



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

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

## (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, 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.

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 жидккая 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 вакциниальный вирус бешенства – штамм Внуково-32, выращенный в первичной культуре клеток 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 сахара 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 инактивации фенолом в 0.25 % концентрации и инкубируют 24 часа при  $t^{\circ}$  + 22°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°C в течение 24 часов и лиофилизируют в сублимационной камере типа "КС-30". Затем ампулы запаивают под вакуумом, готовые ампулы этикетируют и подвергают контролю на бактериальную стерильность, инфекционную безопасность, иммуногенную активность, полноту инактивации 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 лиофизилат взвеси мозговой ткани новорожденных ягнят, зараженных интрацеребрально фиксированным вакцинным вирусом бешенства – штамм Пастера PV-13, инактивированным бетапропиолактоном (1:4000) и фенолом (0.25 %), лиофилизованным в присутствии сахара-розы. Содержащийся в вакцине нервно-тканевый вирус бешенства полностью инактивирован бета-пропиолактоном 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, оцарапанье, ослонение 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	Ослонение 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	Ослонение слизистых, поверхностные одиночные укусы плеча, предплечья, нижних конечностей, туловища, нанесенными домашними животными; ослонение 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 ослонение (облизывание) не-поврежденной 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, 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.

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