

一种人乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗的稳定制剂

相关申请的交叉引用

本申请要求 2021 年 01 月 14 日提交的中国专利申请 202110049777.7 的权益, 该申请的内容通过引用被合并于本文。

技术领域

本发明涉及生物医药制剂领域, 特别是涉及一种稳定的人乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂。

背景技术

宫颈癌是最常见的女性恶性肿瘤之一, 全球每年约有 50 万新增病人, 发病率在女性肿瘤中占第二位。95%以上的宫颈癌与人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)感染密切相关。HPV 除了直接导致宫颈癌, 还与支气管肺癌、直肠癌、口腔癌和皮肤癌有重大关系。另外, HPV 还是导致皮肤、黏膜疣的主要致病因子。

目前已发现 100 多种 HPV 型, 不同型的 HPV 可引起不同疾病。根据与宫颈癌关系的紧密程度, 可将 HPV 分为高危型、疑似致癌型和低危型。高危型和疑似致癌型可诱发宫颈癌等癌症; 高危型包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 型; 疑似致癌型包括 26、53、66、68、73、82 型。低危型多与生殖器疣、尖锐湿疣等疾病有关, 包括 6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81、89 型。HPV6、11、16 型是生殖器病患者检出率最高的亚型。

通过 HPV 疫苗是阻断乳头瘤病毒感染的有效途径。在多种疫苗形式中类病毒颗粒(Virus-like particle, VLP)疫苗为最具优势的疫苗形式。但是, 基于 VLP 的 HPV 疫苗具有型别限制性, 即只对疫苗内 VLPs 相同型别的 HPV 产生较强的保护效力。为提供广泛的保护, 研发多价 HPV 疫苗十分必要。

但是在给药前, 人乳头瘤病毒疫苗制剂会经过贮存和运输过程, 在该过程中, 抗原会发生物理和化学降解, 这些不稳定性可能降低抗原的免疫原性和/或安全性, 因此需要一种稳定的制剂来保证给药前抗原仍具有预防所需要的免疫原性和安全性。

发明内容

在一个方面, 本发明提供了一种预防 HPV 相关疾病或感染的多价人乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗稳定制剂, 其含有多种乳头瘤病毒病毒样颗粒, 其吸附在佐剂上; 生理上可接受的浓度的缓冲液、渗透压调节剂以及任选地表面活性剂。

其中所述人乳头瘤病毒病毒样颗粒选自 HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45

型、52型和58型的L1蛋白组装而成的HPV病毒样颗粒；和

一种或多种由其他致病的HPV型别的L1蛋白组装而成的HPV病毒样颗粒。

在一个实施方案中，

所述缓冲液选自柠檬酸缓冲液、醋酸缓冲液或组氨酸缓冲液的一种或多种；

所述渗透压调节剂选自氯化钠、磷酸钠或硫酸钠的一种或多种；

所述表面活性剂为多乙氧基醚，优选为聚山梨酯80；

所述佐剂选自羟基磷酸铝(AlPO_4)、非晶形的羟基磷酸铝硫酸盐(AAHS)或氢氧化铝($\text{Al}(\text{OH})_3$)的一种或多种，优选为羟基磷酸铝(AlPO_4)。

在一个实施方案中，

(a)所有型别的乳头瘤病毒病毒样颗粒的总计浓度为 $40\mu\text{g/mL}$ ~ $740\mu\text{g/mL}$ ；(b)所述缓冲液的浓度为 10mM ~ 26mM ，优选 10mM 、 18mM 或 26mM ；

(c)所述渗透压调节剂的浓度为 150mM ~ 320mM ，优选 150mM 或 320mM ；

(d)所述表面活性剂的浓度为 $0\sim 0.02\%\text{wt}\%$ ；

(e)所述佐剂的浓度约为 1.0mg/mL ；

(f)所述制剂的pH值为 $5.9\sim 6.5$ ，优选 5.9 、 6.2 或 6.5 。

在一个实施方案中，组成所述多价乳头瘤病毒病毒样颗粒的任一型别乳头瘤病毒病毒样颗粒的浓度为 $40\mu\text{g/mL}$ ~ $120\mu\text{g/mL}$ 。

在一个实施方案中，所述制剂含有总计 0.74mg/mL 乳头瘤病毒病毒样颗粒， 1.0mg/mL 磷酸铝佐剂， 18mM 组氨酸缓冲液， 320mM 氯化钠，制剂溶液的pH值为 6.2 ；任选地，浓度不高于 0.3mg/mL 的聚山梨酯80。

在一个实施方式中，所述一种或多种其他致病的HPV型别选自HPV35型、39型、51型、56型和59型。

在一个实施方式中，其中至少一种所述HPV病毒样颗粒为嵌合的HPV病毒样颗粒，所述嵌合的HPV病毒样颗粒包含一种嵌合HPV L1蛋白；所述嵌合HPV L1蛋白自其N末端至C末端方向包含：

a.衍生于第一型别乳头瘤病毒L1蛋白的N端片段，所述N端片段保持该型别L1蛋白的免疫原性，其中第一型别的乳头瘤病毒选自HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型和58型和一种或多种其他致病的HPV型别；和

b.衍生于第二型别乳头瘤病毒L1蛋白的C端片段，所述第二型别乳头状瘤病毒L1蛋白具有相较于其他型别的L1蛋白表达量和可溶性较好的特性；

其中嵌合HPV L1蛋白具有第一型别乳头瘤病毒L1蛋白的免疫原性。

在一个实施方式中，所述N端片段为将所述第一型别乳头瘤病毒L1蛋白的天然序列的C端截短

于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段, 以及与其具有至少 98% 的同一性的片段; 并且所述 C 端片段为将第二型别乳头状瘤病毒 L1 蛋白的天然序列的 N 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段, 以及该片段进一步突变、缺失和/或添加而产生的功能性变体。

在一个实施方式中, 所述 C 端片段含有一个或多个核定位序列。

在一个实施方式中, 其中所述第一型别乳头瘤 L1 蛋白选自 HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、35 型、39 型、45 型、51 型、52 型、56 型或 58 型; 优选地, 其天然序列分别为 SEQ ID No: 30, SEQ ID No: 31, SEQ ID No: 32, SEQ ID No: 33, SEQ ID No: 34, SEQ ID No: 35, SEQ ID No: 36, SEQ ID No: 37, SEQ ID No: 38, SEQ ID No: 39, SEQ ID No: 40, 或 SEQ ID No: 41 所示出的编码基因编码的氨基酸序列;

所述第二型别乳头瘤病毒 L1 蛋白选自 HPV 16 型、28 型、33 型、59 型、或 68 型 L1 蛋白;

更优选地, 所述第二型别乳头瘤病毒 L1 蛋白选自 HPV 33 型或 HPV 59 型 L1 蛋白。

在一个实施方式中, 所述 C 端片段为 SEQ ID No:1; 或其长度为 m1 个氨基酸的片段, 优选涵盖 SEQ ID No:1 的第 1-m1 位氨基酸的片段; 其中 m1 为 8-26 的整数; 或所述 C 端片段为 SEQ ID No:2; 或其长度为 m2 个氨基酸的片段, 优选涵盖 SEQ ID No:2 的第 1-m2 位氨基酸的片段; 其中 m2 为 13-31 的整数。

在一个实施方式中, 所述 C 端片段为 SEQ ID No:3; 或其长度为 n 个氨基酸的片段, 优选涵盖 SEQ ID No:3 的第 1-n 位氨基酸的片段; 其中 n 为 16-38 的整数。

在一个实施方式中, 所述 HPV 6 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:4 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99% 或 100% 的同一性;

所述 HPV 11 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:5 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99% 或 100% 的同一性;

所述 HPV 16 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:6 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99% 或 100% 的同一性;

所述 HPV 18 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:7 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99% 或 100% 的同一性;

所述 HPV 31 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:8 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99% 或 100% 的同一性;

所述 HPV 35 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:9 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99% 或 100% 的同一性;

所述 HPV 39 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No: 10 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99% 或 100% 的同一性;

所述 HPV 45 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:11 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99% 或 100% 的同一性;

所述 HPV 51 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:12 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99% 或 100% 的同一性;

所述 HPV 52 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:13 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性；

所述 HPV 56 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:14 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性；和

所述 HPV 58 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:15 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性。

在一个实施方式中，所述 N 端片段的 C 末端与所述 C 端片段的 N 末端直接连接或通过接头连接。

在一个实施方式中，当所述 N 端片段的 C 末端与所述 C 端片段的 N 末端连接时，在连接点的正负 4 个氨基酸位点的范围内存在以下连续氨基酸序列：RKFL；优选地，在连接点的正负 6 个氨基酸位点的范围内存在以下连续氨基酸序列：LGRKFL。

在一个实施方式中，所述嵌合的 HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、35 型、39 型、45 型、51 型、52 型、56 型和 58 型嵌合 HPV L1 蛋白分别与 SEQ ID No:16、SEQ ID No:17、SEQ ID No:18、SEQ ID No:19、SEQ ID No:20、SEQ ID No: 21、SEQ ID No:22、SEQ ID No:23、SEQ ID No:24、SEQ ID No:25、SEQ ID No: 26 和 SEQ ID No:27 具有 98%、98.5%、99%、99.5%或 100%的同一性；以及 HPV 33 型 L1 蛋白和 HPV 59 型 L1 蛋白分别与 SEQ ID No:28 和 SEQ ID No:29 具有 98%、98.5%、99%、99.5%或 100%的同一性。

在一个实施方式中，所述制剂包含分别具有 SEQ ID No:16、SEQ ID No:17、SEQ ID No:18、SEQ ID No:19、SEQ ID No:20、SEQ ID No:21、SEQ ID No:22、SEQ ID No:23、SEQ ID No:24、SEQ ID No:25、SEQ ID No:26 和 SEQ ID No: 27 所示氨基酸序列的 HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、35 型、39 型、45 型、51 型、52 型、56 型和 58 型嵌合 HPV L1 蛋白；以及

分别具有 SEQ ID No:28 和 SEQ ID No: 29 所示氨基酸序列的 HPV 33 型 L1 蛋白和 HPV 59 型 L1 蛋白。

在一个方面，本发明提供一种预防 HPV 相关疾病或感染的方法，其包括：向受试者施用该多价人乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂稳定制剂。所述预防可被认为是治疗，两者可互换使用。在一个实施方式中，受试者是人。

在一个方面，所述制剂在 2~8℃条件下至少可稳定保存 24 个月，在 25℃至少可稳定保存 16 个周。

在一个方面，本发明提供一种所述人乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂在制备一种用于预防 HPV 相关疾病或感染的疫苗中的应用。

附图说明

图 1 是实施例 1 中各配方样品的吸附度检测结果。

图 2 是实施例 1 中各配方样品的抗原含量分析结果。T0:37℃, 第 0 周；37℃_1W:37℃,第 1 周；37℃_2W:37℃,第 2 周；37℃_4W:37℃,第 4 周。

图 3 是实施例 2 中各配方样品的吸附度检测结果。

图 4 是实施例 2 中各配方样品的抗原含量分析结果。T0:37°C, 第 0 周; 37°C_1W:37°C, 第 1 周; 37°C_2W:37°C, 第 2 周; 37°C_4W:37°C, 第 4 周。

图 5 是实施例 3 中各配方样品的吸附度检测结果。

图 6 是实施例 3 中各配方样品的抗原含量分析结果。T0:37°C, 第 0 周; 37°C_1W:37°C, 第 1 周; 37°C_2W:37°C, 第 2 周; 37°C_4W:37°C, 第 4 周。

图 7 是实施例 4 中各配方样品的吸附度检测结果。

图 8 是实施例 4 中各配方样品的抗原含量分析结果。T0:37°C, 第 0 周; 37°C_1W:37°C, 第 1 周; 37°C_2W:37°C, 第 2 周; 37°C_4W:37°C, 第 4 周。

发明详述

本发明提供了一种人乳头瘤病毒疫苗的稳定制剂, 解决了贮存和运输过程中的抗体稳定性问题。保证给药前抗原仍具有预防所需要的免疫原性和安全性。

术语“制剂”指保持活性组分的生物学活性有效, 且不含对受试者有不可接受的毒性的其他成分的组合物。此类制剂是无菌的。“无菌”指没有活菌或者没有或基本上没有所有活的微生物及其孢子。

本文中所用的“稳定”制剂指其中的活性组分在贮藏后基本上保留其物理稳定性和/或化学稳定性和/或生物学活性的制剂。优选地, 制剂在贮藏后基本上保留其物理和化学稳定性, 以及其生物学活性。

术语“患者”或“受试者”可以互换使用, 指患有依照本发明的状况或疾病的任何哺乳动物。优选人。

本文中使用的“生理上可接受的”指一种缓冲液、赋形剂或盐的浓度或离子强度使得制剂与所免疫的目标宿主, 例如人之间生物学上相容。

本发明的稳定制剂含有人乳头瘤病毒病毒样颗粒、缓冲液、渗透压调节剂和铝佐剂。

术语“包含”及“含有”指除提及的成分之外, 还可以包含另外的成分。

当用于本文和所附权利要求书中时, 单数形式“一”、“一种”、“另一”和“所述”包括复数指代对象, 除非上下文明确地另有指示。

如本文中使用的, “缓冲液”指通过其酸-碱配合成分的作用来抵抗 pH 变化的缓冲溶液。本发明的一个实施方案中, 选用组氨酸缓冲液, 制剂溶液的 pH 优选 5.9-6.5 左右, 更优选为 6.2。

如本文中使用的, “表面活性剂”指表面活性作用剂, 在一个实施方案中, 本文中的表面活性剂为聚山梨酯 80。

术语“渗透压调节剂”意指药学可接受渗透压调节剂。合适的渗透压调节剂包括但不限于盐, 在本发明的一个实施方案中为氯化钠(NaCl)浓度为约 150mM 至 320mM。

术语“佐剂”指一种增强免疫应答的化合物或混合物。特别的, 疫苗可以包含佐剂。用于本发明的佐剂选自羟基磷酸铝 (AlPO_4)、非晶形的羟基磷酸铝硫酸盐 (AAHS) 或氢氧化铝 ($\text{Al}(\text{OH})_3$) 其中的一种或多种, 优选为羟基磷酸铝 (AlPO_4)。

可以多种不同方式定性和/或定量评估蛋白质在选定温度下贮藏选定时间段后的“稳定性”。本发明

的实施方案中，通过酶联免疫吸附测定(ELISA)获得可结合重组人乳头瘤病毒中和抗体的活性抗原含量，对比各时间点的活性抗原含量与 T_0 的比值，比较各制剂的稳定性；采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法，通过离心获得未吸附到磷酸铝佐剂上的抗原并进行含量分析，计算得到吸附度；通过分别检测人乳头瘤病毒疫苗制剂及阳性对照与重组人乳头瘤病毒中和抗体的 EC_{50} ，计算疫苗制剂与阳性对照 EC_{50} 比值，从而测定疫苗的体外相对效力。

术语“免疫原性”是指某种物质，例如蛋白质或多肽刺激免疫应答的能力，即刺激产生抗体，尤其是产生体液或者刺激细胞介导的应答的能力。

术语“HPV”或“HPV 病毒”指乳头状瘤病毒科的乳头状瘤病毒，为无包膜 DNA 病毒，该病毒基因组为双链闭环 DNA，大小约为 8kb，通常可以分为三个区域：①早期区(E)，含有编码 E1、E2、E4~E7 病毒复制，转录及转化有关的非结构蛋白的 6 个开放阅读框，以及 E3 和 E8 开放阅读框；②晚期区(L)含有编码主要衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白 L2 的阅读框；③长调控区(LCR)不编码任何蛋白，但具有复制的起源以及多个转录因子结合位点。

术语“HPV L1 蛋白”及“HPV L2 蛋白”指由 HPV 基因的晚期区(L)编码，在 HPV 感染周期中晚期合成的蛋白。L1 蛋白质是主要的衣壳蛋白并且具有 55-60kDa 的分子量。L2 蛋白质是次要的衣壳蛋白质。72 个 L1 五聚体构成二十面体 HPV 病毒粒子的外壳，包裹闭环双链 DNA 微染色体。L2 蛋白质位于 L1 蛋白质内侧。

术语“病毒样颗粒”是含有某种病毒的一个或多个结构蛋白的空心颗粒，没有病毒核酸。

术语“任一型别乳头瘤病毒病毒样颗粒的浓度”指任一型别乳头瘤病毒病毒样颗粒在制剂中的含量，而术语“所有型别乳头瘤病毒病毒样颗粒的总计浓度”为制剂中包含的各个型别的乳头瘤病毒病毒样颗粒的浓度的总和。

本发明的一个实施方案中采用记载于 2020 年 7 月 17 日提交的专利申请 PCT/CN2020/102601 的人乳头瘤病毒多价免疫原性组合物，PCT/CN2020/102601 因提及而引入本说明书以及权利要求书。

本发明的一个特别优选的实施方案中，制剂含有 0.74mg/mL 的乳头瘤病毒病毒样颗粒，1.0mg/mL 磷酸铝佐剂，18mM 组氨酸缓冲液，320mM 氯化钠，pH 值为 6.2。其中由于制剂制备过程中的工艺残留，疫苗中会含有浓度不高于 0.3mg/mL 的聚山梨酯 80。该制剂具有良好的稳定性，在 2~8℃ 条件下至少可稳定保存 24 个月，在 25℃ 至少可稳定保存 16 个周。

本发明的制剂可以以液体形式提供或者可以以冻干形式提供。可以通过在给药之前重建冻干制剂。

实施例

本发明通过参照以下实施例会得到更完整的理解。然而，它们不应解释为限制本发明的范围。所有文献、专利和专利申请因引用而并入本文。

以下的实施例中，所用的各型乳头瘤病毒病毒样颗粒，其制备、表征和性能鉴定记载于 2020 年 7

月 17 日提交的专利申请 PCT/CN2020/102601。

以下的实施例中，所用的检测方法如下所述：

1) 抗原含量分析 (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA)

使用解吸附缓冲液将阳性对照 (人乳头瘤病毒病毒样颗粒标准品，来源：神州细胞工程有限公司，为嵌合的 HPV 6 型、16 型、18 型、31 型、35 型、30 型、45 型、51 型、52 型、56 型的嵌合 HPV L1 蛋白以及 HPV33 型和 HPV59 型 L1 蛋白，分别对应氨基酸序列 SEQ ID NO:16-29，下文同) 及供试品完全溶解，作为待检的阳性对照及供试品。

将重组人乳头瘤病毒中和抗体 (来源：北京义翘神州科技股份有限公司，下文同) 与固相载体结合，形成固相抗体。用样品稀释液稀释待检的阳性对照及供试品，然后与固相抗体进行结合，形成固相抗原抗体复合物；然后加酶标抗体，加底物显色，显色产物在 450nm 波长处进行读数。以一系列的阳性对照的浓度与相应的吸光度进行直线回归，将供试品测得的吸光值代入直线回归方程，即可求得待检样本中的抗原含量 (M. Shank-Retzlaff, F. Wang, T. Morley et al. Correlation between Mouse Potency and In Vitro Relative Potency for Human Papillomavirus Type 16 Virus-Like Particles and Gardasil Vaccine Samples. Human Vaccines, 1:5, 191-197)。

2) 吸附度分析 (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA)

将重组人乳头瘤病毒中和抗体与固相载体结合，形成固相抗体。对待检样品进行离心，取上清液作为供试品。用样品稀释液对阳性对照、供试品进行相应的稀释，然后与固相抗体进行结合，形成固相抗原抗体复合物；然后加酶标抗体，加底物显色，显色产物在 450nm 波长处进行读数。以一系列的阳性对照的浓度与相应的吸光度进行直线回归，将供试品测得的吸光值代入直线回归方程，即可求得上清液中的抗原浓度，然后通过下面的公式计算得到待检样本的吸附度 (Michael J. Caulfield, Li Shi, Su Wang et al. Effect of Alternative Aluminum Adjuvants on the Absorption and Immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in Mice. Human Vaccines 3:4, 139-146)。

吸附度 (%) = (1-上清液中的抗原浓度/待检样本的抗原浓度) %。

3) 体外相对效力测定 (In Vitro Relative Potency, IVRP)

使用解吸附缓冲液将阳性对照 (十四价人乳头瘤病毒疫苗 (6,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 型) 对照品，来源：北京神州细胞生物技术集团股份公司，序列同供试品中的蛋白序列) 及供试品完全溶解，作为待检的阳性对照及供试品。将重组人乳头瘤病毒中和抗体稀释至终浓度 2μg/mL，按照 100μL/孔加入到 96 孔板中，轻拍板子使样品混匀，4℃ 条件下包被过夜；用洗涤液按 200μL/孔洗板 1 次，扣干酶标板；再用封闭液按 300μL/孔封闭酶标板，室温下封闭一小时；用洗涤液按 300μL/孔洗涤 2 次，每孔加入 100μL 经过处理后的空白对照 (供试品相应的缓冲液)、待检的阳性对照及供试品，室温下作用 1 小时；用洗涤液按 200μL/孔洗板 3 次后，以 100μL/孔加入稀释后的酶标记的重组人乳头瘤病毒中和抗体；室温下作用 1 小时，用洗涤液按 200μL/孔洗板 3 次，以 200μL/孔加入显色液，室温放置 20±5min；以 50μL/孔加入终止液终止反应；用酶标仪检测 450nm 的吸光值。采用计算机程序 Origin 或四参数拟合

方法进行处理，以阳性对照或供试品浓度为横坐标，以平均吸光强度为纵坐标，获得供试品和阳性对照的 EC₅₀，以供试品的 EC₅₀除以阳性对照的 EC₅₀得到供试品的体外相对效力（M. Shank-Retzlaff, F. Wang, T. Morley et al. Correlation between Mouse Potency and In Vitro Relative Potency for Human Papillomavirus Type 16 Virus-Like Particles and Gardasil Vaccine Samples.Human Vaccines, 1:5, 191-197）。

实施例 1：表面活性剂浓度的筛选研究

本实施例的乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的配方如下表所示：

表 1 不同表面活性剂浓度的制剂

制剂配方编号	乳头瘤病毒病毒样颗粒	磷酸铝佐剂	组氨酸缓冲液	氯化钠	聚山梨酯 80	pH
F1	0.74mg/mL	1.0mg/mL	18mM	320mM	0.00wt%	6.5
F2	0.74mg/mL	1.0mg/mL	18mM	320mM	0.02wt%	6.5

乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的制备方法：

取一定量的 HPV 18 病毒样颗粒，调整其配方，然后与磷酸铝佐剂混合，4℃吸附过夜，使乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂中的 pH、乳头瘤病毒病毒样颗粒、磷酸铝佐剂、组氨酸、氯化钠及聚山梨酯 80 的相应浓度符合表 1 的要求，无菌分装，做好相应编号后放置于 37℃恒温箱中，并于第 0 周取出进行吸附度、抗原含量分析，于第 1、2、4 周取出进行抗原含量分析。

分析检测方法：

吸附度分析：其检测原理为通过离心获得未吸附到磷酸铝佐剂上的抗原并进行含量分析，计算得到吸附度。

抗原含量分析：其检测原理为通过 ELISA 获得可结合重组人乳头瘤病毒中和抗体的活性抗原含量，通过将各时间点的活性抗原含量与 T₀ 的比值，比较各制剂的稳定性，该比值越高，说明制剂中活性抗原含量越高，活性维持的越好。

检测结果见表 2-3 和图 1-2。

表 2 HPV 18 病毒样颗粒制剂吸附度

Num	结合于铝佐剂的%HPV18 VLPs
F1	99.8
F2	99.9

表 3 HPV 18 病毒样颗粒制剂抗原含量

时间点	HPV18VLP 含量(与 T ₀ 的百分比, %)	
	F1	F2
T ₀	100	100
37℃_1W	87.9	88.2
37℃_2W	84.8	85.3
37℃_4W	54.5	55.9

检测结果表明，两种乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的吸附度均在 99%以上，且乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗在 F1、F2 中的抗原含量变化趋势无明显差异，即 F1、F2 的稳定性相当。

实施例 2：pH 的筛选研究

本实施例的乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的配方如下表所示：

表 4 不同 pH 的制剂

制剂配方编号	乳头瘤病毒病毒样颗粒	磷酸铝佐剂	组氨酸缓冲液	氯化钠	聚山梨酯 80	pH
F1	0.74mg/mL	1.0mg/mL	18mM	320mM	0.00wt%	5.9
F2	0.74mg/mL	1.0mg/mL	18mM	320mM	0.00wt%	6.2
F3	0.74mg/mL	1.0mg/mL	18mM	320mM	0.00wt%	6.5

乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的制备方法：

取一定量的 HPV 18 病毒样颗粒，调整其配方，然后与磷酸铝佐剂混合，4℃吸附过夜，使乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂中的 pH、乳头瘤病毒病毒样颗粒、磷酸铝佐剂、组氨酸、氯化钠及聚山梨酯 80 的相应浓度符合表 4 的要求，无菌分装，做好相应编号后放置于 37℃恒温箱中，并于第 0 周取出进行吸附度、抗原含量分析，于第 1、2、4 周取出进行抗原含量分析。

分析检测方法：

吸附度分析：其检测原理为通过离心获得未吸附到磷酸铝佐剂上的抗原并进行含量分析，计算得到吸附度。

抗原含量分析：其检测原理为通过 ELISA 获得可结合重组人乳头瘤病毒中和抗体的活性抗原含量，通过将各时间点的活性抗原含量与 T₀ 的比值，比较各制剂的稳定性，该比值越高，说明制剂中活性抗原含量越高，活性维持的越好。

检测结果见表 5-6 和图 3-4。

表 5HPV 18 病毒样颗粒制剂吸附度

Num	结合于铝佐剂的%HPV18 VLPs
F1	99.4
F2	99.4
F3	99.8

表 6 HPV 18 病毒样颗粒制剂抗原含量

时间点	HPV18VLP 含量 (与 T0 的百分比, %)		
	F1	F2	F3
T ₀	100	100	100
37℃_1W	93.5	100	87.9
37℃_2W	87.1	96.6	84.8
37℃_4W	90.3	82.8	54.5

检测结果表明, 3 种乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的吸附度均在 99%以上, 且乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗在 F1、F2 中的抗原含量变化趋势优于 F3 制剂, 即 F1、F2 的稳定性优于 F3。

实施例 3: 渗透压调节剂浓度的筛选研究

本实施例的乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的配方如下表所示:

表 7 不同渗透压调节剂浓度的制剂

制剂配方编号	乳头瘤病毒病毒样颗粒	磷酸铝佐剂	组氨酸缓冲液	氯化钠	聚山梨酯 80	pH
F1	0.74mg/mL	1.0mg/mL	18mM	320mM	0.00wt%	6.2
F2	0.74mg/mL	1.0mg/mL	18mM	150mM	0.00wt%	6.2

乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的制备方法:

取一定量的 HPV 18 病毒样颗粒, 调整其配方, 然后与磷酸铝佐剂混合, 4℃吸附过夜, 使乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂中的 pH、乳头瘤病毒病毒样颗粒、磷酸铝佐剂、组氨酸、氯化钠及聚山梨酯 80 的相应浓度符合表 7 的要求, 无菌分装, 做好相应编号后放置于 37℃恒温箱中, 并于第 0 周取出进行吸附度、抗原含量分析, 于第 1、2、4 周取出进行抗原含量分析。

分析检测方法:

吸附度分析: 其检测原理为通过离心获得未吸附到磷酸铝佐剂上的抗原并进行含量分析, 计算得到吸附度。

抗原含量分析: 其检测原理为通过 ELISA 获得可结合重组人乳头瘤病毒中和抗体的活性抗原含量, 通过将各时间点的活性抗原含量与 T₀ 的比值, 比较各制剂的稳定性, 该比值越高, 说明制剂中活性抗原含量越高, 活性维持的越好。

检测结果见表 8-9 和图 5-6。

表 8 HPV 18 病毒样颗粒制剂吸附度

Num	结合于铝佐剂的%HPV18 VLPs
F1	99.4
F2	99.6

表 9HPV 18 病毒样颗粒制剂抗原含量

时间点	HPV18VLP 含量 (与 T ₀ 的百分比, %)	
	F1	F2
T ₀	100	100
37℃_1W	87.9	88.2
37℃_2W	84.8	85.3
37℃_4W	54.5	55.9

检测结果表明，两种乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的吸附度均在 99%以上，37℃ 4 周时，F1、F2 制剂中的活性抗原含量变化程度无明显差异，即 F1、F2 的稳定性相当。

实施例 4：缓冲剂浓度的筛选研究

本实施例的乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的配方如下表所示：

表 10 不同的缓冲剂浓度的制剂

制剂配方编号	乳头瘤病毒病毒样颗粒	磷酸铝佐剂	组氨酸缓冲液	氯化钠	聚山梨酯 80	pH
F1	0.74mg/mL	1.0mg/mL	10mM	320mM	0.00wt%	6.2
F2	0.74mg/mL	1.0mg/mL	18mM	320mM	0.00wt%	6.2
F3	0.74mg/mL	1.0mg/mL	26mM	320mM	0.00wt%	6.2

乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的制备方法：

取一定量的 HPV 18 病毒样颗粒，调整其配方，然后与磷酸铝佐剂混合，4℃吸附过夜，使乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂中的 pH、乳头瘤病毒病毒样颗粒、磷酸铝佐剂、组氨酸、氯化钠及聚山梨酯 80 的相应浓度符合表 10 的要求，无菌分装，做好相应编号后放置于 37℃恒温箱中，并于第 0 周取出进行吸附度、抗原含量分析，于第 1、2、4 周取出进行抗原含量分析。

分析检测方法：

吸附度分析：其检测原理为通过离心获得未吸附到磷酸铝佐剂上的抗原并进行含量分析，计算得到吸附度。

抗原含量分析：其检测原理为通过 ELISA 获得可结合重组人乳头瘤病毒中和抗体的活性抗原含量，通过将各时间点的活性抗原含量与 T₀ 的比值，比较各制剂的稳定性，该比值越高，说明制剂中活性抗原含量越高，活性维持的越好。

检测结果见表 11-12 和图 7-8。

表 11 HPV 18 病毒样颗粒制剂吸附度

Num	结合于铝佐剂的%HPV18 VLPs
F1	99.6

F2	99.4
F3	99.6

表 12 HPV 18 病毒样颗粒制剂抗原含量

时间点	HPV18VLP 含量 (与 T ₀ 的百分比, %)		
	F1	F2	F3
T ₀	100	100	100
37℃_1W	96.6	100	76.5
37℃_2W	96.6	96.6	70.6
37℃_4W	89.7	82.8	70.6

检测结果表明, 3 种乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂的吸附度均在 99% 以上, 且乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗在 F1、F2 中的抗原含量变化趋势优于 F3 制剂, 即 F1、F2 的稳定性优于 F3。

实施例 5: 各型 (6,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 型) 乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂处方确认研究

分别对各型 (6,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 型) 乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂 (制剂配方为 0.74mg/mL 乳头瘤病毒病毒样颗粒+1.0mg/mL 磷酸铝佐剂+18mM 组氨酸缓冲液+320mM 氯化钠, pH 值为 6.2) 进行 2~8℃ 稳定性考察, 其中由于制剂制备过程中的工艺残留, 疫苗中会含有浓度不高于 0.3mg/mL 的聚山梨酯 80。考察时间点为 3m (3 个月)、6m (6 个月)、9m (9 个月)、12m (12 个月), 考察项为吸附度和体外相对效力。

分析检测方法:

吸附度: 其检测原理为通过离心获得未吸附到磷酸铝佐剂上的抗原并进行含量分析, 计算得到吸附度。

体外相对效力: 该方法的检测原理为通过分别检测供试品及阳性对照与重组人乳头瘤病毒中和抗体的 EC₅₀, 计算供试品与阳性对照 EC₅₀ 的百分比, 该值越高, 表明供试品的体外相对效力越高, 供试品质量越好。

实验结果见表 13。

实验结果表明, 本发明公开的各型乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗制剂具有良好的稳定性, 2~8℃ 条件下至少可稳定保存 12 个月。

表 13 十四型 (6,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 型) 乳头瘤病毒病毒样颗粒

佐剂吸附液制剂的稳定性数据

乳头瘤病毒病毒样颗粒型	吸附度 (%)					体外相对效力 (%)				
	T0	4℃ -3m	4℃ -6m	4℃ -9m	4℃ -12m	T0	4℃ -3m	4℃ -6m	4℃ -9m	4℃ -12m
6	98	99	99	100	>99	101	117	99	116	113
11	99	100	100	>99	>99	96	113	108	143	113
16	>99	>99	>99	>99	>99	92	116	100	130	97

批 型 时间		体外相对效力 (%)													
		6	11	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59
Lot1	0 周	95	97	95	107	97	95	107	95	97	103	106	93	97	89
	2 周	90	96	89	85	96	97	91	83	86	88	84	92	87	90
	4 周	91	93	87	79	85	101	103	101	99	94	106	95	94	92
	8 周	92	92	89	88	88	87	87	105	81	92	88	93	88	91
	16 周	89	85	95	82	80	87	85	96	84	94	89	88	90	85
Lot2	0 周	103	95	93	114	113	93	118	113	94	88	107	101	113	99
	2 周	86	92	84	92	87	88	87	96	84	88	78	93	97	87
	4 周	94	89	75	84	82	90	100	92	93	94	96	92	101	96
	8 周	97	90	86	93	79	84	84	104	76	100	80	90	93	96
	16 周	86	74	90	79	69	87	80	96	78	101	73	68	80	82
Lot3	0 周	90	97	98	105	118	91	115	106	95	93	102	92	118	98
	2 周	76	94	76	86	81	76	84	97	87	92	78	93	104	84
	4 周	85	92	76	78	71	84	94	89	88	88	93	90	95	86
	8 周	86	94	90	86	73	80	80	91	72	89	72	84	92	87
	16 周	73	82	94	70	72	89	92	85	69	85	64	69	90	80

表 15 重组十四价人乳头瘤病毒疫苗

(6,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 型) 的吸附度 (25℃)

批 型 时间		吸附度 (%)													
		6	11	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59
Lot1	0 周	98	99	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	2 周	99	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	4 周	99	99	>99	>99	>99	99	99	>99	>99	>99	>99	99	>99	>99
	8 周	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	16 周	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
Lot2	0 周	99	100	100	>99	>99	>99	>99	>99	100	>99	>99	>99	>99	>99
	2 周	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	4 周	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	8 周	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	16 周	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
Lot3	0 周	99	99	99	>99	>99	>99	>99	>99	99	>99	>99	>99	>99	>99
	2 周	99	99	99	100	99	99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	4 周	100	100	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	100	>99	>99
	8 周	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	16 周	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99

表 16 重组十四价人乳头瘤病毒疫苗

(6,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 型) 的体外相对效力 (4℃)

批 型 时间		体外相对效力 (%)													
		6	11	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59
Lot1	0 个月	95	97	95	107	97	95	107	95	97	103	106	93	97	89
	3 个月	113	115	100	99	109	103	107	113	112	112	110	132	114	127
	6 个月	109	102	98	114	114	100	102	105	104	104	100	100	105	102
	9 个月	125	119	111	108	118	122	115	107	105	98	95	100	92	94
	12 个月	93	97	92	87	97	94	96	96	102	97	97	100	97	99
	18 个月	110	102	103	99	100	98	105	100	99	108	99	96	101	104
	24 个月	113	101	96	95	98	99	95	98	101	95	97	95	96	100
Lot2	0 个月	103	95	93	114	113	93	118	113	94	88	107	101	113	99
	3 个月	109	103	94	102	97	86	101	129	106	114	108	116	112	132
	6 个月	96	88	81	105	109	94	96	111	105	111	95	100	99	108
	9 个月	123	112	103	106	107	114	110	112	96	101	87	95	95	96
	12 个月	133	89	92	88	93	92	98	100	89	84	89	86	89	98
	18 个月	107	94	103	101	98	82	96	107	99	105	99	100	106	117
	24 个月	110	90	90	92	88	96	95	100	97	99	95	94	100	102
Lot3	0 个月	90	97	98	105	118	91	115	106	95	93	102	92	118	98
	3 个月	100	95	95	103	93	76	107	121	104	115	109	92	121	121
	6 个月	96	96	81	96	124	79	90	98	100	115	98	93	101	104
	9 个月	113	113	103	99	118	94	103	102	103	97	82	91	93	96
	12 个月	115	98	100	89	99	78	92	104	109	95	99	88	104	106
	18 个月	93	96	101	87	96	69	96	102	99	94	97	97	104	110
	24 个月	103	93	92	89	84	72	91	94	92	80	83	79	97	91

表 17 重组十四价人乳头瘤病毒疫苗

(6,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 型) 的吸附度 (4℃)

批 型 时间		吸附度 (%)													
		6	11	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59
Lot1	0 个月	98	99	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	3 个月	98	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	6 个月	99	100	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	9 个月	99	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	12 个月	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	18 个月	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	24 个月	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
Lot2	0 个月	99	100	100	>99	>99	>99	>99	>99	100	>99	>99	>99	>99	>99
	3 个月	99	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	6 个月	100	>99	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	9 个月	100	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	12 个月	100	>99	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	18 个月	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99

WO 2022/152204

PCT/CN2022/071782

	24 个月	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
Lot3	0 个月	99	99	99	>99	>99	>99	>99	>99	99	>99	>99	>99	>99	>99
	3 个月	99	100	100	>99	>99	>99	>99	>99	100	>99	>99	>99	>99	>99
	6 个月	100	100	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	9 个月	100	100	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	12 个月	100	>99	100	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	18 个月	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
	24 个月	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99

实验结果表明，本发明公开的十四价人乳头瘤病毒疫苗（6,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 型）制剂具有良好的稳定性，2~8℃条件下至少可稳定保存 24 个月，在 25℃至少可稳定保存 16 周。

序列表

序 列 编 号	序列描述	氨基酸序列
SEQ ID No: 1	HPV 33 型 L1 蛋白的 474-499 氨 基酸序列	KAKPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 2	HPV 33 型 L1 蛋白的 469-499 氨 基酸序列	LQAGLKAKPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 3	HPV 59 型 L1 蛋白的 471-508 氨 基酸序列	LQLGARPKPTIGPRKRAAPAPTSTPSPKRVKRRKSSRK
SEQ ID No: 4	HPV 6 型 L1 蛋 白 的 1-469 氨基 酸序列	MWRPSDSTVYVPPNPVSKVVATDAYVTRTNIFYHASSRLLAVGHPYFSIKRANKTVVPKVS GYQYRVFKVVLDPNKFALPDSSLFDPTTQRLVWACTGLEVGRGQPLGVGVSGHPFLNKYDD VENSGSGGNPGQDNRVNVGMDYKQTQLCMVGCAPPLGEHWGKGKQCTNTPVQAGDCPP LELITSVIQDGMVDTGFGAMNFADLQTNKSDVPIDICGTTCKYPDYQLQMAADPYGDRLFFFL RKEQMFARHFFNRAGEVGEVPDPTLIKSGNRTSVGSSIVNTPSGSLVSSEAQLFNKPYWL QKAQGHNNGICWGNQLFVTVDTRSTNMTLCASVTTSSYTNSDYKEYMRHVEEYDLQFIF QLCSITLSAEVMAYIHTMNPVLEDWNFGLSPPPNGTLEDYRYVQSQAITCQKPTPEKEKPD PYKNLSFWEVNLKEKFSSELDQYPLGRKFLLQSGY
SEQ ID No: 5	HPV 11 型 L1 蛋白的 1-470 氨基 酸序列	MWRPSDSTVYVPPNPVSKVVATDAYVKRTNIFYHASSRLLAVGHPYYSIKKVNKTVPKVS GYQYRVFKVVLDPNKFALPDSSLFDPTTQRLVWACTGLEVGRGQPLGVGVSGHPFLNKYDD VENSGGYGGNPGQDNRVNVGMDYKQTQLCMVGCAPPLGEHWGKGKQCSNTSVQNGDC PPELITSVIQDGMVDTGFGAMNFADLQTNKSDVPLDICGTVCKYPDYQLQMAADPYGDRLF FYLRKEQMFARHFFNRAGTVGEVPDDLLVKGNNRSSHVASSIVHTPSGSLVSSEAQLFNKP YWLQKAQGHNNGICWGNHFLVTVDTRSTNMTLCASVSKSATYTNSDYKEYMRHVEEFDL QFIFQLCSITLSAEVMAYIHTMNPVLEDWNFGLSPPPNGTLEDYRYVQSQAITCQKPTPEKE KQDPYKDMSFWEVNLKEKFSSELDQFPLGRKFLLQSGY
SEQ	HPV 16 型	MSLWLPSEATVYLPPVPVSKVVSTDEYVARTNIYYHAGTSRLLAVGHPYFPIKKPNNNKILVPK

ID No: 6	L1 蛋白的 1-474 氨基酸序列	VSGLQYRVFRIHLPDPNKFPGPDTSFYNPDQRLVWACVGVEVGRGQPLGVGISGHPLLNKL DDTENASAYAANAGVDNRECISMDYKQTQLCLIGCKPPIGEHWGKGSPCTNVAVNPGDCPP LELINTVIQDGMVDGTGFGAMDFTTLQANKSEVPLDICTSICKYPDYIKMVSEPYGDSLFFYLRR EQMFVRHLFNRAGAVGENVPDDLYIKGSGSTANLASSNYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWLQ RAQGHNNNGICWGNQLFVTVDTRSTNMSLCAAISTSETTYKNTNFKEYLRHGEEYDLQFIFQ LCKITLTADVMTYIHSMNSTILEDWNFGLQPPPGGTLEDTYRFVTSQAIACQKHTPPAPKEDPL KKYTFWEVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLQAGL
SEQ ID No: 7	HPV 18 型 L1 蛋白的 1-470 氨基酸序列	MALWRPSDNTVYLPPPSVARVVNTDDYVTRTSIFYHAGSSRLLTGVNPFYFRVPAGGGNKQDI PKVSAYQYRVFRVQLPDPNKFGLPDTSIYNPETQRLVWACAGVEIGRGQPLGVLSGHPFYNK LDDTESSHAATSNVSEDVRDNVSDYKQTQLCILGCAPAIGEHWAKGTACKSRPLSQGDCPPL ELKNTVLEDGDMVDGTGFGAMDFTLQDTKCEVPLDICQSICKYPDYLMQMSADPYGDSMFFCL RREQLFARHFWNRAGTMGDTVQSLYIKGTGMRASPGSCVSPSPSGSIVTSDSQLFNKPYW LHKAQGHNNNGVCWHNQLFVTVDTRSTNLTICASTQSPVPGQYDATKFKQYSRHVEEYDL QFIFQLCTITLTADVMSYIHSMNSSILEDWNFVGPPPTTSLVDTYRFVQSVAITCQKDAAPAE NKDPYDKLKFVNVDLKEKFSLDLDQYPLGRKFL
SEQ ID No: 8	HPV 31 型 L1 蛋白的 1-475 氨基酸序列	MSLWRPSEATVYLPPVPVSKVSTDEYVTRTNIYYHAGSARLLTVGHPYYSIPKSDNPKKIVVPK VSGLQYRVFRVRLPDPNKFPGPDTSFYNPETQRLVWACVGLEVGRGQPLGVGISGHPLLNKF DDTENSNNRYAGGPGTDNRECISMDYKQTQLCLLIGCKPPIGEHWGKGSPCSNNAITPGDCPPL ELKNSVIQDGMVDGTGFGAMDFTALQDTKSNVPLDICNSICKYPDYLMKMAEPYGDTLFFYL REQMFVRHFFNRSGTVGESVPTDLYIKGSGSTATLANSTYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWM QRAQGHNNNGICWGNQLFVTVDTRSTNMSVCAAIANSDDTTFKSNFKEYLRHGEEFDLQFI FQLCKITLSADIMTYIHSMNPAILEDWNFGLTTPPSGSLEDTYRFVTSQAITCQKSAPQKPKEDP FKDYVFWEVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLQAGY
SEQ ID No: 9	HPV 35 型 L1 蛋白的 1-472 氨基酸序列	MSLWRSNEATVYLPPVSVSKVSTDEYVTRTNIYYHAGSRLLAUGHYPYAIKKQDSNKAIVPK VSGLQYRVFRVRLPDPNKFPGPDTSFYDPASQRLVWACTGVEVGRGQPLGVGISGHPLLNKL DDTENSNNKYVGNSTGTDNRECISMDYKQTQLCLIGCRPPIGEHWGKGTPCNANQVKAGECPP LELLNTVLQDGMVDGTGFGAMDFTTLQANKSDVPLDICSSICKYPDYLMKMSVSEPYGDMLEFFYL RREQMFVRHLFNRAGTVGETVPADLYIKGTTGTLPTSTYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWLQR AQGHNNNGICWSNQLFVTVDTRSTNMSVCSAVSSSDSTYKNDNFKEYLRHGEEYDLQFIFQ LCKITLTADVMTYIHSMNPSILEDWNFGLTPPPSGTLEDTYRYVTSQAVTCQKPSAPKPKDDPL KNYTFWEVDLKEKFSADLDQFPLGRKFLQAGL
SEQ ID No: 10	HPV 39 型 L1 蛋白的 1-469 氨基酸序列	MAMWRSSDSMVYLPPPSVAKVVNTDDYVTRTGIYYAGSSRLLTGVHPYFKVGMNGGRKQ DIPKVSAYQYRVFRVTLDPNKFSPDASLYNPETQRLVWACVGVEVGRGQPLGVGISGHPLY NRQDDTENSFPSTTNKDSRDNVSDYKQTQLCIIGCVPAIGEHWGKGKACKPNNVSTGDCP PLELVNTPIEDGDMIDTGYGAMDFGALQETKSEVPLDICQSICKYPDYLMQMSADVGDMSMFFC LRREQLFARHFWNRGGMVGDAIPAQLYIKGTDIRANPGSSVYCPSPSGSMVTSDSQLFNKPY WLHKAQGHNNNGICWHNQLFTVVDTRSTNFTLSTSISSIPSTYDPSKFKEYTRHVEEYDLQFI FQLCTVTLTDDVMSYIHTMNSSILDNWNFAVAPPPSASLVDTRYLQSAAITCQKDAPAPEKK DPYDGLKFVNVDLREKFSLELDQFPLGRKFL
SEQ ID No: 11	HPV 45 型 L1 蛋白的 1-478 氨基酸序列	MALWRPSDSTVYLPPPSVARVVNTDDYVSRTSIFYHAGSSRLLTGVNPFYFRVVPAGAGNKQA VPKVSAYQYRVFRVALPDPNKFGLPDTIYNPETQRLVWACVGMEIGRGQPLGIGLSGHPFYN KLDDTESAHAATAVITQDVRDNVSDYKQTQLCILGCVPAGEHWAKGTLCQPAQLQPGDCP PLELKNTIIEDGDMVDGTGFGAMDFTLQDTKCEVPLDICQSICKYPDYLMQMSADPYGDSMFFC LRREQLFARHFWNRAGVMGDTVPTDLYIKGTSANMRETPGSCVSPSPSGSITSDSQLFNKP YWLHKAQGHNNNGICWHNQLFVTVDTRSTNLTLCASTQNPVPNTYDPTKFKHYSRHVEEY DLQFIFQLCTITLTAEVMSYIHSMNSSILENWNFVGPPPTTSLVDTYRFVQSVAVTCQKDTTP

		PEKQDPYDKLKFVTVDLKEKFSDDLQYPLGRKFLVQAGL
SEQ ID No: 12	HPV 51 型 L1 蛋白的 1-474 氨基酸序列	MALWRTNDSKVYLPAPVSRIVNTEEYITRTGIYYAGSSRLITLGHYPFPIPKTSTRAAIPKVSFAFYQYRVFRVQLPDPNKFGLPDPNLYNPDTDRLVWGCVGVEVGRGQPLGVGLSGHPLFNKYDDTENSRIANGNAQQQDVRDNTSVDNKQTLCLIGCAPPIGEHWGIGTTCKNTPVPPGDCPPLELVS SVIQDGDMDITGFGAMDFAALQATKSDVPLDISQSVCKYPDYLKMSADTYGNSMFFHLRREQIFARHYYNKLVGVGEDIPNDYYIKSGSGNGRDPESYIYSATPSGSMITSDSQIFNKPYWLHRAQGHNNGICWNNQLFITCVDTRSTNLTISTATAAVSPTFTPSNFKQYIRHGEEYELQFIFQLCKITLTTEVMAYLHTMDPTILEQWNFGLTLPPSASLEDAYRFVRNAATSCQKDTTPQAKPDPLAKYKFWDVDLKERFSLDLQFALGRKFLQVGV
SEQ ID No: 13	HPV 52 型 L1 蛋白的 1-478 氨基酸序列	MSVWRPSEATVYLPVPVSKVVSTDEYVSRTSIYYAGSSRLLTVGHPYFSIKNTSSGNGKKVLVPKVSGLQYRVFRVRLPDPNKFGLPDTSFYNPETQRLVWACTGLEIGRGQPLGVGISGHPLLNKFKDDTETS NKYAGKPGIDNRECLSM DYKQTQLCIGCKPPIGEHWGKGTPC NNNSGNPGDCPPLQLINSVIQDGDMDVTGFGCMDFNTLQASKSDVPIDICSSVCKYPDYLMASEPYGDSLFFFLRREQMFVRHFFNRAGTLGDPVPGDLYIQGSNSGNTATVQSSAFFPTPSGSMVTSESQLFNKPYWLQRAQGHNNGICWGNQLFVTVVDTRSTNMTLCAEVKKESTYKNENFKEYLRHGEEFDLQFIFQLCKITLTADVMTYIHKMDATILEDWQFGLTPPPSASLEDTYRFVTSTAITCQKNTPPKGKE DPLKDYMFWEVDLKEKFSADLDQFPLGRKFLQAGL
SEQ ID No: 14	HPV 56 型 L1 蛋白的 1-467 氨基酸序列	MATWRPSENKVYLPPTPVSKVVATDSYVKRTSIFYHAGSSRLLAVGHPYYSVTKDNTKTNIKPV SAYQYRVFRVRLPDPNKFGLPDTNIYNPDQERLVWACVGLEVG RGQPLGAGLSGHPLFNRLD DTESSNLANNVIEDSRDINSVDGKQTQLCIVGCTPAMGEHWTKGAVCKSTQVTTGDCPPLA LINTPIEDGDMIDTGFAMDFKVLQESKAEVPLDIVQSTCKYPDYLKMSADAYGDSMWFYLR REQLFARHYFN RAGKVGETIPAELYKGSNGREPPSSVYVATPSGSMITSEAQLFNKPYWLQR AQGHNNGICWGNQLFVTVVDTRSTNMTISTATEQLSKYDARKINQYLRHVEEYELQFVFQL CKITLSAEVMAYLHNMNANLLEDWNIGLSPPVATSLEDKYRYVRSTAITCQREQPPTEKQDPL AKYKFWDVNLQDSFSTDLQFPLGRKFL
SEQ ID No: 15	HPV 58 型 L1 蛋白的 1-473 氨基酸序列	MSVWRPSEATVYLPVPVSKVVSTDEYVSRTSIYYAGSSRLLAVGNPYFSIKSPNNNNKVLVPK VSGLQYRVFRVRLPDPNKFGLPDTSFYNPDQRLVWACVGLEIGRGQPLGVGVSGHPYLNKFKDDTETS NRYPAPGSDNRECLSM DYKQTQLCLIGCKPPTGEHWGKG VACNNNAATDCPPL ELFNSIIEDGDMVD TGFGCMDFGLQANKSDVPIDICNSTCKYPDYLMASEPYGDSLFFFLRR EQMFVRHFFNRAGKLGEAVPDDLYIKSGSNTAVIQSSAFFPTPSGSIVTSESQLFNKPYWLQR AQGHNNGICWGNQLFVTVVDTRSTNMTLCTEVTKEGTYKDNDFKEYVRHVEEYDLQFVFQ LCKITLTAEMTYIHTMDSNILEDWQFGLTPPPSASLQD TYRFVTSQAITCQKTAPPKEDPLN KYTFWEVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLQSGL
SEQ ID No: 16	嵌合的 HPV 6 型 L1 蛋白的氨基酸序列	MWRPSDSTVYVPPPNPVSKVVATDAYVTRTNIFYHASSRLLAVGHPYFSIKRANKTVVPKVS GYQYRVFKVVLDPDNKFALPDSSLFDPPTQRLVWACTGLEVG RGQPLGVGVSGHPFLNKYDD VENS GSGGNPGQDN RVNVM DYKQTQLCMVGCAPPLGEHWGKGKQCTNTPVQAGDCPP LELITSVIQDGDMDVTGFGAMNFADLQTNKSDVPIDICGTTCKYPDYLMMAADPYGDRLFFFL RKEQMFARHFFNRAGEVGEVPD TLIKSGSNRTSVGSSIVVNTPSGSLVSSEAQLFNKPYWL QKAQGHNNGICWGNQLFVTVVDTRSTNMTLCASVTTSSSTYNTSDYKEYMRHVEEYDLQFIF QLC SITLSAEVMAYIHTMNP SVLEDWNFGLSPPPNGTLED TYRYVQSQAITCQKPTPEKEKPD PYKNLSFWEVNLKEKFSSELDQYPLGRKFLQSGYKAKPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 17	嵌合的 HPV 11 型 L1 蛋白的氨基酸序列	MWRPSDSTVYVPPPNPVSKVVATDAYVKRTNIFYHASSRLLAVGHPYYSIKVKNKTVPKVS GYQYRVFKVVLDPDNKFALPDSSLFDPPTQRLVWACTGLEVG RGQPLGVGVSGHPFLNKYDD VENS GGYGGNPGQDN RVNVM DYKQTQLCMVGCAPPLGEHWGKGTCQSN TSVQNGDC PPLELITSVIQDGDMDVTGFGAMNFADLQTNKSDVPLDICGTVCYPDYLMMAADPYGDRLF FYLRKEQMFARHFFNRAGTVGEVPDDL VKGGNNRSSVASSIYVHTPSGSLVSSEAQLFNKP

		YWLQKAQGHNNNGICWGNHLFVTVVDTTRSTNMTLCASVSKSATYTNDSYKEYMRHVEEFDL QFIFQLCSITLSAEVMAYIHTMNPSVLEDWNFGLSPPPNGTLEDYRYVQSQAITCQKPTPEKE KQDPYKDMSFWEVNLKEKFSSELDQFPLGRKFLLQSGYKAKPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 18	嵌合的 HPV 16 型 L1 蛋 白的氨基酸 序列	MSLWLPSEATVYLPPVPVSKVSTDEYVARTNIYYHAGTSRLLAVGHPYFIKKPNNNNKILVVK VSGLQYRVFRIHLPDPNKFGLPDTSFYNPDTQRLVWACVGVEVGRGQPLGVGISGHPLLNKL DDTENASAYAANAGVDNRECISMDYKQTQLCLIGCKPPIGEHWGKGSPTNVAVNPGDCPP LELINTVIQDGMVDTGFGAMDFTTLQANKSEVPLDICTSICKYPDYIKMVSEPYGDSLFFYLRR EQMFVRHLFNRAGAVGENVPDDLYIKGSGSTANLASSNYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWLQ RAQGHNNNGICWGNQLFVTVDTRSTNMSLCAAISETTYKNTNFKEYLRHGEEYDLQFIFQ LCKITLTADVMTYIHSMNSTILEDWNFGLQPPPGGTLEDYRFVTSQAIAQCQKHTPPAPKEDPL KKYTFWEVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLLQAGLKAKPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 19	嵌合的 HPV 18 型 L1 蛋 白的氨基酸 序列	MALWRPSDNTVYLPPSVARVVNTDDYVTRTSIFYHAGSSRLLTVGNPYFRVPAGGGNKKQDI PKVSAYQYRVFRVQLPDPNKFGLPDTSIYNPETQRLVWACAGVEIGRGQPLGVLSGHPFYNK LDDTESSHAATS NVSEDVRDNVSDYKQTQLCILGCAPAIGEHWAKGTACKSRPLSQGDCPPL ELKNTVLEDGDMVDTGYGAMDFTLQDTKCEVPLDICQSICKYPDYQLQMSADPYGDSMFFCL RREQLFARHFWRNAGTMGDTVPQSLYIKGTGMRASPGSCVSPSPSGSIVTSDSQLFNKPYW LHKAQGHNNNGICWGNQLFVTVDTRSTNLTICASTQSPVPGQYDATKFKQYSRHHVEEYDL QFIFQLCTITLTADVMSYIHSMNSSILEDWNFGVPPPTTSLVDYRFVQSAITCQKDAAPAE NKDPYDKLKFVNVDLKEKFSLDLDQYPLGRKFLKAKPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 20	嵌合的 HPV 31 型 L1 蛋 白的氨基酸 序列	MSLWRPSEATVYLPPVPVSKVSTDEYVTRTNIYYHAGSARLLTVGHPYYSIPKSDNPKKIVVPK VSGLQYRVFRVRLPDPNKFGLPDTSFYNPETQRLVWACVGLEVGRGQPLGVGISGHPLLNKF DDTENSNNRYAGGPGTDNRECISMDYKQTQLCLIGCKPPIGEHWGKGSPPCSNNAITPGDCPPL ELKNSVIQDGMVDTGFGAMDFTALQDTKSNVPLDICNSICKYPDYLMVAEPYGDTLFFYLRL REQMFVRHFFNRSRGTVGESVPTDLYIKGSGSTATLANSTYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWM QRAQGHNNNGICWGNQLFVTVDTRSTNMSVCAAIANSDDTFKSSNFKEYLRHGEEFDLQFI FQLCKITLSADIMTYIHSMNPAILEDWNFGLTTPPSGSLEDYRFVTSQAITCQKSAPQPKEDP FKDYVFWVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLLQAGYKAKPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 21	嵌合的 HPV 35 型 L1 蛋 白的氨基酸 序列	MSLWRSNEATVYLPPVSVSKVSTDEYVTRTNIYYHAGSSRLLAVGHPYAIKKQDSNKIAVPKV SGLQYRVFRVKLPDPNKFGLPDTSFYDPASQRLVWACTGVEVGRGQPLGVGISGHPLLNKLDD TENSNNKYVGNSTDNRECISMDYKQTQLCLIGCRPPIGEHWGKGTCPNANQVKAGECPPLELL NTVLQDGMVDTGFGAMDFTTLQANKSDVPLDICSSICKYPDYLMVSEPYGDMLEFFYLRR QMFVRHLFNRAGTVGETVPADLYIKGTTGTLPTSYFPTPSGSMVTSDAQIFNKPYWLQRAQG HNNNGICWSNQLFVTVDTRSTNMSVCSAVSSSDSTYKNDNFKEYLRHGEEYDLQFIFQLCKIT LTADVMTYIHSMNPSILEDWNFGLTTPPSGTLEDYRYVTSQAVTCQKPSAPKPKDDPLKNYTF WEVDLKEKFSADLDQFPLGRKFLLQAGLKAKPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 22	嵌合的 HPV 39 型 L1 蛋 白的氨基酸 序列	MAMWRSSDSMVYLPSPSAKVNTDDYVTRTGIYYAGSSRLLTVGHPYFKVGMNGGRKQD IPKVSAYQYRVFRVTLDPDNKFSIPDASLYNPETQRLVWACVGVEVGRGQPLGVGISGHPYLYNR QDDTENSPFSSTTNKDSRDNVSDYKQTQLCIIGCVPAIGEHWGKGKACKPNNVSTGDCPPLE LVNTPIEDGDMIDTGYGAMDGFALQETKSEVPLDICQSICKYPDYQLQMSADVYGDMSMFFCLRR EQLFARHFWRNRRGMVGDIPAQLYIKGTDIRANPGSSVYCPSPSGSMVTSDSQLFNKPYWLH KAQGHNNNGICWGNQLFVTVDTRSTNFTLSTSISSIPSTYDPSKFKEYTRHVEEYDLQFIFQLC TVTLTDDVMSYIHTMNSSILDNWNFAVAPPSASLVDYRYLQSAAITCQKDAPAEKKDPYDG LKFWNVDLREKFSLELDQFPLGRKFLLQLGARPKPTIGPRKRAAPAPTSTPSPKRVKRRKSSRK
SEQ ID No:	嵌合的 HPV 45 型 L1 蛋 白的氨基酸	MALWRPSDSTVYLPPSVARVVNTDDYVSRTSIFYHAGSSRLLTVGNPYFRVVPAGAGNKQAV PKVSAYQYRVFRVALPDPNKFGLPDTIYNPETQRLVWACVGMEIGRGQPLGIGLSGHPFYNK DDTESAHAATAVITQDVRDNVSDYKQTQLCILGCVPAGEHWAKGTLCCKPAQLQPGDCPPLEL

23	序列	KNTIIEDGDMVDTGYGAMDFSTLQDTKCEVPLDICQSICKYPDYLQMSADPYGDSMFFCLRRE QLFARHFVNRRAGVMGDTVPTDLYIKGTSANMRETPGSCVYSPSPSGSITTSQSLFNKPYWL HKAQGHNNNGICWHNQLFVTVDTTSTNLTLCSTQNPVPNTYDPTKFKHYSRHVEEYDLQFI FQLCTITLAEVMSYIHSNMSSILENWNFGVPPPTTSLVDTYRFVQSVAVTCQKDTTPPEKQD PYDKLFKFWTVDLKEKFSSDLQYPLGRKFLVQAGLAKAPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 24	嵌合的 HPV 51 型 L1 蛋 白的氨基酸 序列	MALWRTNDSKVYLPAPVSRIVNTTEYITRTGIYYAGSSRLITLGHYPFPIPKTSTRAAIPKVSFAF QYRVFRVQLPDPNKFGLPDPNLYNPDTDRLVWGCVGVEVGRGQPLGVGLSGHPLFNKYDDTE NSRIANGNAQQDVRDNTSVDNKQTQLCIIGCAPPIGEHWGIGTTCKNTVPVPGDCPPLELVSS VIQDGDMDITGFGAMDFAALQATKSDVPLDISQSVCKYPDYLKMSADTYGNSMFFHLRREQIF ARHYNNKLVGVGEDIPNDYIYKSGNGRDPISYIYSATPSGSMITSDSQIFNKPYWLHRAQGH NNGICWNNQLFITVDTTSTNLTISTATAAVSPTFTPSNFKQYIRHGEYEELQFIFQLCKITLTTE VMAYLHTMDPTILEQWNFGTLPPSASLEDAYRFVRNAATSCQKDTTPQAKPDPLAKYKFW VDLKERFSLDLQFALGRKFLQVGVKAKPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No:2 5	嵌合的 HPV 52 型 L1 蛋 白的氨基酸 序列	MSVWRPSEATVYLPVPVSKVSTDEYVSRYSIYYAGSSRLITVGHYPFISIKNTSSGNGKKVLVP KVSGLQYRVFRVRLPDPNKFGLPDTSFYNPETQRLVWACTGLEIGRGQPLGVGISGHPLLNKFD DTETSNKYAGKPGIDNRECLSMYKQTQLCILGCKPPIGEHWGKGTPCINNNSGNPGDCPPLQL INSVIQDGDMDVDTGFGCMDFNTLQASKSDVPIDICSSVCKYPDYLMASEPYGDSLFFFLRRE QMFVRHFFNRAGTLGDPVPGDLYIQGSNSGNTATVQSSAFFPTPSGSMVTSESQSLFNKPYWL QRAQGHNNNGICWGNQLFVTVDTTSTNMTLCAEVKKESTYKNENFKEYLRHGEEDLQFIF QLCKITLTADVMTYIHKMDATILEDWQFGLTPPPSASLEDTYRFVTSTAITCQKNTPPKGEDPL KDYMFWEVDLKEKFSADLDQFPLGRKFLQAGLAKAPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 26	嵌合的 HPV 56 型 L1 蛋 白的氨基酸 序列	MATWRPSENKVYLPPTPVSKVATDSYVKRTSIFYHAGSSRLAVGHPYYSVTKDNTKTNIPKVS AYQYRVFRVRLPDPNKFGLPDTNIYNPDQERLVWACVGLLEVGRGQPLGAGLSGHPLFNRLDD TESSNLANNVIEDSRDNISVDGKQTQLCIVGCTPAMGEHWTGAVCKSTQVTTGDCPPLALI NTPIEDGDMIDTGFAMDFKVLQESKAEPDLIVQSTCKYPDYLKMSADAYGDSMWFYLRRE QLFARHYFNRAKGVGETIPAELYKGSNGREPPSSVYVATPSGSMITSEAQLFNKPYWLQRAQ GHNNNGICWGNQLFVTVDTTSTNMTISTATEQLSKYDARKINQYLRHVEEYELQFVFLCKIT LSAEVMAYLHNMNANLLEDWNIGLSPPVATSLDKYRYVRSTAITCQREQPTEKQDPLAKYKF WDVNLQDSFSTDLQFPLGRKFLQAGLAKAPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 27	嵌合的 HPV 58 型 L1 蛋 白的氨基酸 序列	MSVWRPSEATVYLPVPVSKVSTDEYVSRYSIYYAGSSRLAVGNPYFSIKSPNNNKKVLVPK VSGLQYRVFRVRLPDPNKFGLPDTSFYNPDQRLVWACVGLLEVGRGQPLGVGVSGHPYLNKFD DTETSNRYPAQPGSDNRECLSMYKQTQLCLIGCKPPTGEHWGKGVACNNNAATDCPPLEL FNSIIEDGDMVDTGFGCMDFGLQANKSDVPIDICNSTCKYPDYLKMASEPYGDSLFFFLRREQ MFVRHFFNRAGLGEAVPDDLYIKGSGNTAVIQSSAFFPTPSGSIVTSESQSLFNKPYWLQRAQ GHNNNGICWGNQLFVTVDTTSTNMTLCTEVTKEGTYKNDNFKEYVRHVEEYDLQFVFLCKIT LTAEIMTYIHTMDSNILEDWQFGLTPPPSASLQDTYRFVTSQAITCQKTAPPEKEDPLNKYTFW EVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLQSGLKAKPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ ID No: 28	HPV 33 型 L1 蛋白的 氨基酸序列	MSVWRPSEATVYLPVPVSKVSTDEYVSRYSIYYAGSSRLAVGHPYFSIKNPTNAKLLVPKV SGLQYRVFRVRLPDPNKFGLPDTSFYNPDQRLVWACVGLLEVGRGQPLGVGISGHPLLNKFD TETGNKYPGQPGADNRECLSMYKQTQLCLLIGCKPPTGEHWGKGVACTNAAPANDCPPLELI NTIIEDGDMVDTGFGCMDFKTLQANKSDVPIDICGSTCKYPDYLKMTSEPYGDSLFFFLRREQ MFVRHFFNRAGTLGEAVPDDLYIKGSGTTASIQSSAFFPTPSGSMVTSESQSLFNKPYWLQRAQ GHNNNGICWGNQVFTVDTTSTNMTLCTQVTSSTYKNENFKEYIRHVEEYDLQFVFLCK VTLAEVMTYIHAMNPDILEDWQFGLTPPPSASLQDTYRFVTSQAITCQKTVPPEKEDPLGKY TFWEVDLKEKFSADLDQFPLGRKFLQAGLAKAPKLKRAAPTSTRTSSAKRKKVKK
SEQ	HPV 59 型	MALWRSSDNKVYLPSPVAKVSTDEYVTRTSIFYHAGSSRLITVGHYPYFVKPGGNGRQDVP

ID No: 29	L1 蛋白的 氨基酸序列	KVSAYQYRVFRVKLPDPNKFGLPDNTVYDPNSQRLVWACVGVEIGRGQPLGVGLSGHPLYNKL DDTENSHVASAVDTKDRDNVSVDYKQTLQCIIGCVPAIGEHWTKGTACKPTTVVQGDCCPPL LINTPIEDGDMVDTGYGAMDFKLLQDNKSEVPLDICQSICKYPDYLQMSADAYGDSMFFCLRR EQVFARHFWNRSMTMGDQLPESLYIKGTDIRANPGSYLYSPSPSGSVVTSDSQLFNKPYWLHK AQGLNNGICWHNQLFLTVDTRSTNLSVCASTTSSIPNVYTPTSFKEYARHVEEFDLQFIFQLC KITLTTEVMSYIHNMNTTILEDWNFGVTTPPTASLVDYRFVQSAAVTCQKDTAPPVKQDPYDK LKFWPVDLKERFSADLDQFPLGRKFLQLGARPKPTIGPRKRAAPAPTSTPSPKRVKRRKSSRK
SEQ ID No: 30	合 成 的 HPV6L1 基 因	ctgggtaccATGTGGAGACCATCTGACAGCACAGTCTATGTGCCTCCTCCAAACCTGTGAGCA AGGTGGTGGCTACAGATGCCTATGTGACCAGGACCAACATCTTCTACCATGCCTCCTCCAGC AGACTGCTGGCTGTGGGACACCCATACTTCAAGCATCAAGAGGGCTAAACAAGACAGTGGTGC CAAAGGTGTCTGGCTACCAATACAGGGTGTTCAGGTGGTGTGCTGCCTGACCCAAACAAGTT TGCCCTGCCTGACTCCTCCCTGTTTGACCCAACCACCCAGAGACTGGTGTGGGCTTGACTG GATTGGAGGTGGGCAGGGGACAACCACTGGGAGTGGGAGTGTCTGGACACCCATTCTGTA ACAAATATGATGATGTGGAGAAGTCTGGCTCTGGAGGCAACCTGGACAAGACAACAGGGT GAATGTGGGGATGGACTACAAGCAGACCCAACCTTGTATGGTGGGCTGTGCCCTCCACTG GGAGAAGTGGGGCAAGGGCAAGCAGTGTACCAACACACCTGTCCAGGCTGGAGACTGT CCTCCATTGGAAGTATTACCTCTGTGATTGAGGATGGAGATATGGTGGACACAGGCTTTGG AGCTATGAACCTTGTGACCTCCAAACCAACAAGTCTGATGTGCCAATTGACATCTGTGGCA CCACTTGTAATACCTGACTACCTCCAAATGGCTGCTGACCCATATGGAGACAGACTGTTCT TCTTCTGAGGAAGGAACAGATGTTGCCAGACACTTCTCAACAGGGCTGGAGAGGTGG GAGAAGTGTGCTGACACCTGATTATCAAGGGCTCTGGCAACAGGACCTGTGGGGCTC CAGCATCTATGTGAACACACCATCTGGCTCCCTGGTGTCTCTGAGGCTCAACTTTTCAACAA GCCATACTGGCTCCAAAAGGCTCAAGGACACAACAATGGCATCTGTTGGGGCAACCAACTT TTGTGACAGTGGTGGACACCAAGGAGCAGCAATATGACCTGTGTGCTCTGTGACCAC CTCCAGCACCTACCAACTCTGACTACAAGGAATATATGAGGCATGTGGAGGAATATGACC TCCAATTCATCTTCAACTTTGTAGCATCACCTGTCTGCTGAGGTGATGGCTTACATCCACAC AATGAACCATCTGTGTTGGAGGACTGGAACCTTGGACTGAGCCCTCTCCAAATGGCACCT TGGAGGACACCTACAGATATGTCCAGAGCCAGGCTATCACTTGTGAGAAGCAACACCTGA GAAGGAGAAGCCTGACCCATACAAGAAGCTGTCTTCTGGGAGGTGAACCTGAAAGAGAA GTTCTCTCTGAAGTGGACCAATACCACTGGGAGGGAAGTTCCTGCTCAATCTGGCTACA GGGGCAGGTCCAGCATCAGGACAGGAGTGAAGAGACCTGCTGTGAGCAAGGCATCTGCTG CCCCAAGAGGAAGAGGGCTAAGACCAAGAGGTAAActcgagctc
SEQ ID No: 31	合 成 的 HPV11L1 基 因	ctgggtaccATGTGGAGACCATCTGACAGCACAGTCTATGTGCCTCCTCCAAACCTGTGAGCA AGGTGGTGGCTACAGATGCCTATGTGAAGAGGACCAACATCTTCTACCATGCCTCCTCCAGC AGACTGCTGGCTGTGGGACACCCATACTACAGCATCAAGAAGGTGAACAAGACAGTGGTGC CAAAGGTGTCTGGCTACCAATACAGGGTGTTCAGGTGGTGTGCTGCCTGACCCAAACAAGTT TGCCCTGCCTGACTCCTCCCTGTTTGACCCAACCACCCAGAGACTGGTGTGGGCTTGACTG GATTGGAGGTGGGCAGGGGACAACCACTGGGAGTGGGAGTGTCTGGACACCCACTGCTG AACAAATATGATGATGTGGAGAAGTCTGGAGGCTATGGAGGCAACCTGGACAAGACAACA GGGTGAATGTGGGGATGGACTACAAGCAGACCCAACCTTGTATGGTGGGCTGTGCCCTCC ACTGGGAGAACTGGGGCAAGGGCACCAAGTGTAGCAACACCTCTGTCCAGAATGGAGA CTGTCCTCATTGGAAGTATTACCTCTGTGATTGAGGATGGAGATATGGTGGACACAGGCT TTGGAGCTATGAACCTTGTGACCTCCAAACCAACAAGTCTGATGTGCCACTGGACATCTGT GGCACAGTGTGTAATACCTGACTACCTCCAAATGGCTGCTGACCCATATGGAGACAGACT GTTCTTCTACCTGAGGAAGGAACAGATGTTTGCCAGACACTTCTCAACAGGGCTGGCACA GTGGGAGAACCTGTGCTGATGACCTGCTGGTGAAGGGAGGCAACAACAGGTCTCTGTG

		GCATCCAGCATCTATGTGCATACACCATCTGGCTCCCTGGTGTCTCTGAGGCTCAACTTTTC AACAAGCCATACTGGCTCCAAAAGGCTCAAGGACACAACAATGGCATCTGTTGGGGCAACC ACCTGTTTGTGACAGTGGTGGACACCACCAGGAGCACCAATATGACCCTGTGTGCCTCTGTG AGCAAGTCTGCCACCTACACCAACTCTGACTACAAGGAATATATGAGGCATGTGGAGGAGTT TGACCTCCAATTCATCTTCCAACCTTGTAGCATCACCTGTCTGCTGAGGTGATGGCTTACATC CACACAATGAACCCATCTGTGTTGGAGGACTGGAACCTTGGACTGAGCCCTCTCCAAATG GCACCTTGGAGGACACCTACAGATATGTCCAGAGCCAGGCTATCACTTGTGAGAAGCCAAC ACCTGAGAAGGAGAAGCAGGACCCATACAAGGATATGAGTTTCTGGGAGGTGAACCTGAA AGAGAAGTTCTCTCTGAACTGGACCAGTTTCCACTGGGCAGGAAGTTCCTGCTCCAATCT GGCTACAGGGGCAGGACCTCTGCCAGGACAGGCATCAAGAGACCTGCTGTGAGCAAGCCA AGCACAGCCCCAAAGAGGAAGAGGACCAAGACCAAGAAGTAAActcgagctc
SEQ ID No: 32	合 成 的 HPV16L1 基 因	ctgggtaccATGAGTCTGTGGCTGCCATCTGAGGCTACAGTCTACCTGCCTCCTGTGCCTGTGA GCAAGGTGGTGAGCACAGATGAATATGTGGCAAGGACCAACATCTACTACCATGCTGGCAC CAGCAGACTGCTGGCTGTGGGACACCCATACTTTCCAATCAAGAAGCCAAACAACAAG ATTCTGGTGCCAAAGGTGTCTGGACTCCAATACAGGGTGTTCAGGATTACCTGCCTGACCC AAACAAGTTTGGCTTTCTGACACCTCCTTCTACAACCCTGACACCCAGAGACTGGTGTGGG CTTGTGTGGGAGTGGAGGTGGGCAGGGGACAACCACTGGGAGTGGGCATCTCTGGACAC CCACTGCTGAACAACTGGATGACACAGAGAATGCCTCTGCCTATGCTGCCAATGCTGGAGT GGACAACAGGGAGTGTATCAGTATGGACTACAAGCAGACCCAACTTTGTCTGATTGGCTGTA AGCCTCCAATTGGAGAACACTGGGGCAAGGGCAGCCCATGTACCAATGTGGCTGTGAACCC TGGAGACTGCTCTCATTGGAAGTATAAACACAGTGATTGAGGATGGAGATATGGTGGACA CAGGCTTTGGAGCTATGGACTTCAACACCTCCAAGCCAACAAGTCTGAGGTGCCACTGGA CATCTGTACCAGCATCTGTAAATACCTGACTACATCAAGATGGTGTCTGAACCATATGGAGA CTCCCTGTTCTTCTACCTGAGGAGGGAACAGATGTTTGTGAGACACCTGTTCAACAGGGCT GGAGCAGTGGGAGAGAATGTGCCTGATGACCTCTACATCAAGGGCTCTGGCAGCACAGCC AACCTGGCATCCAGCAACTACTTTCCAACACCATCTGGCAGTATGGTGACCTCTGATGCCCA GATTTTCAACAAGCCATACTGGCTCCAAAGGGCTCAAGGACACAACAATGGCATCTGTTGG GGCAACCAACTTTTTGTGACAGTGGTGGACACCACCAGGAGCACCAATATGAGTCTGTGTG CTGCCATCAGCACCTCTGAGACCACCTACAAGAACCAACTTCAAGGAATACCTGAGACAT GGAGAGGAATATGACCTCCAATTCATCTTCCAACCTTGTAAAGATTACCCTGACAGCAGATGTG ATGACCTACATCCACAGTATGAACAGCACCATCTTGGAGGACTGGAACCTTGGACTCCAACC TCCTCTGGAGGCACCTTGGAGGACACCTACAGGTTTGTGACCAGCCAGGCTATTGCCTGTC AGAAACACACACCTCTGCCCCAAAGGAGGACCCACTGAAAAATACACCTTCTGGGAGGT GAACCTGAAAGAGAAGTTCTCTGCTGACCTGGACCAGTTTCCACTGGGCAGGAAGTTCCTG CTCCAAGCAGGACTGAAAGCCAAGCCAAGTTCACCCTGGGCAAGAGGAAGGCTACACCA ACCACCTCCAGCACCAGCACCACAGCCAAGAGGAAGAAGAGGAAACTGTAAActcgagctc
SEQ ID No: 33	合 成 的 HPV18L1 基 因	ctgggtaccATGGCCCTCTGGAGACCATCCGATAACACAGTGACTTGGCCCCACCCAGCGTCG CCCGGGTGGTGAACACAGACGACTACGTACCAGAACCTCAATCTTCTACCACGCCGGGTC CAGCCGGCTGCTGACCGTGGGCAACCCCTACTTCCGCGTGCCCGCCGGCGGCGAAACAA ACAAGACATCCCCAAAGTCAGCGCTATCAGTACCGGGTGTTCGCGTCCAACCTGCCGATC CCAACAAGTTCGGCCTGCCGACACCTCCATCTACAACCCGAGACCCAGAGGCTGGTCTG GGCTTGCGCCGGCGTCGAGATCGGGAGGGGCCAACCCCTGGGCGTGGGGTTGTCCGGCC ACCCCTTCTACAACAAGCTGGACGATAACCGAGTCCAGCCACGCAGCAACCAGCAACGTCTC CGAAGATGTGCGCGATAACGTGACGTGGACTACAAACAAACCAACTGTGCATCCTGGGA TGCGCACCCGCCATCGGCGAGCATTGGGCCAAGGGGACCGCCTGCAAGAGCAGGCCCTG AGCCAAGGGGACTGTCCACCCCTGGAGTTGAAGAATACCGTGCTCGAGGACGGCGACATG

		GTGGACACCGGCTACGGCGCTATGGATTCTCCACCCTCCAGGACACCAAGTGCGAAGTGC CCCTCGACATCTGCCAAGCATCTGCAAGTACCCCGACTACCTCCAGATGAGCGCCGACCCC TACGGCGACAGCATGTTCTTCTGTCTCAGAAGGGAACAATTGTTGCCCGCCACTTCTGGAA CCGGGCGCGCACAAATGGGAGATACAGTCCCCAGAGCCTGTACATCAAGGGGACCGGAAT GAGGGCCAGCCCCGGTCTGCGTCTACAGCCCAAGCCCCTCCGGGAGCATCGTCACAAGC GATAGCCAACTCTTCAACAAGCCCTACTGGCTCCACAAAGCCCAAGGCCACAATAACGGGG TGTGTTGGCACAACCAGCTGTTCTGTGACCGTCGTGGACACAACCAGGTCCACAAACCTGAC CATCTGCGCCAGCACCCAAAGCCCCGTGCCCGGCCAGTACGACGCCACAAAGTTCAAACAA TACTCTCGGCACGTGGAAGAGTACGACCTCCAATTCATCTTCCAACCTGCACCATCACCTC ACCGCCGACGTGATGAGCTACATCCATCCATGAACTCCTCCATCCTGGAAGACTGGAATTC GGCGTGCCACCACCCCTACCACCTCCCTCGTCGACACCTACAGATTCTGTGACAGCGTGGC CATCACATGCCAGAAAGACGCCGCCCCCGCGAGAACAAGACCCATACGACAACTGAAA TTCTGGAACGTGACCTGAAAGAGAAATTCAGCCTGGATCTGGACAGTACCCATTGGGCA GGAAGTTCCTGTGCAAGCCGGCCTCAGGAGAAAACCAACAATCGGGGCCAGGAAGAGG AGCGCCCCAGCGCAACCACCAGCAGCAAGCCCGCAAAAAGGGTCAGAGTGAGGGCACG CAAATAAAActcgagctc
SEQ ID No: 34	合 成 的 HPV31L1 基 因	ctgggtaccATGAGCCTGTGGAGGCCAGCGAGGCCACCGTGACCTGCCCCCGTGCCCGTG AGCAAGGTGGTGAGCACCGACGAGTACGTGACCAGGACCAACATCTACTACCACGCCGGC AGCGCCAGGCTGTGACCGTGGGCCACCCCTACTACAGCATCCCCAAGAGCGACAACCCCA AGAAGATCGTGGTGCCCAAGGTGAGCGGCCTGCAGTACAGGGTGTTCAGGGTGAGGCTGC CCGACCCCAACAAGTTCGGCTTCCCCGACACCAGCTTCTACAACCCCGAGACCCAGAGGCT GGTGTGGGCCTGCGTGGGCCTGGAGGTGGGCAGGGGCCAGCCCCTGGGCGTGGGCATCA GCGGCCACCCCTGCTGAACAAGTTCGACGACACCGAGAACAGCAACAGGTACGCCGGCG GCCCCGGCACCAGACAACAGGGAGTGCATCAGCATGGACTACAAGCAGACCCAGCTGTGCC TGCTGGGCTGCAAGCCCCCATCGGCGAGCACTGGGGCAAGGGCAGCCCCTGCAGCAACA ACGCCATACCCCCGGCGACTGCCCCCCCTGGAGCTGAAGAACAGCGTGATCCAGGACG GCGACATGGTGGACACCGGCTTCGGCGCCATGGACTTCACCGCCTGCAGGACACCAAGA GCAACGTGCCCTGGACATCTGCAACAGCATCTGCAAGTACCCCGACTACCTGAAGATGGTG GCCGAGCCCTACGGCGACACCCTGTTCTTCTACCTGAGGAGGGAGCAGATGTTCTGTGAGGC ACTTCTTCAACAGGAGCGGCACCGTGGGCGAGAGCGTGCCACCGACCTGTACATCAAGG GCAGCGGCAGCACCGCCACCTGGCCAACAGCACCTACTTCCCCACCCCGAGCGGCAGCAT GGTGACCAGCGACGCCAGATCTTCAACAAGCCCTACTGGATGCAGAGGGCCAGGGCCA CAACAACGGCATCTGCTGGGGCAACCAGCTGTTCTGTGACCGTGGTGGACACCACAGGAG CACCAACATGAGCGTGTGCGCGCCATCGCCAACAGCGACACCACCTTCAAGAGCAGCAAC TTCAAGGAGTACCTGAGGCACGGCGAGGAGTTCGACCTGCAGTTCATCTTCCAGCTGTGCA AGATCACCTGAGCGCCGACATCATGACCTACATCCACAGCATGAACCCCGCCATCCTGGAG GACTGGAATTCGGCCTGACCACCCCCCAGCGGCAGCCTGGAGGACACCTACAGGTTC GTGACCAGCCAGGCCATCACCTGCCAGAAGTCCGCCCCCAGAAGCCCAAGGAGGACCCC TTCAAGGACTACGTGTTCTGGGAGGTGAACCTGAAGGAGAAGTTCAGCGCCGACCTGGAC CAGTTCCTCCCTGGGCGAGGAAGTTCCTGCTGCAGGCCGGCTACAGGGCCAGGCCAAGTTC AAGGCCGGCAAGAGGAGCGCCCCAGCGCCAGCACCACCACCCCGCCAAGAGGAAGAA GACCAAGAAGTAAActcgagctc
SEQ ID No: 35	合 成 的 HPV35L1 基 因	ctgggtaccATGAGTCTGTGGAGGAGCAATGAGGCTACAGTCTACCTGCCTCTGTGTCTGTGA GCAAGGTGGTGAGCACAGATGAATATGTGACCAGGACCAACATCTACTACCATGCTGGCTCC AGCAGACTGCTGGCTGTGGGACACCCATACTATGCCATCAAGAAGCAGGACAGCAACAAGA TTGCTGTGCCAAAGGTGTCTGGACTCCAATACAGGGTGTTCAGGGTGAAACTGCCTGACCC

		AAACAAGTTTGGCTTTCTGACACCTCCTTCTATGACCTGCCAGCCAGAGACTGGTGTGGG CTTGTACTGGAGTGGAGGTGGGCAGGGGACAACCACTGGGAGTGGGCATCTCTGGACACC CACTGCTGAACAACTGGATGACACAGAGAACAGCAACAAATATGTGGGCAACTCTGGCAC AGACAACAGGGAGTGTATCAGTATGGACTACAAGCAGACCCAACCTTTGTCTGATTGGCTGTA GACCTCCAATTGGAGAACACTGGGGCAAGGGCACACCATGTAATGCCAACCAAGGTGAAGG CTGGAGAGTGTCTCCATTGGAAGTGTGAACACAGTGTCCAAGATGGAGATATGGTGA CACAGGCTTTGGAGCTATGGACTTACCACCCTCCAAGCCAACAAGTCTGATGTGCCACTGG ACATCTGTTCCAGCATCTGTAAATACCCTGACTACCTGAAAATGGTGTCTGAACCATATGGAG ATATGCTGTTCTTCTACCTGAGGAGGGAAACAGATGTTTGTGAGACACCTGTTCAACAGGGCT GGCACAGTGGGAGAGACAGTGCCTGCTGACCTCTACATCAAGGGCACCAGGCACCCCTG CCAAGCACCTCTACTTTCCAACACCATCTGGCAGTATGGTGACCTCTGATGCCCAGATTTTC AACAAGCCATACTGGCTCCAAAGGGCTCAAGGACACAACAATGGCATCTGTTGGAGCAACC AATTTTTGTGACAGTGGTGGACACCACCAGGAGCACCATATGAGTGTGTGTTCTGCTGTG TCCTCTCTGACAGCACCTACAAGAATGACAACCTCAAGGAATACCTGAGACATGGAGAGG AATATGACCTCCAATTCTCTCCAACCTTTGTAAGATTACCTGACAGCAGATGTGATGACCTA CATCCACAGTATGAACCCAAGCATCTTGGAGGACTGGAACCTTTGGACTGACACCTCCTCCAT CTGGCACCTTGGAGGACACCTACAGATATGTGACCAGCCAGGCTGTGACTTGTGAGAAGCC ATCTGCCCCAAAGCCAAAGGATGACCACTGAAAACTACACCTTCTGGGAGGTGGACCTG AAAGAGAAGTTCTCTGCTGACCTGGACCAAGTTTCCACTGGGCAGGAAGTTCTGCTCCAAG CAGGACTGAAAGCCAGACCAAACTTCAGACTGGGCAAGAGGGCTGCCCTGCCAGCACCA GCAAGAAGTCCAGACCAAGAGGAGGAAGGTGAAGAGCTAAActcgagctc
SEQ ID No: 36	合 成 的 HPV39L1 基 因	ctgggtaccATGGCTATGTGGAGGTCTCTGACAGTATGGTCTACCTGCCTCCTCATCTGTGGC TAAGGTGGTGAACACAGATGACTATGTGACCAGGACAGGCATCTACTACTATGCTGGCTCCA GCAGACTGCTGACAGTGGGACACCCATACTTCAAGGTGGGGATGAATGGAGGCAGGAAGC AGGACATCCCAAAGGTGTCTGCCTACCAATACAGGGTGTTCAGGGTGACCTGCCTGACCC AAACAAGTTCAGCATCCCTGATGCCTCCCTCTACAACCCTGAGACCCAGAGACTGGTGTGGG CTTGTGTGGGAGTGGAGGTGGGCAGGGGACAACCACTGGGAGTGGGCATCTCTGGACAC CCTCTCTACAACAGACAGGATGACACAGAGAACAGCCATTCTCCAGCACCACCAACAAGG ACAGCAGGGACAATGTGTCTGTGGACTACAAGCAGACCCAACCTTTGTATCATTGGCTGTGTG CCTGCCATTGGAGAACACTGGGGCAAGGGCAAGGCTTGTGAAGCCAAACAATGTGAGCACA GGAGACTGTCCTCCATTGGAAGTGGTGAACACACCAATTGAGGATGGAGATATGATTGACA CAGGCTATGGAGCTATGGACTTTGGAGCCCTCCAAGAGACCAAGTCTGAGGTGCCACTGGA CATCTGTGAGAGCATCTGTAAATACCCTGACTACCTCCAATGAGTGTGATGTCTATGGAGA CAGTATGTTCTTCTGTCTGAGGAGGGAACAACCTTTTGGCAGACACTTCTGGAACAGGGGA GGGATGGTGGGAGATGCCATCCCTGCCCAACTCTACATCAAGGGCACAGACATCAGGGCTA ACCCTGGCTCCTCTGTCTACTGTCCAAGCCCCTCTGGCAGTATGGTGACCTCTGACAGCCAAC TTTTCAACAAGCCATACTGGCTGCACAAGGCTCAAGGACACAACAATGGCATCTGTTGGCA CAACCAACTTTTCTGACAGTGGTGGACACCACCAGGAGCACCACCTTACCCTGAGCACC AGCATTGAGTCCAGCATCCCAAGCACCTATGACCCAAGCAAGTTCAAGGAATACACCAGGC ATGTGGAGGAATATGACCTCCAATTCTCTCCAACCTTTGTACTGTGACCTGACCACAGATG TGATGAGTTACATCCACACAATGAACTCCAGCATCTGGACAACCTGGAACCTTTGCTGTGGCT CCTCCTCATCTGCCTCCTGGTGGACACCTACAGATACCTCCAATCTGCTGCCATCACTTGTG AGAAGGATGCCCTGCCCTGAGAAGAAGGACCCATATGATGGACTGAAGTTCTGGAATGT GGACCTGAGGGAGAAGTTCTCCTTGGAACTGGACCAAGTTTCCACTGGGCAGGAAGTTCTCT GCTCCAAGCCAGGGTGAGGAGGAGACCAACCATTGGACCAAGGAAGAGACCTGCTGCCA GCACCTCCTCCTCTCTGCCACCAACACAAGAGGAAGAGGGTGAGCAAGTAAActcgagctc

SEQ ID No: 37	合 成 的 HPV45L1 基 因	ctgggtaccATGGCTCTGTGGAGACCATCTGACAGCACAGTCTACCTGCCTCCTCCATCTGTGG CAAGGGTGGTGAACACAGATGACTATGTGAGCAGGACCAGCATCTTCTACCATGCTGGCTCC AGCAGACTGCTGACAGTGGGCAACCCATACTTCAGGGTGGTGCCAAGTGGAGCAGGCAAC AAGCAGGCTGTGCCAAAGGTGTCTGCCTACCAATACAGGGTGTTCAGGGTGGCTCTGCCTG ACCCAAACAAGTTTGGACTGCCTGACAGCACCATCTACAACCCTGAGACCCAGAGACTGGT GTGGGCTTGTGTGGGGATGGAGATTGGCAGGGGACAACCACTGGGCATTGGACTGTCTGG ACACCCATTCTACAACAACTGGATGACACAGAGTCTGCCATGCTGCCACAGCAGTGATTA CCCAGGATGTGAGGGACAATGTGTCTGTGGACTACAAGCAGACCCAACCTTTGTATCCTGGG CTGTGTGCCTGCCATTGGAGAACACTGGGCTAAGGGCACCTGTGTAAGCCTGCCAACTC CAACCTGGAGACTGTCTCCATTGGAACTGAAAAACACCATCATTGAGGATGGAGATATGGT GGACACAGGCTATGGAGCTATGGACTTCAGCACCCCTCCAAGACACCAAGTGTGAGGTGCCA CTGGACATCTGTCAGAGCATCTGTAAATACCCTGACTACCTCCAATGAGTGTGACCCATAT GGAGACAGTATGTTCTTCTGTCTGAGGAGGGGAACAACCTTTTGCCAGACACTCTGGAACA GGGCTGGAGTGATGGGAGACACAGTGCCAACAGACCTCTACATCAAGGGCACCTCTGCCAA TATGAGGGAGACACCTGGCTCCTGTGTCTACAGCCCAAGCCCATCTGGCAGCATCACCACT CTGACAGCCAACCTTTTCAACAAGCCATACTGGCTGCACAAGGCTCAAGGACACAACAATGG CATCTGTTGGCACAACCAACCTTTTGTGACAGTGGTGGACACCACCAAGGAGCACCAACCTG ACCCTGTGTGCCAGCACCCAGAACCCTGTGCCAAACACCTATGACCCAACCAAGTTCAAGCA CTACAGCAGGCATGTGGAGGAATATGACCTCCAATTCATCTTCCAACCTTTGTACCATCACCT GACAGCAGAGGTGATGAGTTACATCCACAGTATGAACTCCAGCATCTTGAGAACTGGAAC TTTGGAGTGCCTCCTCCTCAACCACCTCCCTGGTGGACACCTACAGTTTGTCCAGTCTGT GGCTGTGACTTGTGAGAAGGACACCACCTCCTGAGAAGCAGGACCCATATGACAAACTG AAGTTCTGGACAGTGGACCTGAAAGAGAAGTTCTCCTCTGACCTGGACCAATACCCACTGG GCAGGAAGTTCTGGTCCAGGCTGGACTGAGGAGGAGACCAACCATTGGACCAAGGAAG AGACCTGCTGCCAGCACCAAGCAGACCCAGCAGACCTGCCAAGAGGGTGAGGATTAGGAGC AAGAAGTAAActcgagctc
SEQ ID No: 38	合 成 的 HPV51L1 基 因	ctgggtaccATGGCTCTGTGGAGGACCAATGACAGCAAGGTCTACCTGCCTCCTGCCCTGTGA GCAGGATTGTGAACACAGAGGAATACATCACCAGGACAGGCATCTACTACTATGCTGGCTCC AGCAGACTGATTACCCTGGGACACCCATACTTTCCAATCCCAAAGACCAGCACCAGGGCTGC CATCCCAAAGGTGTCTGCCTTCCAATACAGGGTGTTCAGGGTCCAACCTCCTGACCCAAACA AGTTTGGACTGCCTGACCCAAACCTCTACAACCCTGACACAGACAGACTGGTGTGGGGCTG TGTGGGAGTGGAGGTGGGCAGGGGACAACCACTGGGAGTGGGACTGTCTGGACACCCAC TGTTCAACAAATATGATGACACAGAGAACAGCAGGATTGCCAATGGCAATGCCAACAGGA TGTGAGGGACAACACCTCTGTGGACAACAAGCAGACCCAACCTTGTATCATTGGCTGTGCCC CTCCAATTGGAGAACACTGGGGCATTGGCACCCTTGTGAAGAACACACCTGTGCCTCCTGG AGACTGTCTCCATTGGAACCTGGTGTCTCTGTGATTAGGATGGAGATATGATTGACACAG GCTTTGGAGCTATGGACTTTGCTGCCCTCCAAGCCACCAAGTCTGATGTGCCACTGGACATC AGCCAGTCTGTGTGTAATACCCTGACTACCTGAAAATGAGTGTGACACCTATGGCAACAG TATGTTCTTCCACCTGAGGAGGGGAACAGATTTTGGCAGACACTACTACAACAACTGGTGG GAGTGGGAGAGGACATCCCAATGACTACTACATCAAGGGCTCTGGCAATGGCAGGGACC CAATTGAGTCTACATCTACTCTGCCACACCATCTGGCAGTATGATTACCTCTGACAGCCAGAT TTTCAACAAGCCATACTGGCTGCACAGGGCTCAAGGACACAACAATGGCATCTGTTGGAAC AACCAACCTTTTCATCACTTGTGTGGACACCACCAAGGAGCACCACCTGACCATCAGCACAGC CACAGCAGCAGTGAGCCCAACCTTACACCAAGCAACTTCAAGCAATACATCAGACATGGA GAGGAATATGAACTCCAATTCTCTCCAACCTTGTAAAGATTACCCTGACCACAGAGGTGATG GCTTACCTGCACACAATGGACCAACCATCTTGGACAGTGGAACTTTGGACTGACCTGCC

		TCCATCTGCCTCCTTGGAGGATGCCTACAGTTTGTGAGGAATGCTGCCACCTCTGTGTCAGA AGGACACACCTCCACAGGCTAAGCCTGACCCACTGGCTAAATACAAGTTCTGGGATGTGGA CCTGAAAGAGAGGTTCTCCCTGGACCTGGACCAAGTTTGCCTGGGCAGGAAGTTCTGTGCTC CAAGTGGGAGTCCAGAGGAAGCCAAGACCTGGACTGAAAAGACCTGCCTCCTCTGCCTCCT CCTCCTCCTCCTCTCTGCCAAGAGGAAGAGGGTGAAGAAAGTAAActcgagctc
SEQ ID No: 39	合 成 的 HPV52L1 基 因	ctgggtaccATGAGCGTGTGGAGGCCAGCGAGGCCACCGTGACCTGCCCCCGTGCCCGTG AGCAAGGTGGTGAGCACCGACGAGTACGTGAGCAGGACCAGCATCTACTACTACGCCGGC AGCAGCAGGCTGTGACCGTGGGCCACCCCTACTTCAGCATCAAGAACACCAGCAGCGGC AACGGCAAGAAGGTGCTGGTGCCCAAGGTGAGCGGCCTGCAGTACAGGGTGTTTCAGGATC AAGCTGCCCCGACCCCAACAAGTTCGGCTTCCCCGACACCAGCTTCTACAACCCCGAGACCC AGAGGCTGGTGTGGGCCTGCACCGGCCTGGAGATCGGCAGGGGCCAGCCCTGGGCGTG GGCATCAGCGGCCACCCCTGCTGAACAAGTTCGACGACACCAGACCAGCAACAAGTAC GCCGGCAAGCCCGCATCGACAACAGGGAGTGCTGAGCATGGACTACAAGCAGACCCAG CTGTGCATCCTGGGTGCAAGCCCCCATCGGCGAGCACTGGGGCAAGGGCACCCCTGCA ACAACAACAGCGGCAACCCCGGCGACTGCCCCCCTGCAGCTGATCAACAGCGTGATCCA GGACGGCGACATGGTGGACACCGGCTTCGGCTGCATGGACTTCAACACCCTGCAGGCCAG CAAGAGCGACGTGCCATCGACATCTGCAGCAGCGTGTGCAAGTACCCCGACTACCTGCAG ATGGCCAGCGAGCCCTACGGCGACAGCCTGTTCTTCTCTGAGGAGGGAGCAGATGTTTCG TGAGGCACTTCTTCAACAGGGCCGGCACCCCTGGGCGACCCCGTGCCCGGCACCTGTACAT CCAGGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCGTGACAGCAGCGCCTTCTTCCCCACCCC CAGCGGCAGCATGGTGACCAGCGAGAGCCAGCTGTTCAACAAGCCCTACTGGCTGCAGAG GGCCAGGGCCACAACAACGGCATCTGCTGGGGCAACCAGCTGTTCTGACCGTGGTGGGA CACCACCAGGAGCACCACATGACCCTGTGCGCCGAGGTGAAGAAGGAGAGCACCTACAA GAACGAGAACTTCAAGGAGTACCTGAGGCACGGCGAGGAGTTTGACCTGCAGTTTCATCTT CCAGCTGTGCAAGATCACCTGACCGCCGACGTGATGACCTACATCCACAAGATGGACGCCA CCATCCTGGAGGACTGGCAGTTTCGGCCTGACCCCCCCCCCAGCGCCAGCCTGGAGGACAC CTACAGGTTCTGTACCAGCACCGCCATCACCTGCCAGAAGAACACCCCCCAAGGGCAAG GAGGACCCCTGAAGGACTACATGTTCTGGGAGGTGGACCTGAAGGAGAAGTTCAGCGCC GACCTGGACCAGTTCCCTGCGGAGGAAGTTCCTGCTGCAGGCCGGCCTGCAGGCCAGG CCCAAGCTGAAGAGGCCCGCCAGCAGCGCCCCAGGACCAGCACCAAGAAGAAGAAGGT GAAGAGGTAAActcgagctc
SEQ ID No: 40	合 成 的 HPV56L1 基 因	ctgggtaccATGGCTACCTGGAGACCATCTGAGAACAAGGTCTACCTGCCTCCAACACCTGTGA GCAAGGTGGTGCTACAGACTCCTATGTGAAGAGGACCAGCATCTTCTACCATGCTGGCTCC AGCAGACTGCTGGCTGTGGGACACCCATACTACTCTGTGACCAAGGACAACACCAAGACCA ACATCCCAAAGGTGTCTGCCTACCAATACAGGGTGTTTCAGGGTGAGACTGCCTGACCCAAA CAAGTTTGGACTGCCTGACACCAACATCTACAACCCTGACCAGGAGAGACTGGTGTGGGCT TGTGTGGGATTGGAGGTGGGCAGGGGACAACCACTGGGAGCAGGACTGTCTGGACACCC ACTGTTCAACAGACTGGATGACACAGAGTCCAGCAACCTGGCTAACAACAATGTGATTGAG GACAGCAGGGACAACATCTCTGTGGATGGCAAGCAGACCCAACCTTTGTATTGTGGGCTGTA CTCCTGCTATGGGAGAACTGGAACCAAGGGAGCAGTGTGTAAGAGCACCCAGGTGACCA CAGGAGACTGTCTCACTGGCTCTGATAAACACACCAATTGAGGATGGAGATATGATTGAC ACAGGCTTTGGAGCTATGGACTTCAAGGTGCTCCAAGAGAGCAAGGCTGAGGTGCCACTG GACATTGTCCAGAGCACTTGTAATACCTGACTACCTGAAAATGAGTGCTGATGCCTATGG AGACAGTATGTGGTTTACCTGAGGAGGGAACAACCTTTTGGCAGACACTACTTCAACAGG GCTGGCAAGGTGGGAGAGACCATCCCTGCTGAACTTACCTGAAAGGCAGCAATGGCAGG GAACCTCCTCCATCCTCTGTCTATGTGGCTACACCATCTGGCAGTATGATTACCTCTGAGGCTC

		AACTTTTCAACAAGCCATACTGGCTCCAAAGGGCTCAAGGACACAACAATGGCATCTGTTG GGGCAACCAACTTTTTGTGACAGTGGTGGACACCACCAGGAGCACCAATATGACCATCAGC ACAGCCACAGAACAACCTTAGCAAATATGATGCCAGGAAGATAAACCAATACCTGAGGCATGT GGAGGAATATGAACTCCAATTTGTGTTCCAACCTTGTAAGATTACCCTGTCTGCTGAGGTGAT GGCTTACCTGCACAATATGAATGCCAACCTGTTGGAGGACTGGAACATTGGAAGTCTGAGCCCTC CTGTGGCTACCTCCTTGGAGGACAAATACAGATATGTGAGGAGCACAGCCATCACTTGTCTGAG AGGGAACAACCTCCAACAGAGAAGCAGGACCCACTGGCTAAATACAAGTTCTGGGATGTG AACCTCCAAGACTCCTTCAGCACAGACCTGGACCAGTTTCCACTGGGCAGGAAGTCTCTGA TGCAACTTGGCACCAGGAGCAAGCCTGCTGTGGCTACCAGCAAGAAGAGGTCTGCCCCAA CCAGCACCAGCACACCTGCCAAGAGGAAGAGGAGGTAAActcgagctc
SEQ ID No: 41	合 成 的 HPV58L1 基 因	ctgggtaccATGAGCGTGTGGAGGCCAGCGAGGCCACCGTGTACCTGCCCCCGTGGCCGTG AGCAAGGTGGTGTGAGCACCGACGAGTACGTGAGCAGGACCAGCATCTACTACTACGCCGGC AGCAGCAGGCTGTGGCCGTGGGCAACCCCTACTTCAGCATCAAGAGCCCCAACACAACA AGAAGGTGCTGGTGCCCAAGGTGAGCGCCTGCAGTACAGGGTGTTCAGGGTGAGGCTG CCGGACCCCAACAAGTTCGGCTTCCCCGACACCAGCTTCTACAACCCCGACCCAGAGGC TGGTGTGGGCCTGCGTGGGCTGGAGATCGGCAGGGGCCAGCCCTGGGCGTGGGCGTG AGCGGCCACCCCTACCTGAACAAGTTCGACGACACCGAGACCAGCAACAGGTACCCCGCCC AGCCCGGCAGCGACAACAGGGAGTGCTGAGCATGGACTACAAGCAGACCCAGCTGTGCC TGATCGGCTGCAAGCCCCCACCAGCGAGCACTGGGGCAAGGGCGTGGCTGCAACAACA ACGCCGCCGCCACCGACTGCCCCCCTGGAGCTGTTCAACAGCATCATCGAGGACGGCGA CATGGTGGACACCGGCTTCGGCTGCATGGACTTCGGCACCTGCAGGCCAACAGAGCGA CGTGCCCATCGACATCTGCAACAGCACCTGCAAGTACCCGACTACCTGAAGATGGCCAGCG AGCCCTACGGCGACAGCCTGTTCTTCTTCTGAGGAGGGAGCAGATGTTCTGTGAGGCACTT CTTCAACAGGGCCGCAAGCTGGGCGAGGCCGTGCCCGACGACCTGTACATCAAGGGCAG CGGCAACACCGCCGTGATCCAGAGCAGCGCCTTCTTCCCCACCCCGAGCGGCAGCATCGTG ACCAGCGAGAGCCAGCTGTTCAACAAGCCCTACTGGCTGCAGAGGGGCCAGGGCCACAAC AACGGCATCTGCTGGGGCAACCAGCTGTTCTGTGACCGTGGTGGACACCACCAGGAGCACC AACATGACCCTGTGCACCGAGGTGACCAAGGAGGGCACCTACAAGAACGACAACCTCAAG GAGTACGTGAGGCACGTGGAGGAGTACGACCTGCAGTTCGTGTTCCAGCTGTGCAAGATCA CCCTGACCGCCGAGATCATGACCTACATCCACACCATGGACAGCAACATCCTGGAGGACTGG CAGTTCGGCCTGACCCCCCCCCAGCGCCAGCCTGCAGGACACCTACAGGTTCTGTGACCA GCCAGGCCATCACTGCCAGAAGACCGCCCCCCCCAAGGAGAAGGAGGACCCCTGAACA AGTACACCTTCTGGGAGGTGAACCTGAAGGAGAAGTTCAGCGCCGACCTGGACCAGTTCC CCCTGGGCAGGAAGTTCCTGCTGCAGAGCGCCTGAAGGCCAAGCCCAGGCTGAAGAGG AGCGCCCCCACCACCAGGGCCCCCAGCACCAAGAGGAAGAAGGTGAAGAAGTAAActcgag ctc

权利要求书

1.一种预防 HPV 相关疾病或感染的多价人乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗的稳定制剂，含有

- (a) 多种人乳头瘤病毒病毒样颗粒；
- (b) 佐剂；
- (c) 生理上可接受的浓度的缓冲液；
- (d) 生理上可接受的浓度的渗透压调节剂；以及任选地
- (e) 生理上可接受的浓度的表面活性剂，

其中所述人乳头瘤病毒病毒样颗粒选自 HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型和 58 型的 L1 蛋白组装而成的 HPV 病毒样颗粒；和

一种或多种由其他致病的 HPV 型别的 L1 蛋白组装而成的 HPV 病毒样颗粒，

其中人乳头瘤病毒病毒样颗粒吸附在佐剂上。

2.根据权利要求 1 所述的制剂，其特征在于

所述缓冲液选自柠檬酸缓冲液、醋酸缓冲液或组氨酸缓冲液的一种或多种；

所述渗透压调节剂选自氯化钠、磷酸钠或硫酸钠的一种或多种；

所述表面活性剂为多乙氧基醚，优选为聚山梨酯 80；

所述佐剂优选为铝佐剂，更优选为羟基磷酸铝（ AlPO_4 ）、非晶形的羟基磷酸铝硫酸盐（AAHS）或氢氧化铝（ $\text{Al}(\text{OH})_3$ ）的一种或多种，最优选为羟基磷酸铝（ AlPO_4 ）。

3.根据权利要求 1 或 2 所述的制剂，其特征在于

- (a) 所有型别的乳头瘤病毒病毒样颗粒的总计浓度为 $40\sim 740\mu\text{g/mL}$ ；
- (b) 所述缓冲液的浓度为 $10\text{mM}\sim 26\text{mM}$ ，优选 10mM 、 18mM 或 26mM ；
- (c) 所述渗透压调节剂的浓度为 $150\text{mM}\sim 320\text{mM}$ ，优选 150mM 或 320mM ；
- (d) 所述表面活性剂的浓度为 $0\sim 0.02\text{wt}\%$ ；
- (e) 所述佐剂的浓度约为 1.0mg/mL ；
- (f) 所述制剂的 pH 为 5.9-6.5，优选 5.9、6.2 或 6.5。

4.根据权利要求 3 所述的制剂，其特征在于组成所述多价乳头瘤病毒病毒样颗粒的任一型别乳头瘤病毒病毒样颗粒的浓度为 $40\mu\text{g/mL}\sim 120\mu\text{g/mL}$ 。

5.根据权利要求 1-4 之任一的制剂，其含有总计 0.74mg/mL 乳头瘤病毒病毒样颗粒， 1.0mg/mL 磷酸铝佐剂， 18mM 组氨酸缓冲液， 320mM 氯化钠，pH 值为 6.2；

任选地，浓度不高于 0.3mg/mL 的聚山梨酯 80。

6.根据权利要求 5 所述的制剂，其中所述一种或多种其他致病的 HPV 型别选自 HPV 35

型、39 型、51 型、56 型和 59 型。

7.根据权利要求 6 所述的制剂，其中至少一种所述 HPV 病毒样颗粒为嵌合的 HPV 病毒样颗粒，所述嵌合的 HPV 病毒样颗粒包含一种嵌合 HPV L1 蛋白；所述嵌合 HPV L1 蛋白自其 N 末端至 C 末端方向包含：

- a.衍生于第一型别乳头瘤病毒 L1 蛋白的 N 端片段，所述 N 端片段保持该型别 L1 蛋白的免疫原性，其中第一型别的乳头瘤病毒选自 HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型和 58 型和一种或多种其他致病的 HPV 型别；和
- b.衍生于第二型别乳头瘤病毒 L1 蛋白的 C 端片段，所述第二型别乳头状瘤病毒 L1 蛋白具有相较于其他型别的 L1 蛋白表达量和可溶性较好的特性；

其中嵌合 HPV L1 蛋白具有第一型别乳头瘤病毒 L1 蛋白的免疫原性。

8.根据权利要求 7 所述的制剂，其中

所述 N 端片段为将所述第一型别乳头瘤病毒 L1 蛋白的天然序列的 C 端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段，以及与其具有至少 98% 的同一性的片段；并且

所述 C 端片段为将第二型别乳头状瘤病毒 L1 蛋白的天然序列的 N 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段，以及该片段进一步突变、缺失和/或添加而产生的功能性变体。

9.根据权利要求 8 所述的制剂，其中所述 C 端片段含有一个或多个核定位序列。

10.根据权利要求 7 所述的制剂，

其中所述第一型别乳头瘤 L1 蛋白选自 HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、35 型、39 型、45 型、51 型、52 型、56 型或 58 型；优选地，其天然序列分别为为 SEQ ID No: 30, SEQ ID No: 31, SEQ ID No: 32, SEQ ID No: 33, SEQ ID No: 34, SEQ ID No: 35, SEQ ID No: 36, SEQ ID No: 37, SEQ ID No: 38, SEQ ID No: 39, SEQ ID No: 40, 或 SEQ ID No: 41 所示出的编码基因编码的氨基酸序列；

其中所述第二型别乳头瘤病毒 L1 蛋白选自 HPV 16 型、28 型、33 型、59 型或 68 型 L1 蛋白；

更优选地，所述第二型别乳头瘤病毒 L1 蛋白选自 HPV 33 型或 HPV 59 型 L1 蛋白。

11.根据权利要求 10 所述的制剂，其中所述 C 端片段为 SEQ ID No:1；或其长度为 m_1 个氨基酸的片段，优选涵盖 SEQ ID No: 1 的第 1- m_1 位氨基酸的片段；其中 m_1 为 8-26 的整数；或所述 C 端片段为 SEQ ID No: 2；或其长度为 m_2 个氨基酸的片段，

优选涵盖 SEQ ID No: 2 的第 1- m_2 位氨基酸的片段；其中 m_2 为 13-31 的整数。

12.根据权利要求 10 所述的制剂,其中所述 C 端片段为 SEQ ID No:3;或其长度为 n 个氨基酸的片段,优选涵盖 SEQ ID No:3 的第 1-n 位氨基酸的片段;其中 n 为 16-38 的整数。

13.根据权利要求 7 所述的制剂,其中

所述 HPV 6 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:4 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

所述 HPV 11 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:5 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

所述 HPV 16 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:6 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

所述 HPV 18 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:7 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

所述 HPV 31 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:8 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

所述 HPV 35 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:9 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

所述 HPV 39 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:10 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

所述 HPV 45 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:11 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

所述 HPV 51 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:12 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

所述 HPV 52 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:13 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

所述 HPV 56 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:14 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性;

和

所述 HPV 58 型 L1 蛋白的 N 端片段与将 SEQ ID No:15 所示序列的 C 末端截短于其 $\alpha 5$ 区内的任一氨基酸位点而得到的片段具有 98%、98.5%、99%、99.5%、99%或 100%的同一性。

14.根据权利要求 7 所述的制剂,所述 N 端片段的 C 末端与所述 C 端片段的 N 末端直接连接或通过接头连接。

15.根据权利要求 7 所述的制剂，其中当所述 N 端片段的 C 末端与所述 C 端片段的 N 末端连接时，在连接点的正负 4 个氨基酸位点的范围内存在以下连续氨基酸序列：RKFL；

优选地，在连接点的正负 6 个氨基酸位点的范围内存在以下连续氨基酸序列：LGRKFL。

16.根据权利要求 7 所述的制剂，其中

所述嵌合的 HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、35 型、39 型、45 型、51 型、52 型、56 型和 58 型嵌合 HPV L1 蛋白分别与 SEQ ID No:16、SEQ ID No:17、SEQ ID No:18、SEQ ID No:19、SEQ ID No:20、SEQ ID No:21、SEQ ID No:22、SEQ ID No:23、SEQ ID No:24、SEQ ID No:25、SEQ ID No:26 和 SEQ ID No: 27 具有 98%、98.5%、99%、99.5%或 100%的同一性；以及

HPV 33 型 L1 蛋白和 HPV 59 型 L1 蛋白分别与 SEQ ID No:28 和 SEQ ID No: 29 具有 98%、98.5%、99%、99.5%或 100%的同一性。

17.根据权利要求 16 所述的制剂，其包含

分别具有 SEQ ID No:16、SEQ ID No:17、SEQ ID No:18、SEQ ID No:19、SEQ ID No:20、SEQ ID No:21、SEQ ID No:22、SEQ ID No:23、SEQ ID No:24、SEQ ID No:25、SEQ ID No:26 和 SEQ ID No: 27 所示氨基酸序列的 HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、35 型、39 型、45 型、51 型、52 型、56 型和 58 型嵌合 HPV L1 蛋白；以及

分别具有 SEQ ID No:28 和 SEQ ID No: 29 所示氨基酸序列的 HPV 33 型 L1 蛋白和 HPV 59 型 L1 蛋白。

18.根据权利要求 1-17 所述的乳头瘤病毒疫苗的制剂，其特征在于，其在 2~8℃条件下至少可稳定保存 24 个月，在 25℃至少可稳定保存 16 个周。

19.一种预防 HPV 相关疾病或感染的方法，其包括：

向受试者施用权利要求 1-18 中任一项所述的制剂。

20.权利要求 1-18 中任一项所述的制剂在制备一种用于预防 HPV 相关疾病或感染的疫苗中的应用。