

(19) **KG** (11) **522** (13) **C1**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ ПРИ
ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ) (51)⁷ **A61K 31/205**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к предварительному патенту Кыргызской Республики

(21) 20010014.1

(22) 27.03.2001

(46) 30.08.2002, Бюл. №8

(71) (73) Ошская областная санитарно-эпидемиологическая станция Министерства здравоохранения КР, Ошский государственный университет (KG)

(72) Тайчиев И., Рисалиев Д.Д. (KG)

(56) Селимов М.А. Бешенство. – М.: Медицина, 1978. – 333 с.

(54) **Антирабическая нервно-тканевая вакцина "Лиссавак"**

(57) Изобретение относится к средствам специфической профилактики бешенства и может найти применение в медицинской и ветеринарной практике. Для решения задачи, а именно создания высокоиммуногенной и безопасной сухой лиофилизированной вакцины, обеспечивающей эффективную профилактику бешенства предлагается антирабическая нервно-тканевая вакцина, содержащая антиген вируса бешенства, сахарозу, фенол, согласно изобретению, в качестве антигена содержит лиофилизат взвеси мозговой ткани новорожденных (1-2 недельных ягнят) с фиксированным вирусом бешенства – штамм Пастера PV-13, инаktivированным бета-пропиолактоном и фенолом в смеси физиологического и буферного растворов (4:1) в присутствии сахарозы при следующем соотношении компонентов, мас. %:

лиофилизат взвеси мозговой ткани новорожденных (1-2 недельных) ягнят с фиксированным вирусом бешенства – штамм Пастера PV-13	10
бета-пропиолактон	0.02-0.03
фенол	0.2-0.4
сахароза	8-10
смесь физиологического и буферного растворов (4:1)	остальное.

1 табл., пр. 1.

Изобретение относится к средствам специфической профилактики бешенства и может найти применение в медицинской и ветеринарной практике.

Бешенство относится к заболеваниям, неизбежно приводящим к гибели, и, безусловно, является одной из самых страшных болезней, передаваемых человеку от

животных. Поэтому борьба с ним является социальной проблемой, успешное решение которой в значительной мере зависит от качества антирабических вакцин, применяемых в профилактических целях.

Известна жидкая мозговая антирабическая вакцина, включающая в качестве специфического антигена фиксированный вирус бешенства – штамм "Москва" – овечий, репродуцированный в мозге овец, представленный 5 %-ной вирусосодержащей мозговой тканью, гидратом окиси алюминия и 0.07 %-ным сапонином (А.с. SU №579781, кл. C12N 5/00, 1976).

Недостатком ее является нестабильность при хранении, что вызывает осложнения у привитых пациентов из-за наличия большого количества живого вируса и энцефалитогенной мозговой ткани. Небезопасен препарат и в экологическом плане, поскольку содержащийся в нем вирус способен репродуцироваться в организме.

Известна специализированная вакцина для крупного рогатого скота, содержащая в своем составе репродуцированный в культуре клеток инактивированный бета-пропиолактоном фиксированный вирус бешенства, а также сапонин и гидрат окиси алюминия (Биологические и химиотерапевтические ветеринарные препараты. – М: Сельхозгиз, 1963. – С. 28-38).

Препарат достаточно иммуногенен, но легкоуязвим при хранении, поскольку выпускается в жидком виде. Кроме того, он отличается высокой себестоимостью, так как готовится из концентрированного антигена.

Известна антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая вакцина, включающая в качестве специфического антигена вакцинный вирус бешенства – штамм Внуково-32, выращенный в первичной культуре клеток почек сирийских хомячков, инактивированный ультрафиолетовыми лучами или ультрафиолетовыми лучами и формалином, концентрированный методами ультрафильтрации с последующей очисткой через пористые кремнеземы, в качестве стабилизаторов желатозу и сахарозу (Фармакопейная статья ФС 42-3447-97).

Известна сухая антирабическая нервно-тканевая фенол-вакцина Ферми, представляющая собой 5 %-ную взвесь мозга кролика в физиологическом растворе поваренной соли, содержащую 1 % фенола. Серийный выпуск феноловой лиофилизированной антирабической вакцины из мозга новорожденных крыс и кроликов с желатино-сахарозным наполнителем впервые был начат в 1965 году в Уфимском ИВС и Московском институте вирусных препаратов (Селимов М.А. Бешенство. – Москва.: Медицина, 1978. – 333 с.).

Недостатком препарата является низкая иммуногенность и инактивация.

Задачей изобретения является создание высокоиммуногенной и безопасной сухой лиофилизированной вакцины, обеспечивающей эффективную профилактику бешенства, что достигается интенсивной продукцией антигена вируса, эволюционно адаптированного к нервной ткани в мозге новорожденных ягнят, в котором содержание миелина, ответственного за реактогенность препарата, весьма низкое или вовсе отсутствует.

Для решения задачи предлагается антирабическая нервно-тканевая вакцина, содержащая антиген вируса бешенства, сахарозу, фенол, согласно изобретению, в качестве антигена содержит лиофилизат взвеси мозговой ткани новорожденных (1-2 недельных) ягнят с фиксированным вирусом бешенства штамм – Пастера PV-13, инактивированным бета-пропиолактоном и фенолом в смеси физиологического и буферного растворов (4:1) в присутствии сахарозы при следующем соотношении компонентов, мас. %:

лиофилизат взвеси мозговой ткани
новорожденных (1-2 недельных) ягнят с
фиксированным вирусом бешенства –
штамм Пастера PV-13

10

бета-пропиолактон	0.02-0.03
фенол	0.2-0.4
сахароза	8-10
смесь физиологического и буферного растворов (4:1)	остальное.

Пример: Для изготовления сухой антирабической вакцины для профилактики осуществляют внутримозговое заражение новорожденных (1-2 недельных) ягнят фиксированным вакцинным вирусом бешенства – штамм Пастера PV-13, рекомендованным комитетом экспертов ВОЗ для вакцинного производства, иными словами вирус пассивируют через головной мозг новорожденных ягнят, затем в стадии полного паралича ягнят забивают, обескровливают под наркозом (5 %-ный раствор гексенала внутримышечно) и из ткани головного мозга после микроскопического подтверждения присутствия специфических телец Бабеш-Негри, готовят 20 % взвесь гомогенизата, затем фильтруют и инактивируют бетапропиолактоном в концентрации 1:2000 и через 24 часа в объеме смеси физиологического и буферного растворов (4:1) разводят вдвое взвесь, доводят концентрацию мозговой ткани до 10 % и бетапропиолактана 1:4000, затем полуфабрикат подвергают дополнительной инаktivации фенолом в 0.25 % концентрации и инкубируют 24 часа при $t^{\circ} + 22^{\circ}\text{C}$, затем добавляют сахарозу по концентрации 7.5 % и разливают готовый продукт (вакцину) в ампулы по 1.5 мл (одна доза). Подготовленные таким образом ампулы замораживают при $-40-60^{\circ}\text{C}$ в течение 24 часов и лиофилизируют в сублимационной камере типа "КС-30". Затем ампулы запаивают под вакуумом, готовые ампулы этикетировать и подвергают контролю на бактериальную стерильность, инфекционную безопасность, иммуногенную активность, полноту инаktivации вируса, инфекционный титр, токсичность.

В готовом виде антирабическая вакцина представляет собой пористый белесоватый порошок, или лиофилизат, находящийся в ампулах, по одной дозе в каждой.

Перед употреблением вакцину необходимо растворить в 1.5 мл дистиллированной воды для инъекций, которая прилагается к вакцине также в ампулах, что и будет составлять объем одной дозы. Сухая вакцина хорошо растворяется в дистиллированной воде, представляя собой гомогенную жидкость. В состав вакцины входит 10 %-ный лиофилизат взвеси мозговой ткани новорожденных ягнят, зараженных интрацеребрально фиксированным вакцинным вирусом бешенства – штамм Пастера PV-13, инаktivированным бетапропиолактоном (1:4000) и фенолом (0.25 %), лиофилизированным в присутствии сахарозы. Содержащийся в вакцине нервно-тканевый вирус бешенства полностью инаktivирован бетапропиолактоном и фенолом, что определяет его безопасность во время прививок. После лиофилизации в готовом продукте допускается остаточная влажность не более 3 %. Вакцина сохраняет свою иммуногенность в течение всего срока хранения, обозначенного сроком в 1 год и 6 месяцев.

Антирабическая вакцина применяется только по показаниям: укушенная рана, оцарапывание, ослюнение и контакт с бешеным или подозреваемым на бешенство животным – вакцинация по безусловному курсу, а внешне здоровым животным – вакцинация по условному курсу. Вакцину при инъекциях вводят строго в подкожную клетчатку живота ниже пупка, каждый раз меняя место инъекции. В таблице приведена рекомендуемая схема иммунизации человека изобретенной антирабической вакциной.

Схема
иммунизации человека антирабической вакциной “Лиссавак”

Таблица

Категория повреждения	Характер контакта	Данные о животном		Основной курс	Сроки ревакцинации
		В момент контакта	В течение 10-дневного наблюдения		
I Легкое	Ослюнение кожных покровов: одиночная царапина плеча, предплечья, нижних конечностей или туловища, нанесенные домашними животными; обработка сырого мяса больного бешенством животного	Здоровое Здоровое Больное бешенством	Здоровое Заболело Погибло, Исчезло	Не назначается 7 дней по 1.5 мл	Не назначается На 10 и 20 день после основного курса по 1.5 мл
II Средней тяжести	Ослюнение слизистых, поверхностные одиночные укусы плеча, предплечья, нижних конечностей, туловища, нанесенными домашними животными; ослюнение пальцев кисти	Здоровое Здоровое Больное бешенством	Здоровое Заболело Погибло Исчезло	Не назначается 12 дней по 1.5 мл	Не назначается На 10 и 20 день после основного курса по 1.5 мл
III Средней тяжести	Поверхностный одиночный укус или царапина кисти, глубокие единичные повреждения плеча, предплечья, туловища, нижних конечностей, обильное ослюнение (облизывание) неповрежденной кисти	Здоровое Здоровое Больное бешенством	Здоровое Заболело Погибло Исчезло	1 день 2 раза по 1.5 мл 15 дней по 1.5 мл	Не назначается На 10, 20 и 35 день после основного курса по 1.5 мл
IV Тяжелое	Любые укусы или царапины, множественные глубокие повреждения лица, шеи, головы, кисти пальцев рук, нанесенные домашними и дикими животными	Здоровое Здоровое Больное бешенством	Здоровое Заболело Погибло исчезло	1 день 2 раза по 1.5 мл 21 дней по 1.5 мл	Не назначается На 10, 20 и 35 день после основного курса по 1.5 мл

Формула изобретения

Антирабическая нервно-тканевая вакцина, содержащая антиген вируса бешенства, сахарозу, фенол, отличающаяся тем, что в качестве антигена вируса бешенства содержит лиофилизат взвеси мозговой ткани новорожденных (1-2 недельных) ягнят с фиксированным вирусом бешенства – штамм Пастера PV-13, инаktivированным бета-пропиолактоном и фенолом в смеси физиологического и буферного растворов (4:1) в присутствии сахарозы при следующем соотношении компонентов, мас. %:

лиофилизат взвеси мозговой ткани новорожденных (1-2 недельных) ягнят с фиксированным вирусом бешенства – штамм Пастера PV-13	10
бета-пропиолактон	0.02-0.03
фенол	0.2-0.4
сахароза	8-10
смесь физиологического и буферного растворов (4:1)	остальное.

Составитель описания

Кожомкулова Г.А.

Ответственный за выпуск

Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03