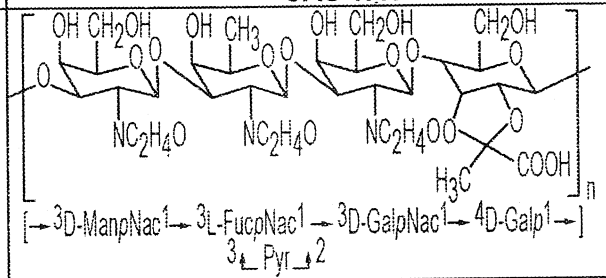
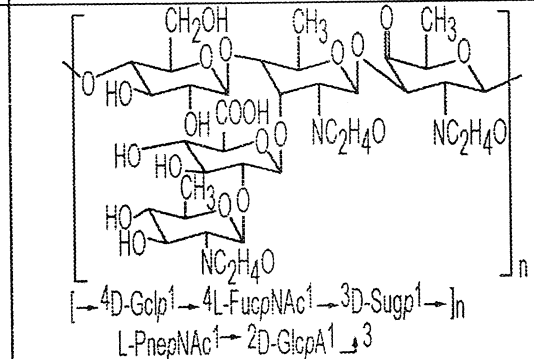
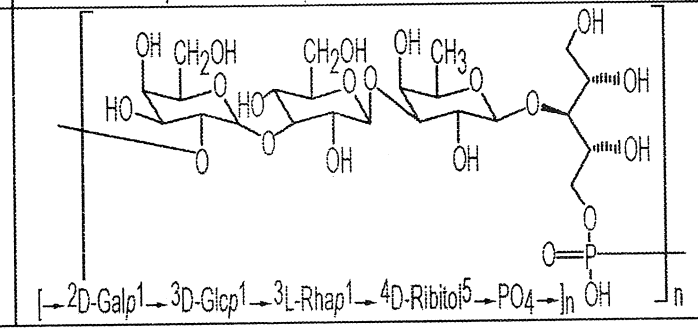
HÌNH 1



HÌNH 2

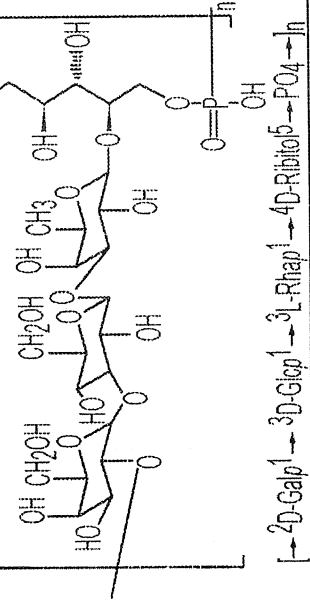
LOẠI	CẤU TẠO	THÔNG TIN BỔ SUNG
1		MW: 625,147 Monosacarit: 1 AAT, 2 D-GalA AAT: 2-axetamido-4-amino-2,4,6-trideoxy- D-galactopyranoza Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1 O-Axetat: 1
2		MW: 960,811 Monosacarit: 2 D-Glc, 3 L-Rha, 1 D-GlcA Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: -1
3		MW: 360,067 Monosacarit: 1 D-Glc, 1 D-GlcA Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1

HÌNH 3

LOẠI	CẤU TẠO	THÔNG TIN BỔ SUNG
4		MW: 847,283 Monosacarit: 1 D-Gal, 1 D-GalNac, 1 D-ManNac, 1 L-FucNac Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1 Pyruvat: 1
5		MW: 919,305 Monosacarit: 1 D-Glc, 1 L-FucNac, 1 D-GlcA, 1 D-Sug, 1 L-PneNAc D-Sug: 2-axetamido-2,6,-dideoxy-D-xylohexos-4-uloza L-PneNac: 2-axetamido-2,6,-dideoxy-L-taloza (pneumosamin) Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: -1
6A		MW: 706,170 Monosacarit: 1 D-Glc, 1 D-Gal, 1 L-Rha, 1 Ribitol Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1 Photpho: 1 ở khung polysacarit

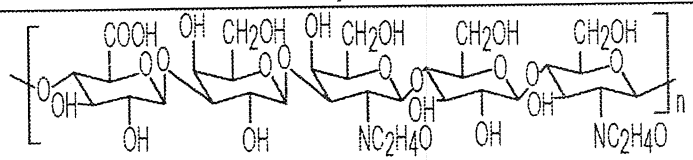
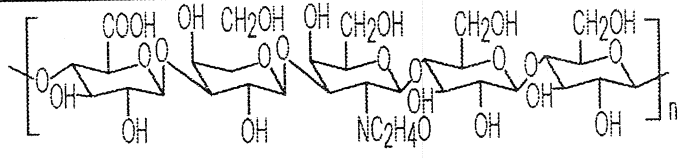
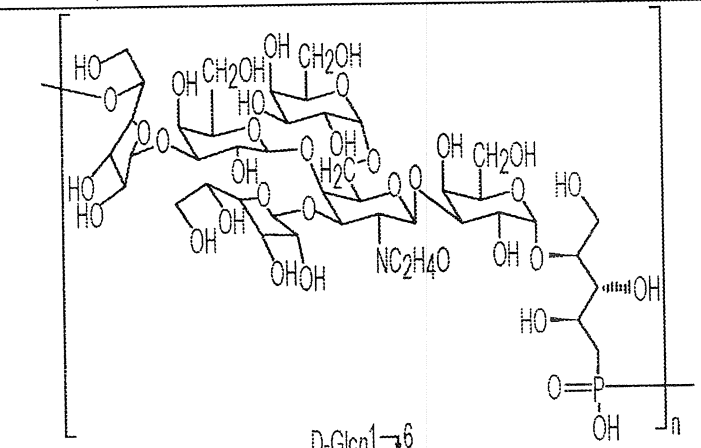
HÌNH 3

tiếp

LOẠI	CẤU TẠO	THÔNG TIN BỔ SUNG
6B		MW: 706,170 Monosacarit: 1 D-Glc, 1 D-Gal, 1 L-Rha, 1 Ribitol Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1 Photpho: 1 ở khung polysacarit
7F		Monosacarit: 1 D-Glc, 2 D-Gal, 2 L-Rha, 1 D-GlcNac, 1 D-GalNac Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: 0 O-Axetat: 1 MW: 1.226,444
8		MW: 684,528 Monosacarit: 2 D-Glc, 1 D-Gal, 1 D-GlcA Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1

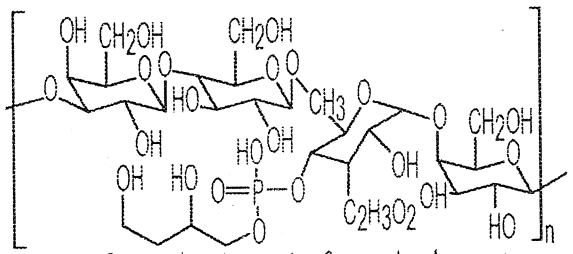
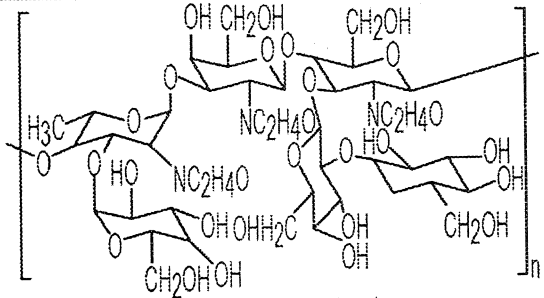
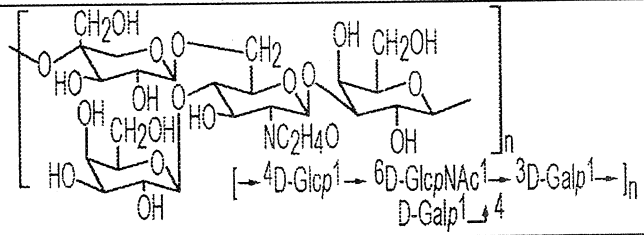
HÌNH 3

tiếp

LOẠI	CẤU TẠO	THÔNG TIN BỔ SUNG
9N	 [→4D-GlcpA1→3D-G-alp1→3D-ManpNAc1→4D-Glcp1→4D-GlcpNAc1→]n	MW: 928,772 Monosacarit: 1 D-Glc, 1 D-Gal, 1D-GlcNac, 1 D-ManNac, 1 D-GlcA Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1
9V	 [→4D-GlcpA1→3D-Galp1→3D-ManpNAc1→4D-Glcp1→4D-Glcp1]n→	MW: 971,794 Monosacarit: 2 D-Glc, 1 D-Gal, 1 D-ManNac, 1 D-GlcA Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1 O-Axetat: 2
10A	 D-Glcp1→6 [→5D-Galf1→3D-Galp1→4D-GalpNAc1→3D-Galp1→2D-Ribitol5→PO4→]n D-Galf1→3	MW: 1.249,989 Monosacarit: 5 D-Gal, 1 D-GalNac, 1 Ribitol Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: -1 Photpho: 1 ở khung polysacarit

HÌNH 3

tiếp

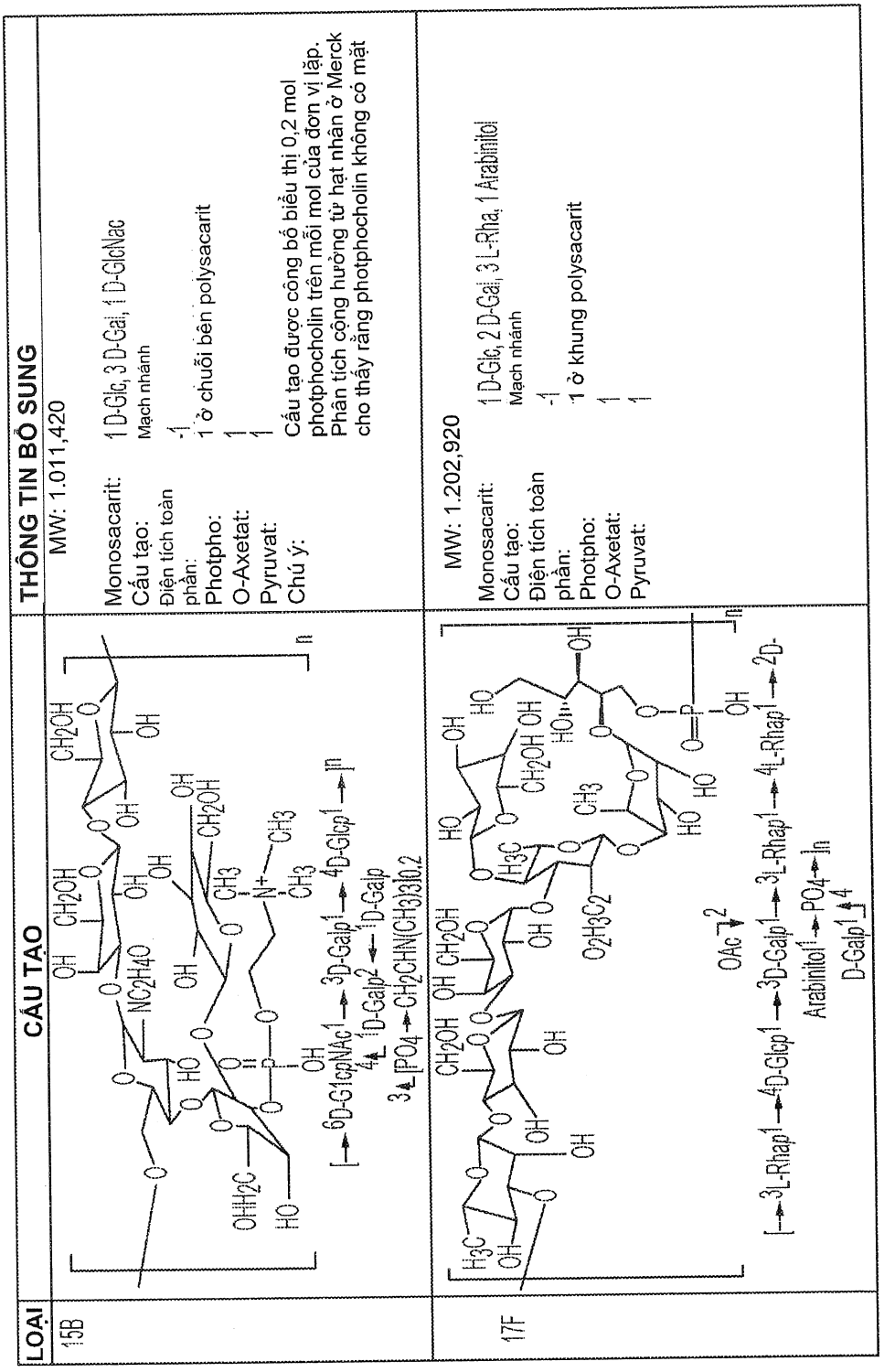
LOẠI	CẤU TẠO	THÔNG TIN BỔ SUNG
11A	 [→3D-Galp1→ 4D-Glcp1→ 6D-Glcp1→ 4D-Galp1→]n Glycerol1→PO4→4	MW: 933,900 Monosacarit: 2 D-Glc, 2 D-Gal, 1 Glyxerol Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1 Photpho: 1 ở chuỗi bên polysacarit O-Axetat: 1
12F	 [→4L-FucpNAc1→ 3D-GalpNAc1→ 4D-ManpNAcA1→] D-Galp1→3 D-Glcp1→ 2D-Glcp1→3	Monosacarit: 2 D-Glc, 1 D-Gal, 1 D-GalNac, 1 L- FucNac, 1D-ManNacA Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: -1 MW: 1.116,02
14	 [→4D-Glcp1→ 6D-GlcpNAc1→ 3D-Galp1→]n D-Galp1→4	Monosacarit: 1 D-Glc, 2 D-Gal, 1 D-GlcNac Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: 0 MW: 689,238

HÌNH 3

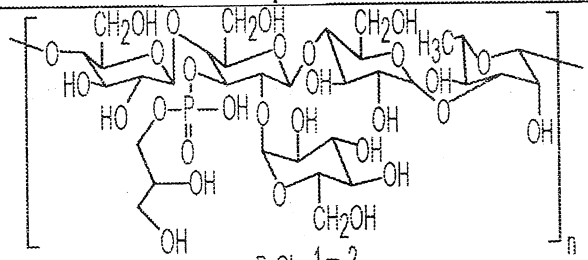
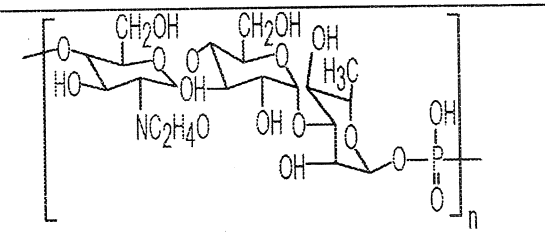
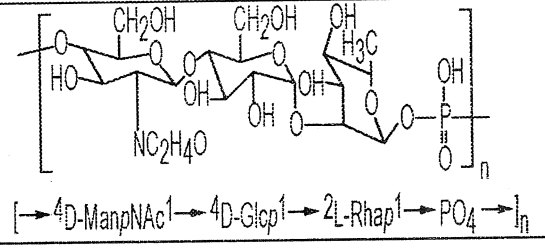
tiếp

48981

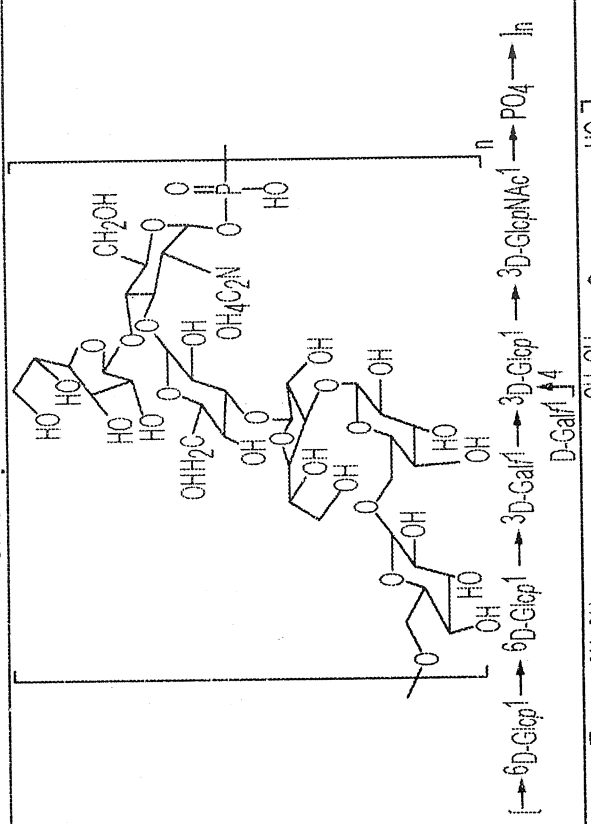
HÌNH 3 tiếp


LOẠI
CẤU TẠO
THÔNG TIN BỔ SUNG
15B
MW: 1.011,420
Monosacarit: 1 D-Glc, 3 D-Gal, 1 D-GlcNac
Cấu tạo: Mạch nhánh
Điện tích toàn phần: -1
Photpho: 1 ở chuỗi bên polysacarit
O-Axetat: 1
Pyruvat: 1
Chú ý: Cấu tạo được công bố biểu thị 0,2 mol photphocholin trên mỗi mol của đơn vị lặp. Phân tích cộng hưởng từ hạt nhân ở Merck cho thấy rằng photphocholin không có mặt
17F
MW: 1.202,920
Monosacarit: 1 D-Glc, 2 D-Gal, 3 L-Rha, 1 Arabinitol
Cấu tạo: Mạch nhánh
Điện tích toàn phần: -1
Photpho: 1 ở khung polysacarit
O-Axetat: 1
Pyruvat: 1

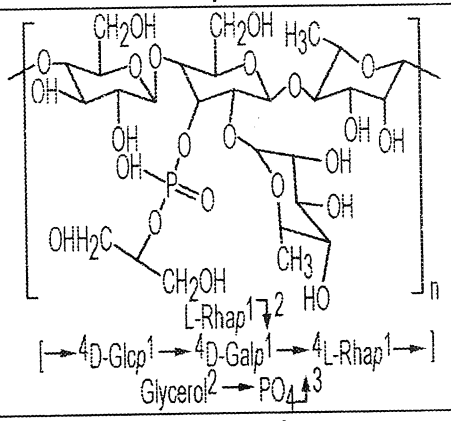
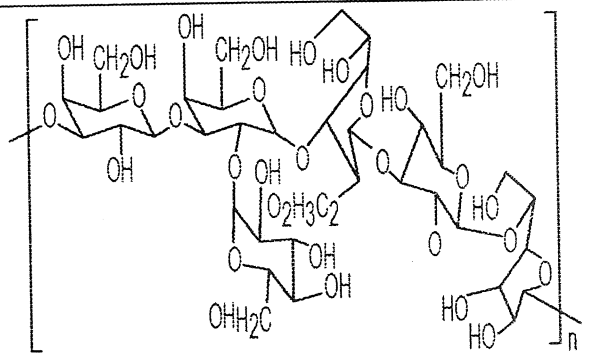
HÌNH 3 tiếp

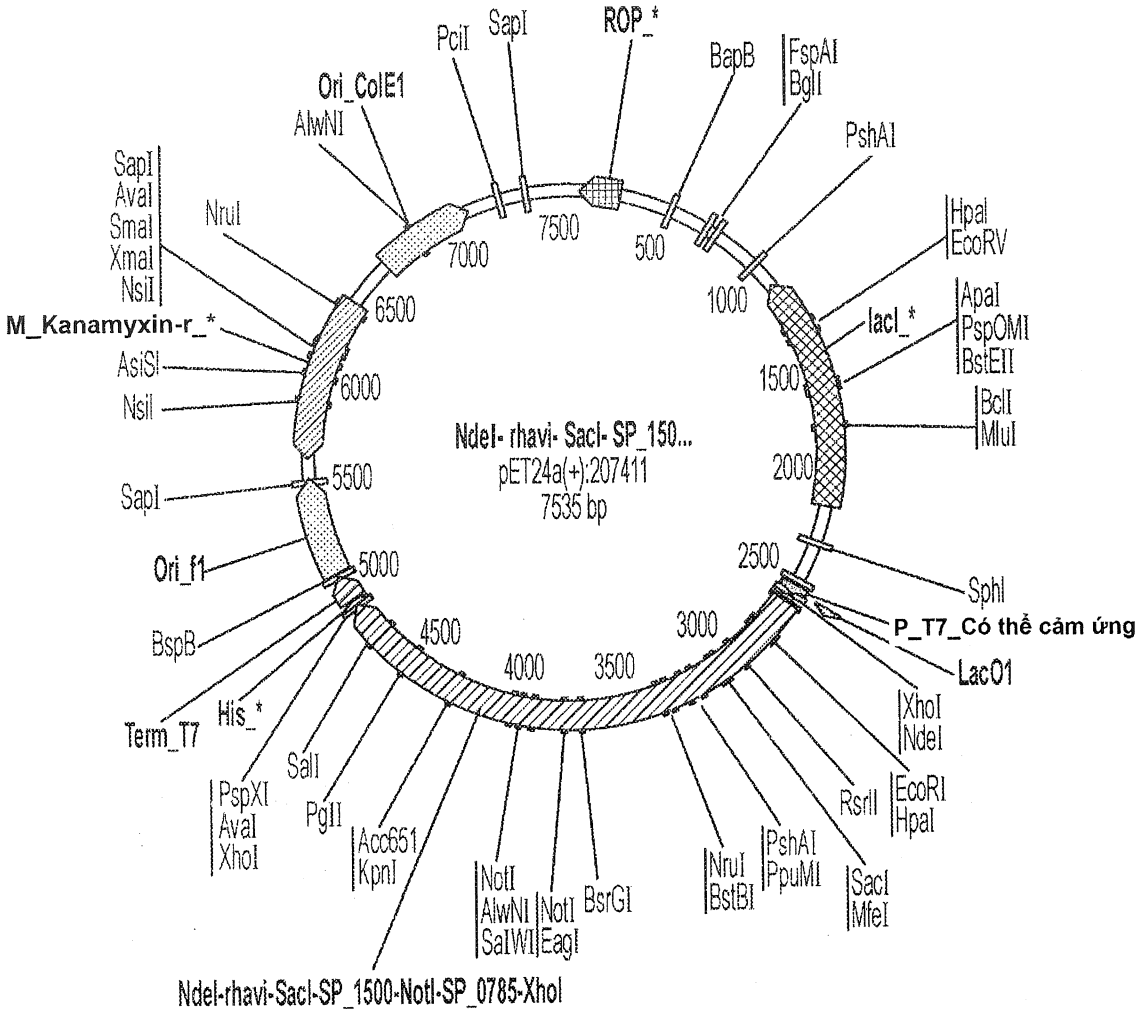
LOẠI	CẤU TẠO	THÔNG TIN BỔ SUNG
18C		MW: 1.012,265 Monosacarit: 3 D-Glc, 1 D-Gal, 1 L-Rha, 1 Glyxerol Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: -1 Photpho: 1 ở chuỗi bên polysacarit O-Axetat: 1
19A		MW: 613,138 Monosacarit: 1 D-Glc, 1 L-Rha 1 D-ManNac Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1 Photpho: 1 ở khung polysacarit
19F		MW: 613,138 Monosacarit: 1 D-Glc, 1 L-Rha 1 D-ManNac Cấu tạo: Mạch thẳng Điện tích toàn phần: -1 Photpho: 1 ở khung polysacarit

HÌNH 3 tiếp

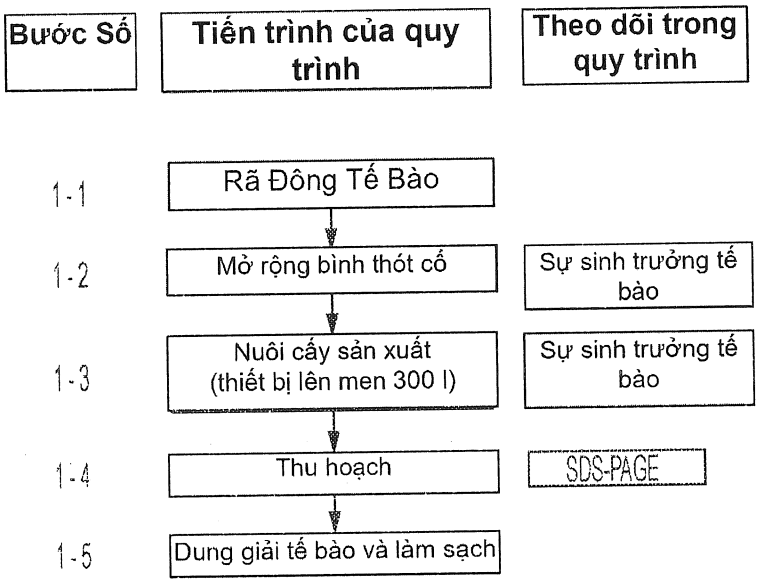
LOẠI	CẤU TẠO	THÔNG TIN BỔ SUNG
18C		MW: 1.391,498 Monosacarit: 3 D-Glc, 2 D-Gal, 1 D-GlcNac Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: -1 Photpho: 1 ở khung polysacarit O-Axetat: 1
22F		Monosacarit: 2 D-Glc, 1 D-Gal, 2 L-Rha, 1 D-GlcA Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: -1 O-Axetat: 1 MW: 1.101,447

HÌNH 3 tiếp

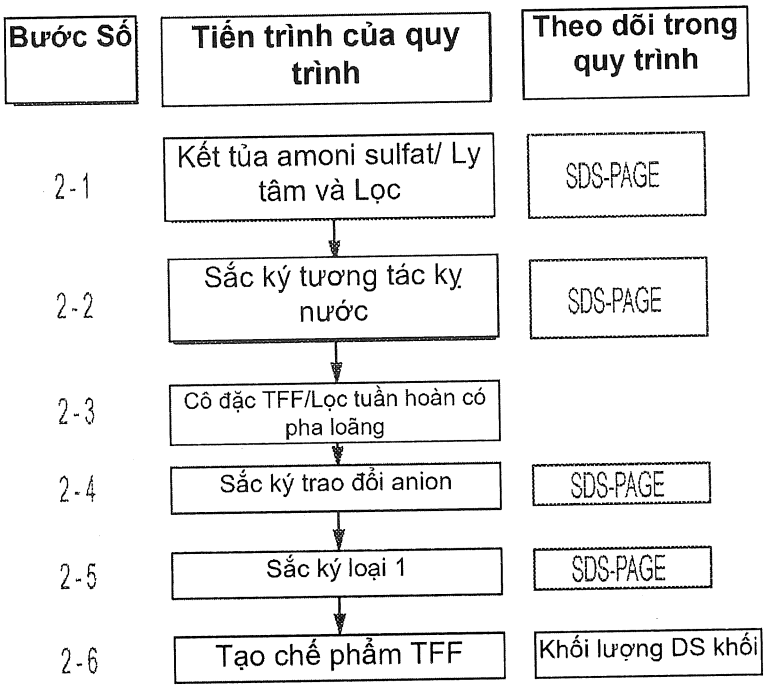
LOẠI	CẤU TẠO	THÔNG TIN BỔ SUNG
23F		MW: 792,207 Monosacarit: 1 D-Glc, 1 D-Gal, 2 L-Rha, 1 Glyxerol Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: -1 Photpho: 1 ở chuỗi bên polysacarit
33F		MW: 993,862 Monosacarit: 1 D-Glc, 5 D-Gal Cấu tạo: Mạch nhánh Điện tích toàn phần: 0 O-Axetat: 1


PciI
SapI
ROP_*
BapB
FspAI
BglI
PshAI
HpaI
EcoRV
ApaI
PspOMI
BstEII
BclI
MluI
SphI
P_T7_Có thể cảm ứng
LacO1
XhoI
NdeI
EcoRI
HpaI
SacI
MfeI
PshAI
PpuMI
NruI
BstBI
BsrGI
NotI
AlwNI
SalWI
NotI
EagI
Acc65I
KpnI
PgiI
SalI
PspXI
AvaI
XhoI
His_*
Term_T7
BspB
Ori_f1
SapI
NsiI
AsiSI
M_Kanamyxin-r_*
SapI
AvaI
SmaI
XmaI
NsiI
NruI
AlwNI
Ori_ColE1
lacI_*
NdeI- rhavi- SacI- SP_150...
pET24a(+):207411
7535 bp
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500
5000
5500
6000
6500
7000
7500
NdeI-rhavi-SacI-SP_1500-NotI-SP_0785-XhoI

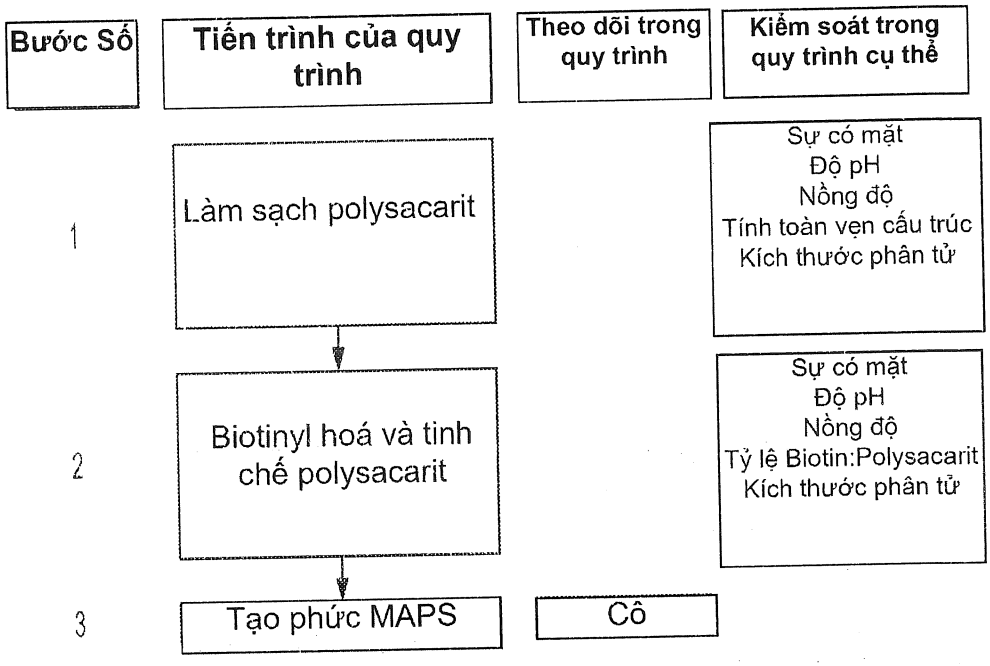
HÌNH 4


Bước Số
Tiến trình của quy trình
Theo dõi trong quy trình
1-1
Rã Đông Tế Bào
1-2
Mở rộng bình thót cổ
Sự sinh trưởng tế bào
1-3
Nuôi cấy sản xuất (thiết bị lên men 300 l)
Sự sinh trưởng tế bào
1-4
Thu hoạch
SDS-PAGE
1-5
Dung giải tế bào và làm sạch

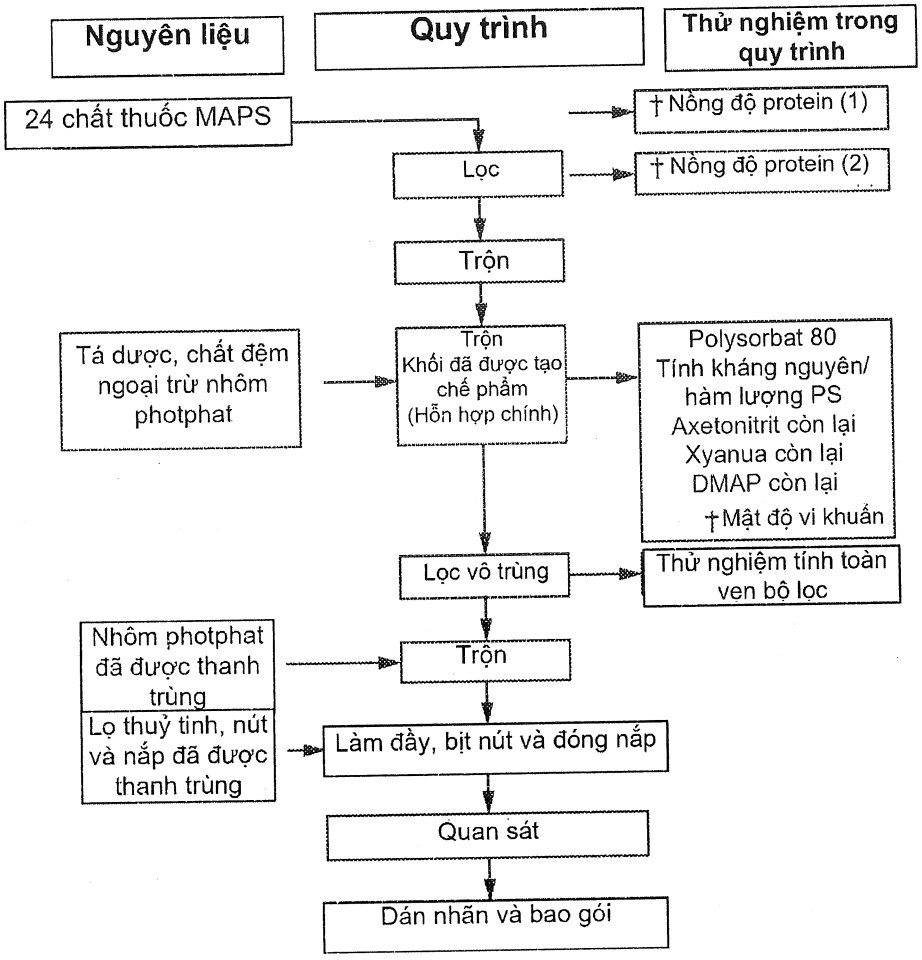
HÌNH 5


Bước Số
Tiến trình của quy trình
Theo dõi trong quy trình
2-1
Kết tủa amoni sulfat/ Ly tâm và Lọc
SDS-PAGE
2-2
Sắc ký tương tác kỵ nước
SDS-PAGE
2-3
Cô đặc TFF/Lọc tuần hoàn có pha loãng
2-4
Sắc ký trao đổi anion
SDS-PAGE
2-5
Sắc ký loại 1
SDS-PAGE
2-6
Tạo chế phẩm TFF
Khối lượng DS khối

HÌNH 6


Bước Số
Tiến trình của quy trình
Theo dõi trong quy trình
Kiểm soát trong quy trình cụ thể
1
Làm sạch polysacarit
Sự có mặt
Độ pH
Nồng độ
Tính toàn vẹn cấu trúc
Kích thước phân tử
2
Biotinyl hoá và tinh chế polysacarit
Sự có mặt
Độ pH
Nồng độ
Tỷ lệ Biotin:Polysacarit
Kích thước phân tử
3
Tạo phức MAPS
Cô

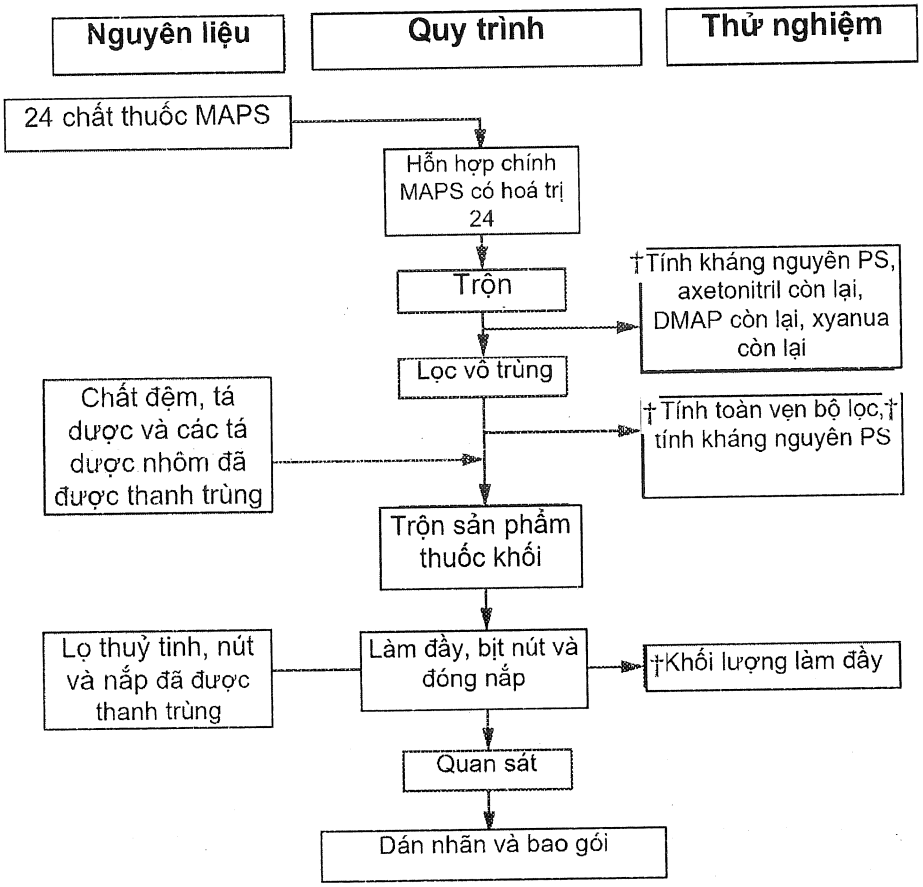
HÌNH 7


Nguyên liệu
Quy trình
Thử nghiệm trong quy trình
24 chất thuốc MAPS
† Nồng độ protein (1)
Lọc
† Nồng độ protein (2)
Trộn
Tá dược, chất đệm ngoại trừ nhôm photphat
Trộn
Khối đã được tạo chế phẩm
(Hỗn hợp chính)
Polysorbat 80
Tính kháng nguyên/ hàm lượng PS
Axetonitrit còn lại
Xyanua còn lại
DMAP còn lại
† Mật độ vi khuẩn
Lọc vô trùng
Thử nghiệm tính toàn ven bộ lọc
Nhôm photphat đã được thanh trùng
Trộn
Lọ thuỷ tinh, nút và nắp đã được thanh trùng
Làm đầy, bịt nút và đóng nắp
Quan sát
Dán nhãn và bao gói

HÌNH 8

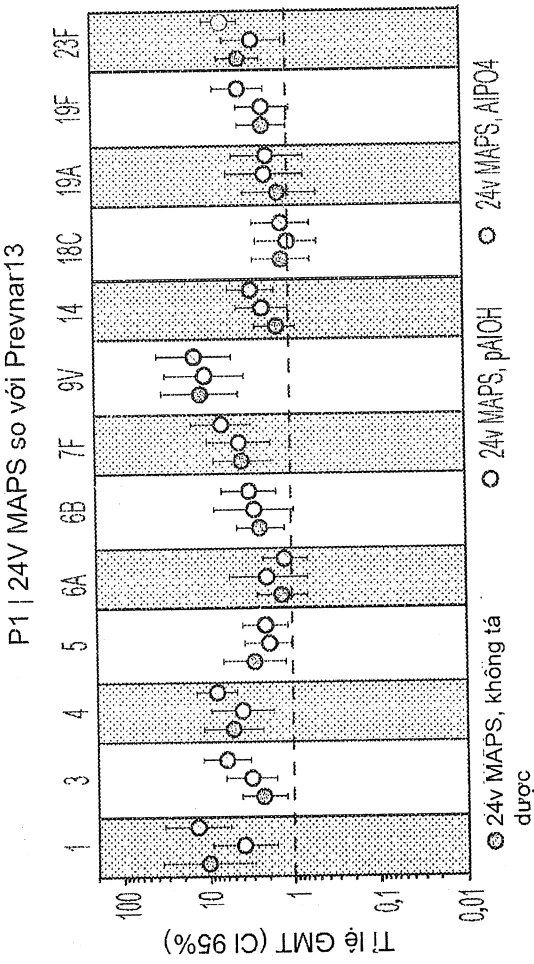
Bảng A

Sơ Đồ Khối Quy Trình

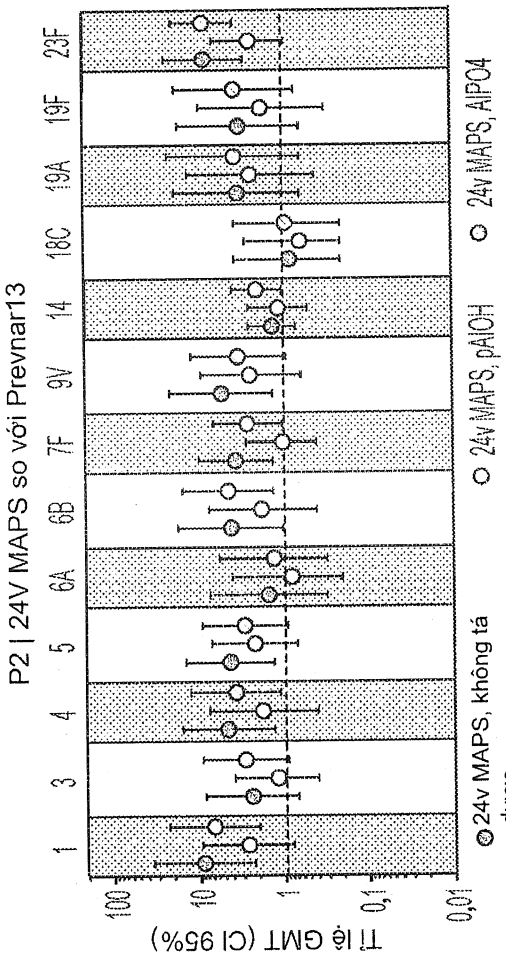


HÌNH 8

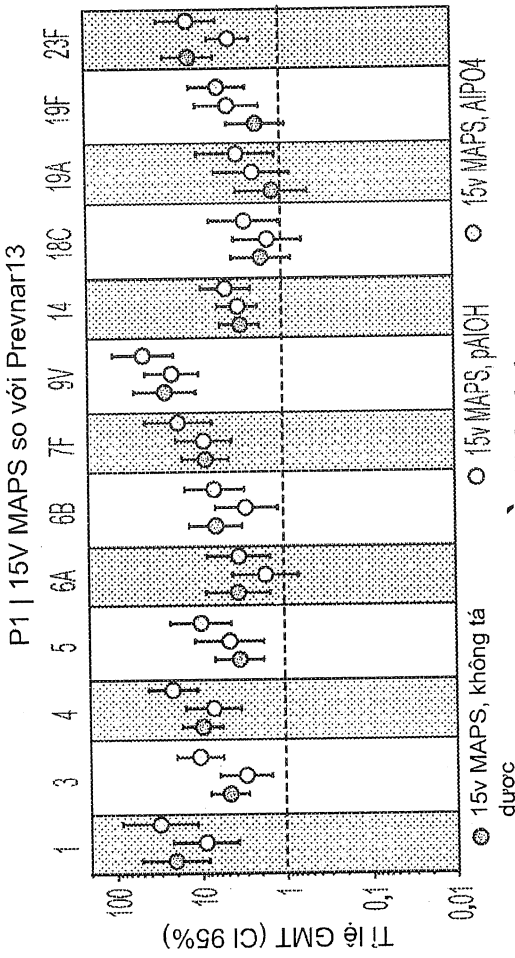
Bảng B


P1 | 24V MAPS so với Prevnar13
Tỉ lệ GMT (CI 95%)
100
10
1
0,1
0,01
1
3
4
5
6A
6B
7F
9V
14
18C
19A
19F
23F
24v MAPS, không tá dược
24v MAPS, pAlOH
24v MAPS, AlPO4

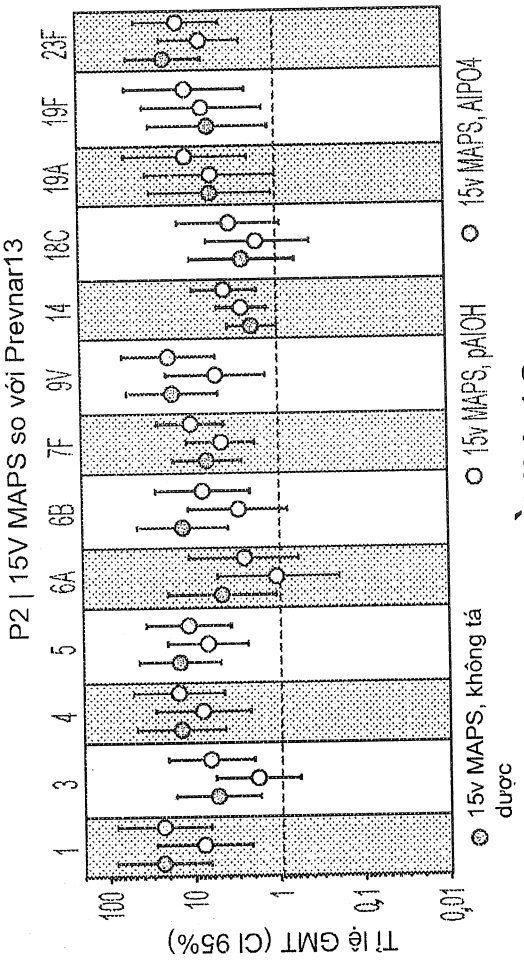
HÌNH 9


P2 | 24V MAPS so với Prevnar13
Tỉ lệ GMT (CI 95%)
100
10
1
0,1
0,01
1
3
4
5
6A
6B
7F
9V
14
18C
19A
19F
23F
24v MAPS, không tá dược
24v MAPS, pAlOH
24v MAPS, AlPO4

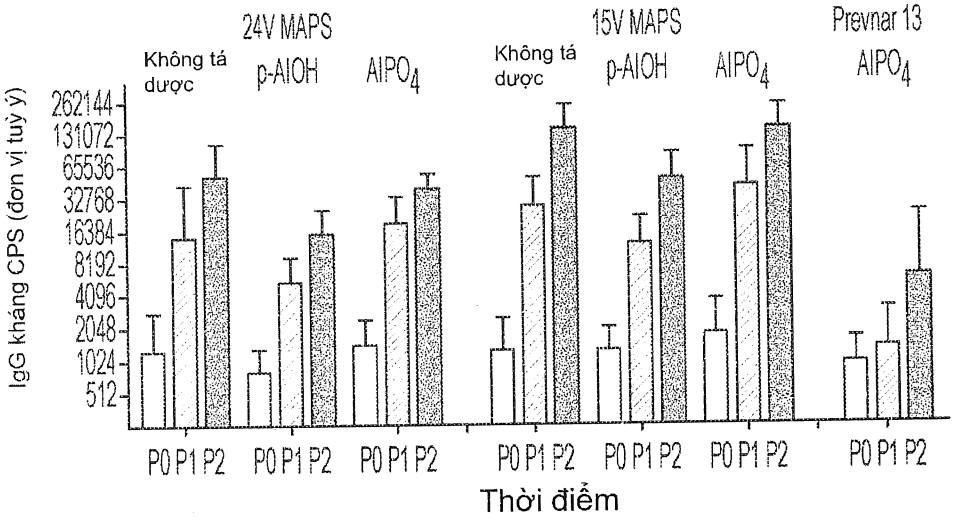
HÌNH 10


P1 | 15V MAPS so với Prevnar13
Tỉ lệ GMT (CI 95%)
100
10
1
0,1
0,01
1
3
4
5
6A
6B
7F
9V
14
18C
19A
19F
23F
15v MAPS, không tá dược
15v MAPS, pAlOH
15v MAPS, AlPO4

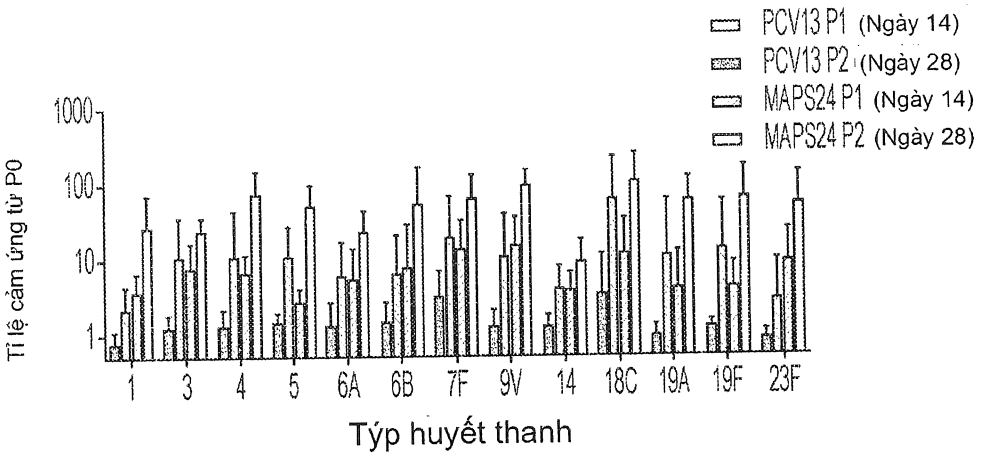
HÌNH 11


P2 | 15V MAPS so với Prevnar13
Tỉ lệ GMT (CI 95%)
100
10
1
0,1
0,01
1
3
4
5
6A
6B
7F
9V
14
18C
19A
19F
23F
15v MAPS, không tá dược
15v MAPS, pAlOH
15v MAPS, AlPO4

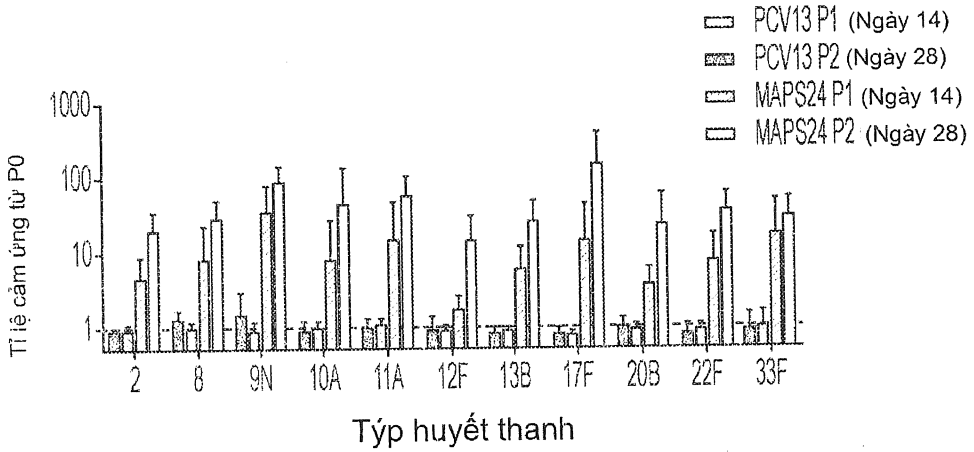
HÌNH 12


IgG kháng CPS (đơn vị tuỳ ý)
262144
131072
65536
32768
16384
8192
4096
2048
1024
512
Không tá dược
24V MAPS
p-AlOH
AlPO4
Không tá dược
15V MAPS
p-AlOH
AlPO4
Prevnar 13
AlPO4
P0 P1 P2
Thời điểm

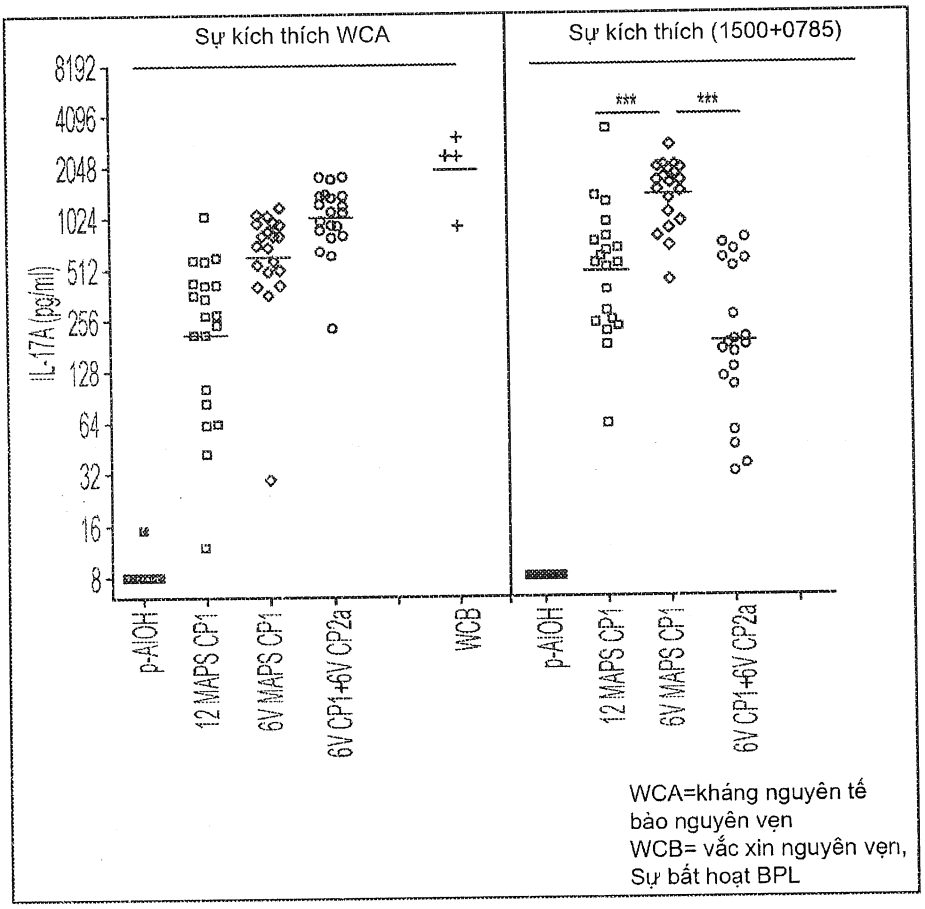
HÌNH 13


PCV13 P1 (Ngày 14)
PCV13 P2 (Ngày 28)
MAPS24 P1 (Ngày 14)
MAPS24 P2 (Ngày 28)
Tỉ lệ cảm ứng từ P0
1000
100
10
1
1
3
4
5
6A
6B
7F
9V
14
18C
19A
19F
23F
Týp huyết thanh

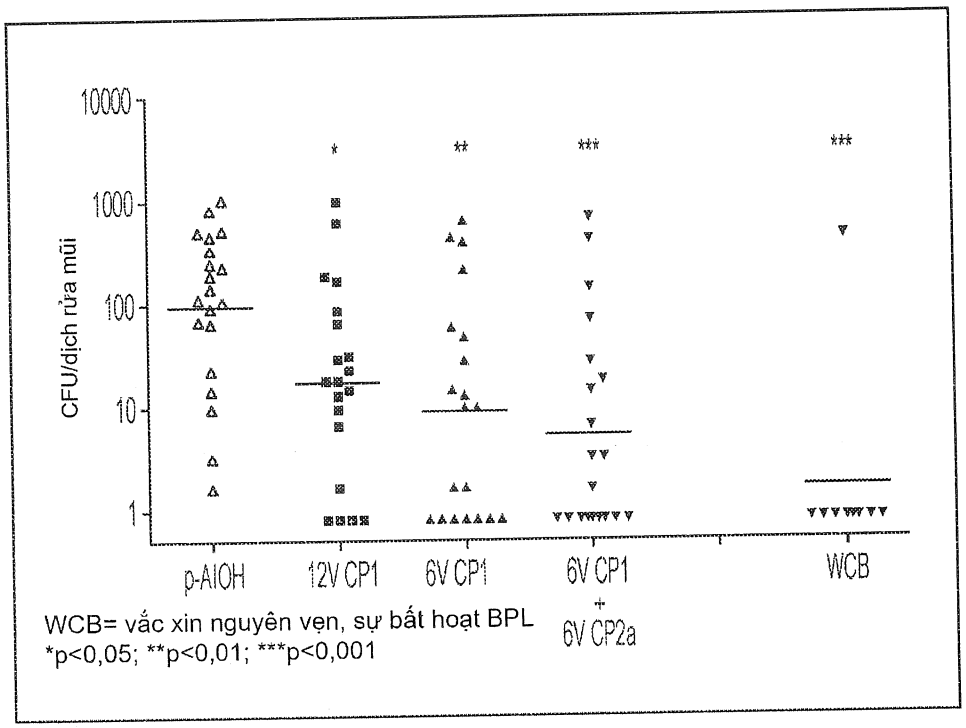
HÌNH 14


PCV13 P1 (Ngày 14)
PCV13 P2 (Ngày 28)
MAPS24 P1 (Ngày 14)
MAPS24 P2 (Ngày 28)
Tỉ lệ cảm ứng từ P0
1000
100
10
1
2
8
9N
10A
11A
12F
13B
17F
20B
22F
33F
Týp huyết thanh

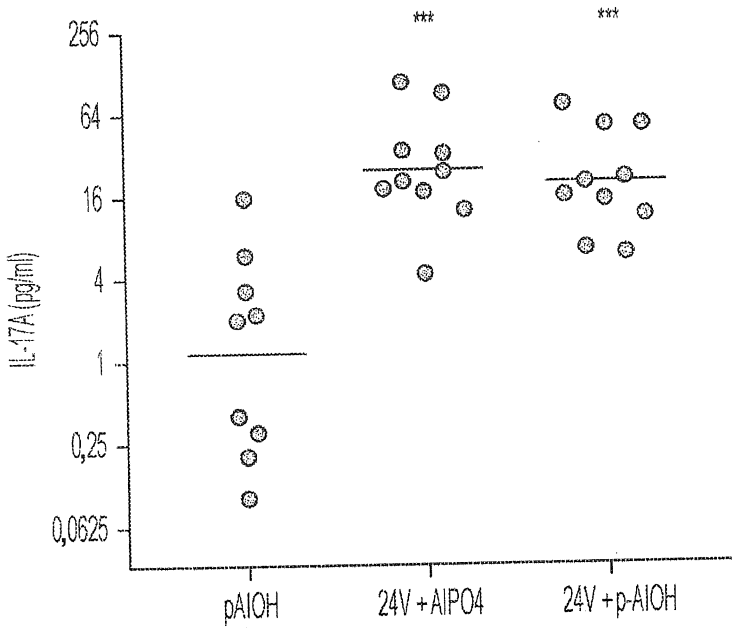
HÌNH 15


Sự kích thích WCA
Sự kích thích (1500+0785)
IL-17A (pg/ml)
8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
***
***
p-AIOH
12 MAPS CP1
6V MAPS CP1
6V CP1+6V CP2a
WCB
p-AIOH
12 MAPS CP1
6V MAPS CP1
6V CP1+6V CP2a
WCA=kháng nguyên tế bào nguyên vẹn
WCB= vắc xin nguyên vẹn, Sự bất hoạt BPL

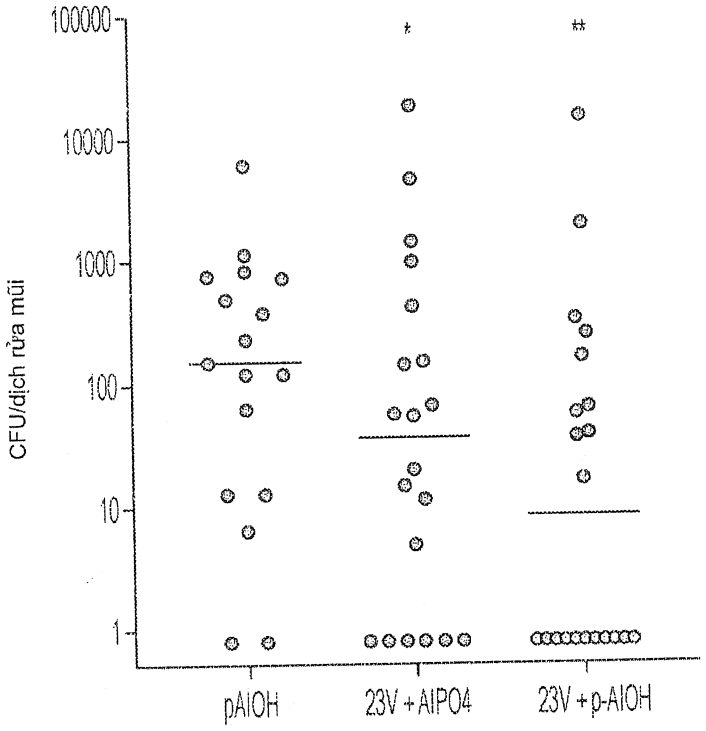
HÌNH 16


10000
1000
100
10
1
CFU/dịch rửa mũi
*
**
***
***
p-AlOH
12V CP1
6V CP1
6V CP1
+
6V CP2a
WCB
WCB= vắc xin nguyên vẹn, sự bất hoạt BPL
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

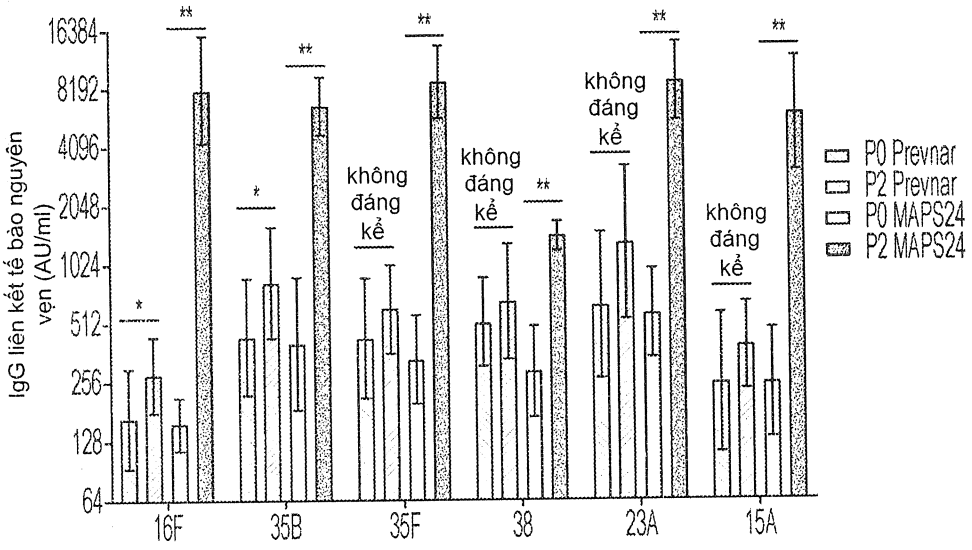
HÌNH 17



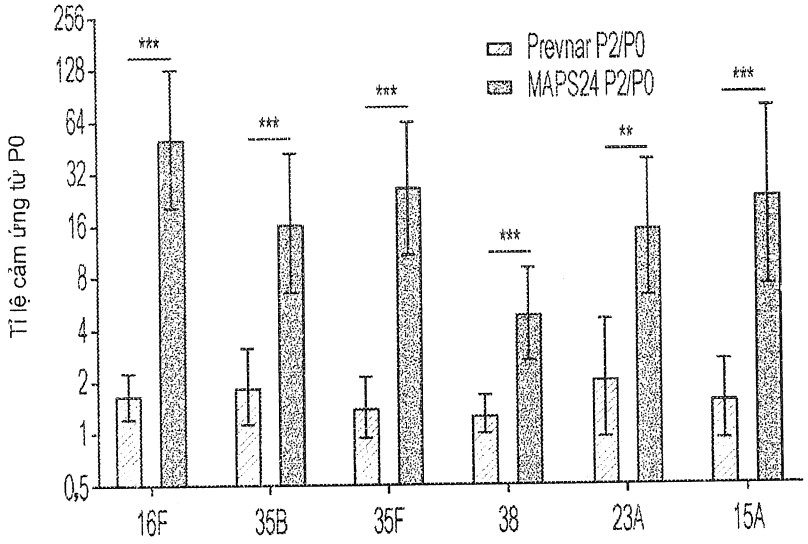
HÌNH 18


100000
10000
1000
100
10
1
CFU/dịch rửa mũi
*
**
pAlOH
23V + AlPO4
23V + p-AlOH

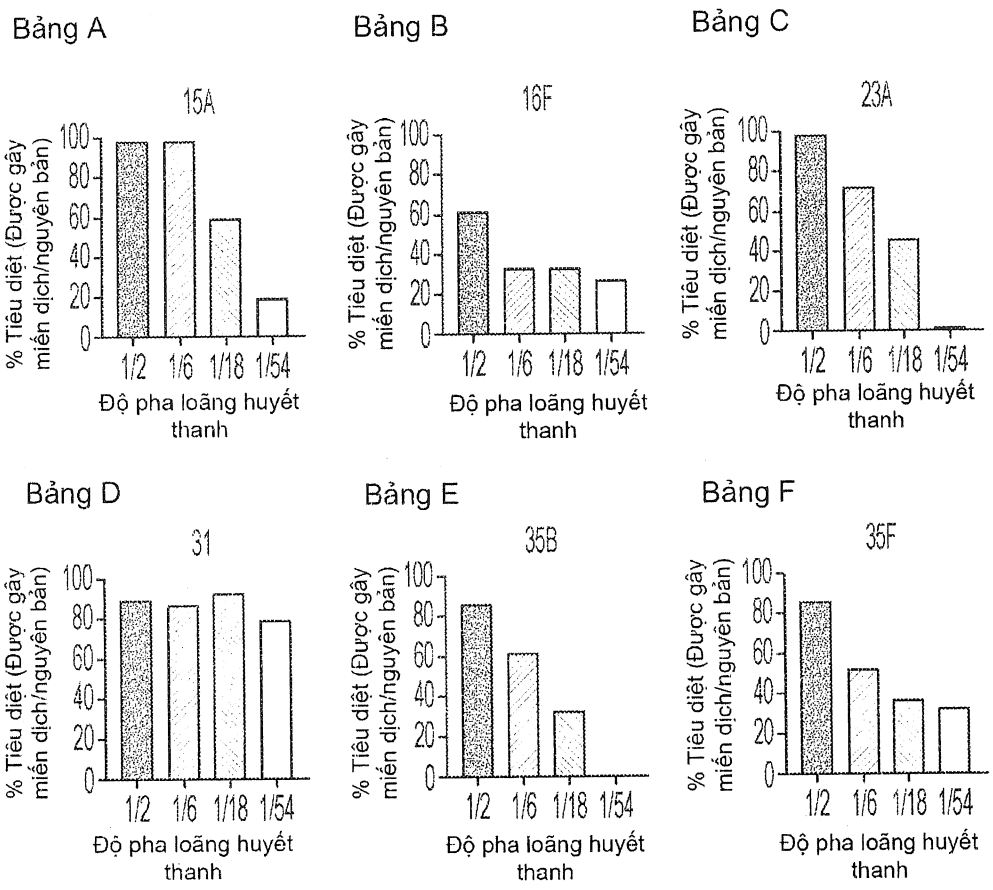
HÌNH 19


IgG liên kết tế bào nguyên vẹn (AU/ml)
16384
8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
*
**
không đáng kể
16F
35B
35F
38
23A
15A
P0 Prevnar
P2 Prevnar
P0 MAPS24
P2 MAPS24

HÌNH 20

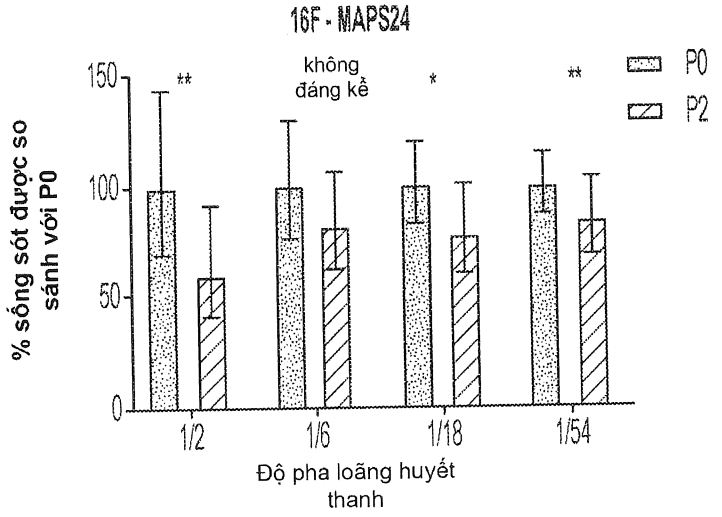

Tỉ lệ cảm ứng từ P0
256
128
64
32
16
8
4
2
1
0,5
Prevnar P2/P0
MAPS24 P2/P0
***
***
***
***
**
***
16F
35B
35F
38
23A
15A

HÌNH 21

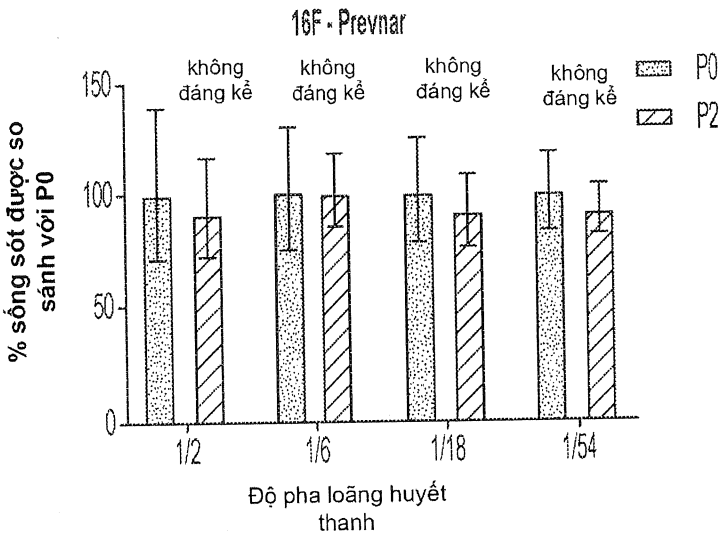

Bảng A
15A
% Tiêu diệt (Được gây miễn dịch/nguyên bản)
100
80
60
40
20
0
1/2 1/6 1/18 1/54
Độ pha loãng huyết thanh
Bảng B
16F
% Tiêu diệt (Được gây miễn dịch/nguyên bản)
100
80
60
40
20
0
1/2 1/6 1/18 1/54
Độ pha loãng huyết thanh
Bảng C
23A
% Tiêu diệt (Được gây miễn dịch/nguyên bản)
100
80
60
40
20
0
1/2 1/6 1/18 1/54
Độ pha loãng huyết thanh
Bảng D
31
% Tiêu diệt (Được gây miễn dịch/nguyên bản)
100
80
60
40
20
0
1/2 1/6 1/18 1/54
Độ pha loãng huyết thanh
Bảng E
35B
% Tiêu diệt (Được gây miễn dịch/nguyên bản)
100
80
60
40
20
0
1/2 1/6 1/18 1/54
Độ pha loãng huyết thanh
Bảng F
35F
% Tiêu diệt (Được gây miễn dịch/nguyên bản)
100
80
60
40
20
0
1/2 1/6 1/18 1/54
Độ pha loãng huyết thanh

HÌNH 22

Bảng A

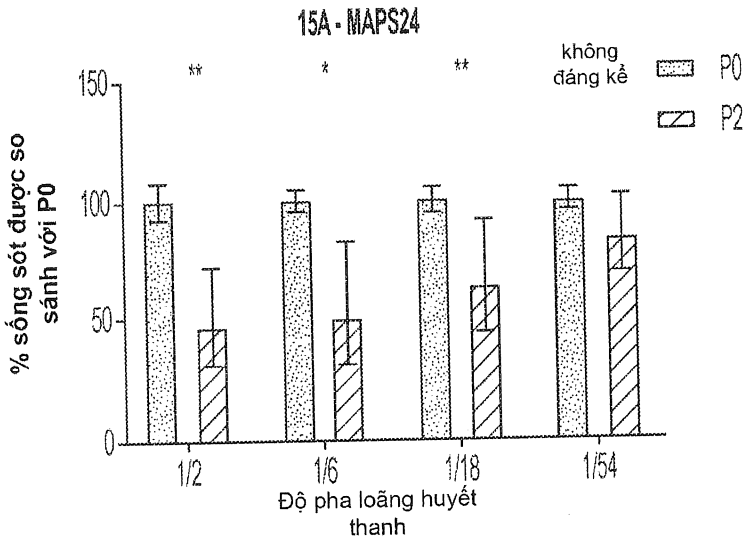


Bảng B

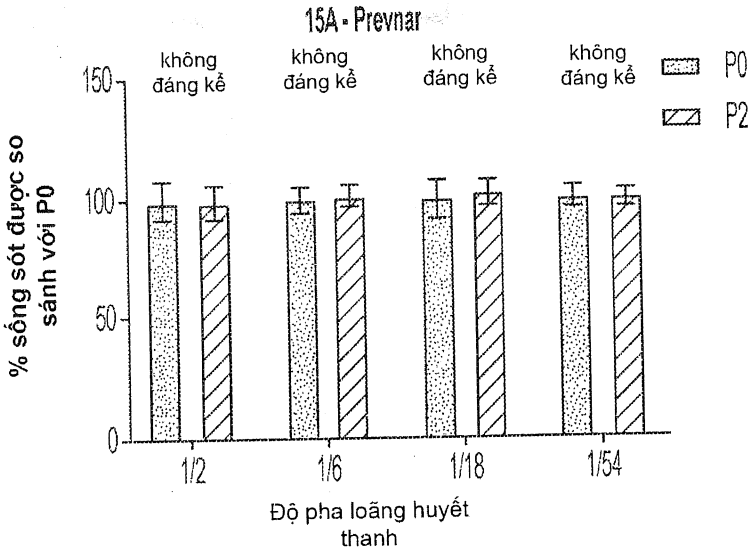


HÌNH 23

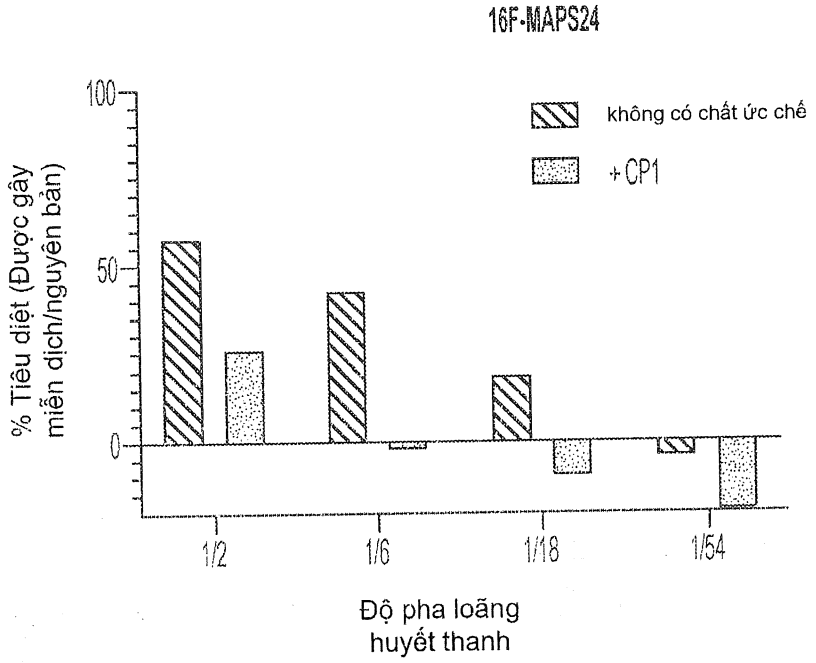
Bảng A



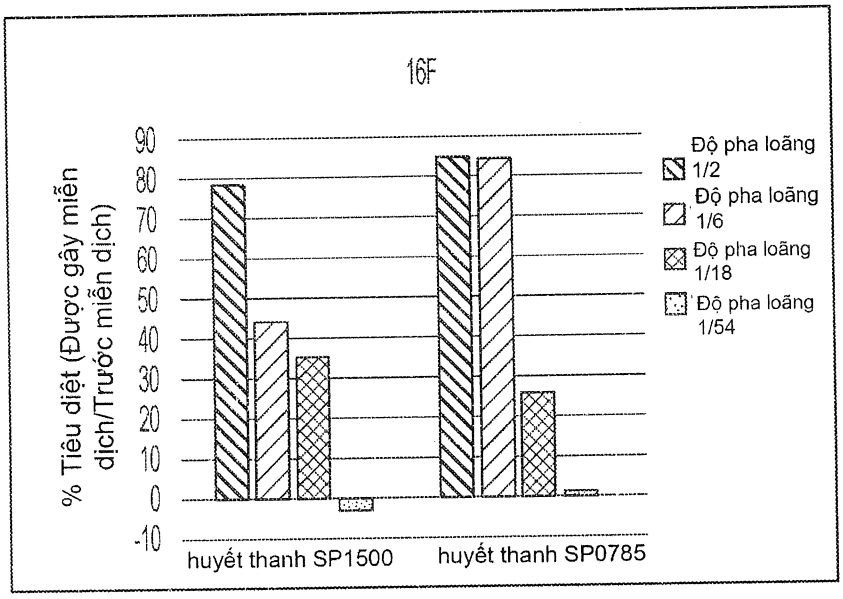
Bảng B



HÌNH 24


16F-MAPS24
không có chất ức chế
+CP1
% Tiêu diệt (Được gây miễn dịch/nguyên bản)
100
50
0
1/2
1/6
1/18
1/54
Độ pha loãng huyết thanh

HÌNH 25


16F
% Tiêu diệt (Được gây miễn dịch/Trước miễn dịch)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
huyết thanh SP1500
huyết thanh SP0785
Độ pha loãng 1/2
Độ pha loãng 1/6
Độ pha loãng 1/18
Độ pha loãng 1/54

HÌNH 26

TRÌNH TỰ

<110> AFFINIVAX, INC.

<120> VẮC XIN PHẾ CẦU KHUẨN ĐA GIÁ, DƯỢC PHẨM BAO GỒM VẮC XIN NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO VẮC XIN NÀY

<130> 2011588-0068

<140> PCT/US2019/050907

<141> 2019-09-12

<150> 62/730,471

<151> 2018-09-12

<160> 14

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 179

<212> PRT

<213> Chưa biết

<220>

<223> Mô tả trình tự chưa biết:

Trình tự protein Rhizavidin

<400> 1

Met Ile Ile Thr Ser Leu Tyr Ala Thr Phe Gly Thr Ile Ala Asp Gly
1 5 10 15

Arg Arg Thr Ser Gly Gly Lys Thr Met Ile Arg Thr Asn Ala Val Ala
20 25 30

Ala Leu Val Phe Ala Val Ala Thr Ser Ala Leu Ala Phe Asp Ala Ser
35 40 45

Asn Phe Lys Asp Phe Ser Ser Ile Ala Ser Ala Ser Ser Ser Trp Gln
50 55 60

Asn Gln Ser Gly Ser Thr Met Ile Ile Gln Val Asp Ser Phe Gly Asn
65 70 75 80

Val Ser Gly Gln Tyr Val Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn
85 90 95

Ser Pro Tyr Pro Leu Thr Gly Arg Val Asn Gly Thr Phe Ile Ala Phe

100 105 110

Ser Val Gly Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys Asn Ser Ala Thr Gly

115 120 125

Trp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Asn Gly Asn Asn Thr Glu Ile Val Thr

130 135 140

Ser Trp Asn Leu Ala Tyr Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Ile Glu Gln

145 150 155 160

Gly Gln Asp Thr Phe Gln Tyr Val Pro Thr Thr Glu Asn Lys Ser Leu

165 170 175

Leu Lys Asp

<210> 2

<211> 135

<212> PRT

<213> Chưa biết

<220>

<223> Mô tả trình tự chưa biết:

Trình tự protein Rhizavidin

<400> 2

Phe Asp Ala Ser Asn Phe Lys Asp Phe Ser Ser Ile Ala Ser Ala Ser

1 5 10 15

Ser Ser Trp Gln Asn Gln Ser Gly Ser Thr Met Ile Ile Gln Val Asp

20 25 30

Ser Phe Gly Asn Val Ser Gly Gln Tyr Val Asn Arg Ala Gln Gly Thr

35 40 45

Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Pro Leu Thr Gly Arg Val Asn Gly Thr

50 55 60

Phe Ile Ala Phe Ser Val Gly Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys Asn

65 70 75 80

Ser Ala Thr Gly Trp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Asn Gly Asn Asn Thr

85 90 95

Glu Ile Val Thr Ser Trp Asn Leu Ala Tyr Glu Gly Gly Ser Gly Pro

100 105 110

Ala Ile Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Gln Tyr Val Pro Thr Thr Glu

115 120 125

Asn Lys Ser Leu Leu Lys Asp

130 135

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Trình tự tổng hợp

<400> 3

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser

1 5

<210> 4

<211> 367

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 4

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu

1 5 10 15

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly

20 25 30

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys

35 40 45

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu

50 55 60

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr

65 70 75 80

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu

85 90 95

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro

115 120 125

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala

130 135 140

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser

145 150 155 160

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val

165 170 175

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val

180 185 190

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu

195 200 205

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe

210 215 220

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr

225 230 235 240

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala

245 250 255

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly

260 265 270

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys

275 280 285

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp

290 295 300

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys

305 310 315 320

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile

325 330 335

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser

340 345 350

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn

355 360 365

<210> 5

<211> 252

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 5

Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr
1 5 10 15

Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp
20 25 30

Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu
35 40 45

Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys
50 55 60

Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr
65 70 75 80

Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr
85 90 95

Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser
115 120 125

Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn Ile
130 135 140

Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu
145 150 155 160

Ile Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val
165 170 175

Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn
180 185 190

Val Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg
195 200 205

Lys Glu Asp Thr Asn Leu Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser
210 215 220
Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly
225 230 235 240
Glu Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln
245 250

<210> 6
<211> 765
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp
<400> 6

Met Phe Asp Ala Ser Asn Phe Lys Asp Phe Ser Ser Ile Ala Ser Ala
1 5 10 15
Ser Ser Ser Trp Gln Asn Gln Ser Gly Ser Thr Met Ile Ile Gln Val
20 25 30
Asp Ser Phe Gly Asn Val Ser Gly Gln Tyr Val Asn Arg Ala Gln Gly
35 40 45
Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Pro Leu Thr Gly Arg Val Asn Gly
50 55 60
Thr Phe Ile Ala Phe Ser Val Gly Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys
65 70 75 80
Asn Ser Ala Thr Gly Trp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Asn Gly Asn Asn
85 90 95
Thr Glu Ile Val Thr Ser Trp Asn Leu Ala Tyr Glu Gly Gly Ser Gly
100 105 110
Pro Ala Ile Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Gln Tyr Val Pro Thr Thr
115 120 125
Glu Asn Lys Ser Leu Leu Lys Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile

145 150 155 160

Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly

165 170 175

Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys

180 185 190

Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu

195 200 205

Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser

210 215 220

Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met

225 230 235 240

Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr

245 250 255

Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser

260 265 270

Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn Ile Val

275 280 285

Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile

290 295 300

Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr

305 310 315 320

Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val

325 330 335

Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys

340 345 350

Glu Asp Thr Asn Leu Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu

355 360 365

Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu

370 375 380

Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln Ala Ala Ala Phe Arg

385 390 395 400

Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu Val Val

405 410 415

Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly Thr Val

420 425 430

Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys Gly Asp

435 440 445

Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu Gly Gln

450 455 460

Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr Asp Ser

465 470 475 480

Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu Leu Asn

485 490 495

Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu Pro Ala

500 505 510

Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro Val Ala

515 520 525

Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala Arg Asp

530 535 540

Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser Gln Leu

545 550 555 560

Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val Glu Val

565 570 575

Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val Met Val

580 585 590

His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu Ser Glu

595 600 605

Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe Thr Ser

610 615 620

Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr Ile Ser

625 630 635 640

Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala Gly Asn

645 650 655

Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly Glu Val

660 665 670

Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys Ser Lys

675 680 685

Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp Asp Ser

690 695 700

Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys Lys Val

705 710 715 720

Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile Thr Ser

725 730 735

Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser Ser Leu

740 745 750

Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn

755 760 765

<210> 7

<211> 1101

<212> ADN

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 7

tttagacaac cttctcagac tgctctaaaa gatgagccta ctcatcttgt tgttgccaag 60

gaaggaagcg tggcctcctc tgttttattg tcagggacag taacagcaaa aaatgaacaa 120

tatgtttatt ttgatgctag taagggtgat ttagatgaaa tccttgtttc tgtgggcgat 180

aaggtcagcg aagggcaggc tttagtcaag tacagtagtt cagaagcgca ggcggcctat 240

gattcagcta gtcgagcagt agctagggca gatcgtcata tcaatgaact caatcaagca 300

cgaaatgaag ccgcttcagc tccggctcca cagttaccag cgccagtagg aggagaagat 360

gcaacggtgc aaagcccaac tccagtggct ggaaattctg ttgcttctat tgacgctcaa 420

ttgggtgatg cccgtgatgc gcgtgcagat gctgcggcgc aattaagcaa ggctcaaagt 480

caattggatg caacaactgt tctcagtacc ctagagggaa ctgtggtcga agtcaatagc 540

aatgtttcta aatctccaac aggggcgagt caagttatgg ttcatattgt cagcaatgaa 600

aatttacaag tcaagggaga attgtctgag tacaatctag ccaacctttc tgtaggtcaa 660

gaagtaagct ttacttctaa agtgtatcct gataaaaaat ggactgggaa attaagctat 720

atttctgact atcctaaaaa caatggtgaa gcagctagtc cagcagccgg gaataataca 780

ggttctaaat acccttatac tattgatgtg acaggcgagg ttggtgattt gaaacaaggt 840

ttttctgtca acattgaggt taaaagcaaa actaaggcta ttcttgttcc tgttagcagt 900

ctagtaatgg atgatagtaa aaattatgtc tggattgtgg atgaacaaca aaaggctaaa 960

aaagttgagg tttcattggg aaatgctgac gcagaaaatc aagaaatcac ttctggttta 1020

acgaacggtg ctaaggtcat cagtaatcca acatcttcct tggaagaagg aaaagaggtg 1080

aaggctgatg aagcaactaa t 1101

<210> 8

<211> 756

<212> ADN

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 8

actagtggag ataattggtc aaagtaccag tctaacaagt ctattactat tggatttgat 60

agtacttttg ttccaatggg atttgctcag aaagatggtt cttatgcagg atttgatatt 120

gatttagcta cagctgtttt tgaaaaatac ggaatcacgg taaattggca accgattgat 180

tgggatttga aagaagctga attgacaaaa ggaacgattg atctgatttg gaatggctat 240

tccgctacag acgaacgccg tgaaaaggtg gctttcagta actcatatat gaagaatgag 300

caggtattgg ttacgaagaa atcatctggt atcacgactg caaaggatat gactggaaag 360

acattaggag ctcaagctgg ttcatctggt tatgcggact ttgaagcaaa tccagaaatt 420

ttgaagaata ttgtcgctaa taaggaagcg aatcaatacc aaacctttaa tgaagccttg 480

attgatttga aaaacgatcg aattgatggt ctattgattg accgtgtcta tgcaaactat 540

tatttagaag cagaaggtgt tttaaacgat tataatgtct ttacagttgg actagaaaca 600

gaagcttttg cggttggagc ccgtaaggaa gatacaaact tggttaagaa gataaatgaa 660

gctttttcta gtctttacaa ggacggcaag ttccaagaaa tcagccaaaa atggtttgga 720

gaagatgtag caaccaaaga agtaaaagaa ggacag 756

<210> 9

<211> 2295

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 9

atgttcgacg catccaactt taaagacttt agcagcatcg cgtccgcaag ctctagctgg 60

cagaatcaat ctggtagcac catgattatc caagtggaca gctttggtaa cgtcagcggt 120

caatatgtta atcgtgcaca gggtacgggt tgtcagaatt ctccgtaccc gctgaccggt 180

cgtgttaacg gcacgttcat cgctttcagc gtcggttgga acaattctac tgaaaattgc 240

aacagcgcga ccggttggac gggctatgca caagtgaatg gcaataacac cgaaatcgtc 300

acgtcctgga atctggcgta tgagggtggc agcggtccgg ctattgaaca gggccaggat 360

accttccaat acgtccctac gaccgagaat aagtcccttc tgaaagacgg cggtggcggt 420

tcgagctcga ccagcggcga caattggtcc aaataccaga gcaacaagag catcacgatc 480

ggcttcgaca gcacttttgt gccgatgggt ttcgcgcaaa aagacggtag ctacgcgggt 540

ttcgatattg acctggcgac cgctgtcttt gagaaatacg gcattacggt taattggcag 600

ccgattgatt gggacctgaa agaggccgaa ctcaccaaag gcaccatcga cctgatctgg 660

aatggttact ccgcaaccga tgagcgtcgc gaaaaagttg ccttcagcaa cagctatatg 720

aagaatgaac aagtgttggt aaccaagaaa tctagcggca ttacgaccgc gaaagacatg 780

accggtaaga cgctgggtgc gcaggccggt agctctggct atgcggattt cgaggcgaat 840

cctgagattc tgaaaaacat cgttgcgaat aaagaggcga accagtacca gacctttaac 900

gaagcactga tcgacctgaa aaacgatcgc attgacggtc tgctgatcga tcgtgtgtac 960

gcgaactatt atctggaagc cgagggcgtt ctgaacgatt ataatgtttt taccgtgggt 1020

ctggagactg aggcattcgc ggttggtgcg cgcaaggaag ataccaacct ggttaaaaag 1080

attaatgagg catttagctc actgtacaag gacggcaagt tccaagaaat tagccagaag 1140

tggttcggtg aagatgttgc gacgaaagag gttaaagagg gccaagcggc cgcatttcgc 1200

caaccgagcc agactgcgtt gaaagatgag ccgacccatc tggttgttgc gaaagagggc 1260

agcgtggcat cgagcgtgct gctgagcggt acggttactg ccaaaaacga acaatacgtg 1320

tacttcgatg ctagcaaggg tgatctggat gaaattctgg tgagcgtggg tgacaaagtt 1380

agcgaaggcc aggcactggt gaagtattca tcctccgagg cacaggcagc gtacgacagc 1440

gcaagccgcg cagtggcgcg tgccgaccgt cacattaacg aattgaacca agcgcgtaac 1500

gaggccgcaa gcgcgccagc accgcagctg ccggctccgg tgggtggcga agatgcgacg 1560

gtgcagagcc cgaccccggt tgcgggtaat tcggtcgcca gcatcgatgc gcagctgggt 1620

gacgcgcgtg atgcccgtgc ggatgcggct gctcaactga gcaaggctca gagccaactg 1680

gacgcgacga cggtgctgag caccttggag ggtaccgttg tcgaagtcaa cagcaatgtg 1740

agcaagagcc caacgggtgc gagccaggtt atggtccaca ttgtgagcaa tgaaaactta 1800

caggtcaagg gtgagctgag cgagtataac ctggcgaatc tgagcgttgg tcaagaggtc 1860

agctttacca gcaaggtcta cccggataag aaatggaccg gcaagttgag ctacatcagc 1920

gactacccga agaacaatgg cgaggcagcc tccccggcag ccggcaacaa taccggctct 1980

aagtatccgt acaccatcga cgtaaccggt gaggtcggcg acctgaaaca gggttttagc 2040

gtgaatatcg aagtgaagtc caagaccaag gcaattttgg ttccggttag ctccctggtg 2100

atggacgata gcaagaatta tgtgtggatt gtcgacgagc aacagaaagc gaaaaaagtt 2160

gaagtgagcc tgggcaatgc tgatgccgag aaccaagaaa tcacgtctgg tctgaccaac 2220

ggtgcgaaag ttattagcaa cccgaccagc agcctggaag agggtaaaga ggtcaaagcc 2280

gacgaagcta cgaac 2295

<210> 10

<211> 399

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 10

Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn
385 390 395

<210> 11

<211> 1197

<212> ADN

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 11

atgaagaaaa agaatggtaa agctaaaaag tggcaactgt atgcagcaat cggtgctgcg 60

agtgtagttg tattgggtgc tgggggggatt ttactcttta gacaaccttc tcagactgct 120

ctaaaagatg agcctactca tcttgttgtt gccaaggaag gaagcgtggc ctcctctgtt 180

ttattgtcag ggacagtaac agcaaaaaat gaacaatatg tttattttga tgctagtaag 240

ggtgatttag atgaaatcct tgtttctgtg ggcgataagg tcagcgaagg gcaggcttta 300

gtcaagtaca gtagttcaga agcgcaggcg gcctatgatt cagctagtcg agcagtagct 360

agggcagatc gtcatatcaa tgaactcaat caagcacgaa atgaagccgc ttcagctccg 420

gctccacagt taccagcgcc agtaggagga gaagatgcaa cggtgcaaag cccaactcca 480

gtggctggaa attctgttgc ttctattgac gctcaattgg gtgatgcccg tgatgcgcgt 540

gcagatgctg cggcgcaatt aagcaaggct caaagtcaat tggatgcaac aactgttctc 600

agtaccctag agggaactgt ggtcgaagtc aatagcaatg tttctaaatc tccaacaggg 660

gcgagtcaag ttatggttca tattgtcagc aatgaaaatt tacaagtcaa gggagaattg 720

tctgagtaca atctagccaa cctttctgta ggtcaagaag taagctttac ttctaaagtg 780

tatcctgata aaaaatggac tgggaaatta agctatattt ctgactatcc taaaaacaat 840

ggtgaagcag ctagtccagc agccgggaat aatacaggtt ctaaataccc ttatactatt 900

gatgtgacag gcgaggttgg tgatttgaaa caaggttttt ctgtcaacat tgaggttaaa 960

agcaaaacta aggctattct tgttcctgtt agcagtctag taatggatga tagtaaaaat 1020

tatgtctgga ttgtggatga acaacaaaag gctaaaaaag ttgaggtttc attgggaaat 1080

gctgacgcag aaaatcaaga aatcacttct ggtttaacga acggtgctaa ggtcatcagt 1140

aatccaacat cttccttgga agaaggaaaa gaggtgaagg ctgatgaagc aactaat 1197

<210> 12

<211> 278

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 12

Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe

1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp

20 25 30

Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr

35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Asn Leu
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln
275

<210> 13

<211> 834

<212> ADN

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 13

atgaaaaaat ggatgcttgt attagtcagt ctgatgactg ctttgttctt agtagcttgt 60

gggaaaaatt ctagcgaaac tagtggagat aattggtcaa agtaccagtc taacaagtct 120

attactattg gatttgatag tacttttgtt ccaatgggat ttgctcagaa agatggttct 180

tatgcaggat ttgatattga tttagctaca gctgtttttg aaaaatacgg aatcacggta 240

aattggcaac cgattgattg ggatttgaaa gaagctgaat tgacaaaagg aacgattgat 300

ctgatttgga atggctattc cgctacagac gaacgccgtg aaaaggtggc tttcagtaac 360

tcatatatga agaatgagca ggtattggtt acgaagaaat catctggtat cacgactgca 420

aaggatatga ctggaaagac attaggagct caagctggtt catctggtta tgcggacttt 480

gaagcaaatc cagaaatttt gaagaatatt gtcgctaata aggaagcgaa tcaataccaa 540

acctttaatg aagccttgat tgatttgaaa aacgatcgaa ttgatggtct attgattgac 600

cgtgtctatg caaactatta tttagaagca gaaggtgttt taaacgatta taatgtcttt 660

acagttggac tagaaacaga agcttttgcg gttggagccc gtaaggaaga tacaaacttg 720

gttaagaaga taaatgaagc ttttttctagt ctttacaagg acggcaagtt ccaagaaatc 780

agccaaaaat ggtttggaga agatgtagca accaaagaag taaaagaagg acag 834

<210> 14

<211> 4

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 14

Gly Gly Gly Gly

1