



پایدارکننده‌های واکسن: انواع، کاربرد، مکانیسم اثر

زهرا برادران سید^۱، لیلا پیشرفت ثابت*^۱

۱- عضو هیات علمی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران.

* نویسنده مسئول: لیلا پیشرفت ثابت I.sabet@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۹/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۱۸

چکیده

تولید واکسن‌هایی با کارایی (Efficacy)، توانمندی (Potency) و ایمنی‌زایی مناسب جزو اهداف مهم سازندگان واکسن محسوب می‌شود. ترکیبات موجود در واکسن، شامل ماده موثره (آنتی‌ژن، API; Active pharmaceutical ingredient) و مواد افزودنی فرعی (اکسیپیان، Excipient) هستند که باید به نحو مناسبی در ترکیب واکسن فرموله شوند. پایدار/ تثبیت‌کننده‌ها (Stabilizers)، گروهی از اکسیپیان‌ها هستند که باعث می‌شوند کیفیت واکسن‌ها در طول فرایندهای ذخیره‌سازی، توزیع و آماده‌سازی، حفظ شده و در شرایط جوی مختلف در سراسر جهان، با امکانات و زیرساخت‌های متنوع، قابل مصرف باشند. پایدارکننده‌ها انواع مختلف با مکانیسم‌های اثر متنوع دارند که بر اساس خصوصیات‌شان در فرمولاسیون واکسن‌ها به کار می‌روند. در این مقاله در ابتدا اجزای فرعی واکسن معرفی شده‌اند. سپس، انواع پایدارکننده‌ها و مکانیسم اثرشان به عنوان بخشی از اکسیپیان‌ها شرح داده شده‌اند. در ادامه، به پایدارکننده‌های پرمصرف در واکسن‌های موسسه رازی اشاره شده است. در نهایت، توصیه‌های ترویجی برای شرکت‌های واکسن‌ساز و سرمایه‌گذاران این صنعت ارائه گردیده است.

واژگان کلیدی

واکسن، پایداری واکسن، پایدارکننده

بیان مسئله و اهمیت موضوع

یکی از چالش‌های مهم در فرآورده‌های بیولوژیک از جمله واکسن‌ها، مسئله ناپایداری آن‌ها در طول مراحل تهیه و نگهداری است. این بی‌ثباتی می‌تواند کارایی و توانمندی آن‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. پروتئین‌ها و سایر ماکرومولکول‌ها به فاکتورهای محیطی از جمله گرما، نور، تشعشع و تغییرات محیطی حساس‌اند. بنابراین، بهینه‌سازی پایداری آن‌ها از تولید تا مصرف، بخش مهمی از مطالعات توسعه‌ای واکسن را تشکیل می‌دهد. حتی در شرایط مطلوب، توانمندی واکسن به عنوان تابعی از زمان کاهش می‌یابد.

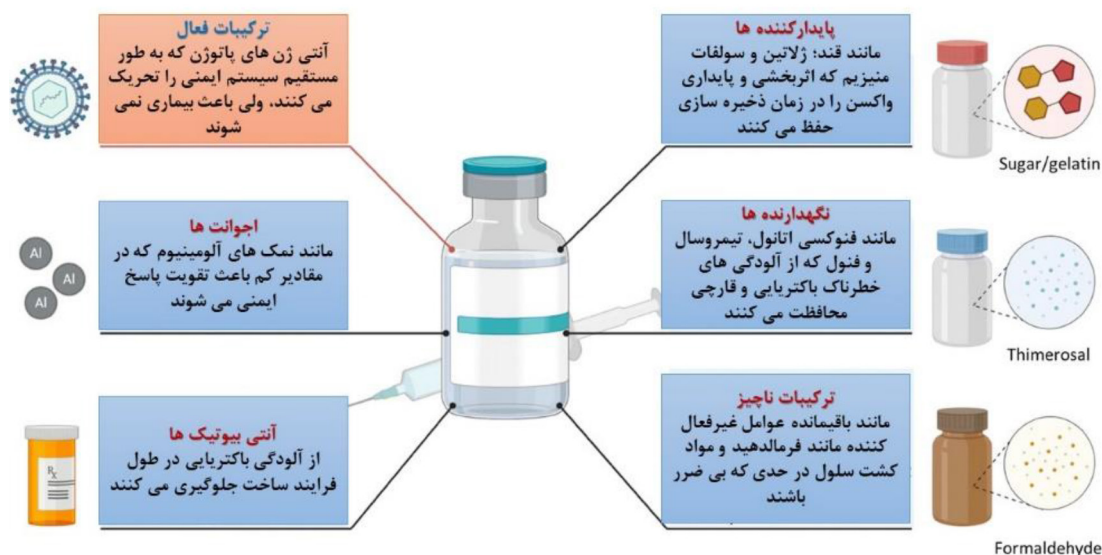
بهبود پایداری واکسن به ویژه پایداری دمایی منجر به فواید بهداشتی و اقتصادی بی‌شماری می‌شود. از آن جمله می‌توان به گسترش پوشش واکسیناسیون، ایمن‌سازی موثر همراه با مدیریت بهتر هزینه‌های تولید، دسترسی مصرف‌کننده به واکسن‌های توانمند، افزایش عمر ماندگاری واکسن، کاهش ضایعات و گردش مالی واکسن اشاره کرد. با وجود چنین مزایای آشکار و نیاز فوری به بهبود پایداری دمایی واکسن‌ها، محدودیت‌های اقتصادی و بازگشت سرمایه هم‌چنان از موانع اصلی توسعه واکسن‌های پایدار در برابر تغییرات دمایی هستند. پیشرفت‌های نوآورانه و فرمولاسیون جدید واکسن‌ها جهت افزایش پایداری واکسن‌ها ضروری است، اما این نوآوری‌ها می‌توانند با تحمیل هزینه‌های فرمولاسیون مجدد واکسن، آزمایش‌های بالینی اضافی و تأییدیه‌های نظارتی مازاد، همراه شوند. از سوی دیگر،

بهینه‌سازی پایداری دمایی واکسن مزیت‌های متعددی را برای سازنده واکسن به دنبال دارد، از جمله: راندمان تولید بالاتر، کاهش هزینه‌های ناشی از بازپس‌گیری (Recall)، ذخیره‌سازی و حمل در دمای مناسب (۳).

تلاش‌هایی در جهت فائق آمدن بر چالش پایداری حرارتی/دمایی واکسن در برنامه‌های واکسیناسیون در سراسر جهان توسط چندین نهاد خصوصی، دولتی و دانشگاهی در جریان است. از آن جمله، فراخوانی تحت عنوان «واکسن‌هایی که نیاز به یخچال ندارند» به عنوان یکی از ۱۶ چالش بزرگ در حوزه سلامت جهانی می‌باشد که در ابتدای قرن حاضر، توسط بنیاد بیل و ملیندا گیتس (Bill and Melinda Gates Foundation) مطرح شد (۳).

ترکیبات واکسن از محصولی به محصول دیگر متفاوت است (شکل شماره ۱). واکسن‌ها علاوه بر ماده فعال (آنتی‌ژن)، اجزای متنوعی دارند که بسته به فرآیندهای تولید متغیر است. هر ماده‌ای به غیر از ماده فعال که در طول مراحل تولید واکسن استفاده می‌شود، صرف‌نظر از مقدار آن در فرآورده نهایی، باید در گروه مواد افزودنی یا اکسیپیان لیست شود. به عنوان یک اصل، هر ماده‌ای نیز که در محصول نهایی مورد نیاز نیست، باید طی مراحل تصفیه به مقادیر میکروگرم (mcg) یا پیکوگرم (pcg) کاهش یابد (۴ و ۱).

گروه‌های اصلی اکسیپیان‌ها عبارتند از:
 ۱- یاورها (اجوانت‌ها): برای افزایش پاسخ ایمنی بدن نسبت به واکسن
 ۲- پایدارکننده‌ها: برای حفظ و نگهداری ماده موثره واکسن



شکل شماره ۱- اجزای اصلی تشکیل دهنده واکسن شامل مواد فعال (آنتی‌ژن) و مواد غیرفعال (۵)

۳- نگهدارنده‌ها/آنتی بیوتیک‌ها: برای جلوگیری از آلودگی ثانویه

۴- رقیق کننده‌ها: برای افزایش حجم بالک تهیه شده

۵- غیرفعال کننده‌ها: برای غیرفعال کردن میکروارگانسیم‌ها

دستاوردها

پایدارکننده‌ها ترکیباتی هستند که در صنایع غذایی، دارویی و تولید واکسن کاربرد دارند. در صنعت واکسن، این ترکیبات در مراحل تولید به واکسن اضافه شده و منجر به حفظ توانمندی و کارایی واکسن در تمام مراحل ساخت، نگهداری و تجویز می‌شوند. بسته به نوع واکسن، گنجاندن عوامل تثبیت کننده برای پایداری API، بسیار تعیین کننده است. بیشتر تثبیت کننده‌های موجود در واکسن‌ها از ترکیبات ایمن و بی‌ضرر هستند (جدول شماره ۱) (۳). همه این جنبه‌ها نشان‌دهنده دانش حیاتی سازنده است و ترکیب پایدارکننده/تثبیت کننده واکسن می‌تواند به عنوان مالکیت معنوی مطرح باشد. استراتژی تعیین پایدارکننده مناسب در تهیه واکسن، پیشگیری از غیرفعال شدن آن تحت فشارهای محیطی می‌باشد. پایدارکننده کمک می‌کند که حتی اگر واکسن‌ها در معرض تغییرات محیطی شدید از جمله دما، رطوبت، نور و غیره قرار گیرند، کارایی خود را حفظ نمایند.

با استفاده از اطلاعات حاصل از برشورهای محصولات تجاری بیش از ۷۰ نوع واکسن‌های زنده تخفیف‌حادث یافته، زیرواحد (Subunit) و غیرفعال، مشخص گردیده است که آلبومین و ژلاتین به ترتیب در ۱۲ و ۱۹ درصد واکسن‌های زنده تخفیف‌حادث یافته و غیرفعال وجود دارند، در حالی که در فرمولاسیون واکسن‌های زیرواحد هیچ کدام از این دو تثبیت کننده مشاهده نمی‌گردد. مخلوط اسیدهای آمینه برای افزایش حلالیت و پایداری پروتئین استفاده می‌شود. دلایل مختلفی برای حضور اسید آمینه در فرمولاسیون واکسن وجود دارد که به خصوصیت فیزیکوشیمیایی اسید آمینه بستگی دارد. اسیدهای آمینه مانند گلوتامات، آرژنین، هیستیدین و

آلانین در حدود ۲۵ تا ۳۰ درصد از انواع فرمولاسیون‌های واکسن‌ها به ویژه تخفیف‌حادث یافته، وجود دارند (۳).

قندها (مونو/دی/ پلی ساکاریدها) از گروه‌های تثبیت کننده مهم در فرمولاسیون واکسن هستند. در صنعت داروسازی، تقریباً یک سوم پروتئین‌های درمانی در بلورهای قندی تثبیت می‌شوند. ساکارز و سوربیتول متداول‌ترین تثبیت کننده‌های قندی در فهرست واکسن‌های دارای مجوز هستند که به ترتیب در ۲۰ و ۱۴ درصد واکسن‌ها وجود دارند. سایر ترکیبات قندی تحت آزمایش مانند مانیتول، ترهالوز و اینولین هم مورد استفاده قرار می‌گیرند. چندین گزارش از خواص تثبیت کننده ترهالوز و اثر محافظتی آن در برابر سرما وجود دارد و آن را به عنوان محتمل‌ترین نامزد برای فرمولاسیون واکسن‌های تخفیف‌حادث یافته نشان می‌دهند. بهره‌مندی از ترهالوز به علت تطبیق پذیری و پتانسیل پایدارسازی آن، در شیوه‌های تحویل جایگزین (Alternative delivery routes) مانند میکروسوزن‌ها (Microneedle)، پودر لیوفیلیزه، اسپری مایع و اسپری پودر خشک دنبال شده است. استفاده از اینولین نیز به عنوان یک محافظت کننده نویدبخش در برابر سرما و لیوفیلیزه به ویژه برای ویروسوم (Virosome) ها گزارش شده است (۶). شیر بدون چربی (Skimmed milk) نیز یک پایدارکننده ترکیبی است که در ترکیب برخی از واکسن‌ها استفاده می‌شود. شیر بدون چربی حاوی پروتئین‌های لاکتوبومین، لاکتگلوبولین‌ها (lactoglobulin)، کازئین (Casein) و لاکتوفرین (lactoferrin)، لاکتوز و مواد معدنی است (۷).

مکانسیم‌های پایدارکنندگی واکسن‌ها توسط بافرها/ پایدارکننده‌ها

پایدار/تثبیت کننده‌ها با مکانسیم‌های مختلفی منجر به پایداری واکسن‌ها می‌شوند. انواع مکانسیم‌های پایدارکنندگی و مثال‌هایی از بافرها و پایدارکننده‌های رایج در هر گروه، در جدول شماره ۲ آمده است.

جدول شماره ۱- انواع پایدارکننده‌های ایمن و بی‌ضرر دارای مجوز استفاده در ترکیب واکسن‌ها (۳)

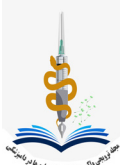
نوع پایدارکننده	مثال
اسید آمینه‌ها	آرژنین، آسپاراتات، کلیسین، گلوتامات، هیستیدین، لیزین، پرولین
آنتی اکسیدان‌ها	آسکوربیک اسید، EDTA، اسید مالیک
پروتئین‌ها	آلبومین انسانی، ژلاتین
قندها/پلی‌ال‌ها	دکستروز، گلیسرول، لاکتوز، مانیتول، میوانوزیتول، سوربیتول، سوکروز، ترهالوز
سورفکتانت‌ها	پلوروتیک، توئین، پلی سوربات

دما، یون‌های فلزی و حضور رادیکال‌های آزاد هیدروکسی و اکسیژن مولکولی بر سرعت واکنش اکسیداسیون تأثیر می‌گذارند. مهارکننده‌های هیدروکسی رادیکال آزاد و بازدارنده‌های اکسیداسیون مانند اتانول، اتانول آمین، ال-هیستیدین و شلاتورهای فلزی مانند اتیلن دی آمین تتراستیک اسید (EDTA) و سترات تثبیت‌کننده‌های موثری در فرمولاسیون واکسن‌های وکتور آدنوویروس هستند. حرارت منجر به از بین رفتن عفونت‌زایی ویروس واکسن خوراکی فلج اطفال از طریق تخریب ساختار پروتئین کپسید و اسید نوکلئیک می‌شود. با افزودن پیروداویر و کلرید منیزیم می‌توان از دنا توره شدن پروتئین کپسید ویروسی جلوگیری کرد. واکسن‌ها طی فرایند فریزدراینگ و لیوفیلیزاسیون

مکانیسم کاهش جذب در حضور سورفکتانت‌ها رخ می‌دهد. هم‌چنین اسمولیت‌های پلی‌اول (Polyol osmolytes) مانند گلیسرول می‌توانند آنتی‌ژن باسیلوس آنتراسیس را در برابر دنا توراسیون حرارتی تثبیت کنند. درحالی‌که، لاکتالومین هیدرولیز شده قادر است تجمع/دنا توراسیون ناشی از حرارت را در واکسن طاعون نشخوارکنندگان کوچک مهار کند. دامیداسیون (هیدرولیز زنجیره‌های جانبی آمیدی اسیدهای آمینه) در آنتی‌ژن محافظت‌کننده باسیلوس آنتراسیس منجر به کاهش سمیت سلولی در دما و pH مشخص می‌شود. واکنش اکسیداسیون رادیکال آزاد یکی از مسیرهای اصلی تخریبی مورد استفاده برای فرمولاسیون پروتئین و واکسن است. عوامل متعددی شامل

جدول شماره ۲- مکانیسم‌های تثبیت واکسن‌ها توسط بافرها و پایدارکننده‌ها (۸)

ردیف	مکانیسم اثر پایدارکننده	مثال‌هایی از بافرها/پایدارکننده‌ها
۱	کاهش جذب/تجمع/دنا توره شدن	سورفکتانت‌ها: پلی سوربات ۸۰، پلی سوربات ۲۰، بریج (Brij) ۳۵
		پلی الکل اسمولات: گلیسرول
		پروتئین‌ها: لاکتالومین هیدرولیز شده
۲	کاهش دامیداسیون	بافر سترات
۳	کاهش اکسیداسیون رادیکال آزاد	EDTA، اتانول، تری اتانول آمین، L-هیستیدین
۴	افزایش اتصال کپسید ویروسی - ممانعت از دنا توراسیون حرارتی	پیرونداویر (Pirondavir)
۵	اتصال به مکان‌های ویژه و چندگانه روی واکسن	کاتیون‌های دو ظرفیتی مثل کلراید منیزیم
۶	محافظت در برابر سرما/کاهش غیرفعال شدن ناشی از یخ‌زدگی - ذوب شدن	سوکروز، سوربیتول، گلیسرول
۷	محافظت در برابر خشک شدن/کاهش غیرفعال شدن ناشی از لیوفیلیزاسیون	سوکروز، ترهالوز، دکستران
۸	تشکیل پیوندهای هیدروژنی پایدارکننده	اوره
۹	محافظت اسمزی	گلیسین و مشتقات متیل
۱۰	پایداری حرارتی	دی آمید، اکسید دوتریوم
۱۱	پیوند متقابل موقعیت‌های واکنش پذیر در زیر واحدهای پروتئینی	فرمالدئید



همین‌طور، ژلاتین هیدرولیز، سوربیتول و سدیم گلوتامات در واکسن‌های سرخک، سرخجه و اوربون وجود دارند. سابقه استفاده از شیربدون چربی (Skimmed milk) در واکسن‌های ویروسی طیور موسسه رازی وجود دارد. در زمینه استفاده از پایدارکننده‌ها در ترکیب واکسن، مطالعات متعددی نیز انجام شده است و نتایج قابل توجهی بدست آمده است. اثر پایدارکنندگی سوکروز و منیزیم کلراید بر روی پایداری واکسن زنده پولیو سویه ساین توسط پروفیسور میرشمسی بررسی شده است (۱۱). هم‌چنین پایداری حرارتی و ایمنی‌زایی واکسن‌های اوربون (سویه RS-12) و سرخجه (سویه تاکاهاشی؛ Takahashi) با فرمولاسیون‌های متفاوت از ترکیبات ترهالوز دهیدراته، ژلاتین هیدرولیز شده، سدیم گلوتامات، آلومین سرم انسان، سوکروز، KH_2PO_4 ، $NaCl$ و Na_2HPO_4 مطالعه شده است (۱۲-۱۵). ارزیابی پایداری واکسن برونشیت عفونی طیور سویه H120 با استفاده از لاکتالومین، سوکروز، لاکتوز، ژلاتین هیدرولیز شده و سوربیتول انجام شده است (۱۶).

توصیه ترویجی

امروزه در سراسر جهان، تولید واکسن‌های ارزان، کارآمد و پایدار از چالش‌های مهم صنعت واکسن‌سازی است. در قرن حاضر، بیماری‌های بازپدید و نوپدید مانند آنفلوآنزاهای مشترک انسان و دام، وضعیت اضطراری ویروس ابولا در آفریقا، شیوع زیکا و ویروس در آمریکای لاتین و یا پاندمی کووید-۱۹، همراه با رقابت فزاینده بازار، نشان‌دهنده لزوم تولید واکسن‌های مقرون به صرفه در کمترین زمان ممکن است. توسعه و نوآوری واکسن‌های پایدار دمایی از راهکارهای تولید مقرون به صرفه است. در این زمینه موارد زیر قابل توجه است:

۱. برای افزایش عمر قفسه‌ای واکسن‌ها، علاوه بر افزودن پایدارکننده‌ها باید اقدامات مکمل دیگری نیز انجام گیرند از جمله حفظ زنجیره سرد، حفاظت از نور، لیوفیلیزاسیون، جلوگیری از نفوذ هوا، دقت در انتخاب ظروف اولیه بسته‌بندی
۲. فرمولاسیون مناسب واکسن‌ها با اکسیپیان‌های مختلف از جمله پایدارکننده‌ها بر ایمنی‌زایی، کارایی و/یا پایداری واکسن تاثیر می‌گذارد، هزینه‌های لازم در فرایند ذخیره‌سازی، توزیع و آماده‌سازی را کاهش داده و از خسارات‌های ناشی از بازپس‌گیری یا کاهش فروش واکسن جلوگیری می‌کند. بنابراین رویکرد جایگزین برای توسعه تکمیلی و بهبود فرمولاسیون واکسن‌ها با اکسیپیان‌ها و پایدارکننده‌ها باید در دستور کار مراکز تحقیق و توسعه واکسن باشد.
۳. این نکته باید مدنظر قرار گیرد که پایداری واکسن

دچار تغییرات ساختاری می‌شوند. کربوهیدرات‌هایی مانند ساکارز، ترهالوز و دکستران در برابر سرما (Cryoprotection) و خشک‌کردن (Lyoprotection) محافظت می‌کنند. واکسن‌های لیوفیلیزه به اندازه کافی در حضور لیوپروتکتانت‌های (Lyoprotectant) رایج، تثبیت نمی‌شوند. با افزودن اوره و مشتقات آن به طور قابل توجهی پایداری واکسن‌های لیوفیلیزه بهبود می‌یابد. این اثر در مورد واکسن‌های سرخک، اوربون و سرخجه بررسی شده است. گلاسیین و مشتقات متیل آن از غیرفعال شدن حرارتی آنتی‌ژن محافظ باسیلوس آنتراسیس با مکانیسم محافظت اسمزی جلوگیری می‌کنند. اکسید دوتریوم (D_2O) می‌تواند پایداری حرارتی ویروس فلج اطفال و سویه واکسنیال 17D تب زرد را افزایش دهد. اکسید دوتریوم پروتئین‌ها و واکسن‌ها را در برابر دناتوره شدن محافظت می‌کند و از تخریب RNA ویروسی در کپسید واکسن فلج اطفال خوراکی جلوگیری می‌کند. تشکیل پیوند دی‌سولفیدی در واکسن کاندید پروتئین نوترکیب، پایداری حرارتی را از طریق تشکیل پروتئین‌های دایمر و تریمر کپسید ویروسی افزایش می‌دهد. مکانیسم تثبیت از طریق اتصال متقاطع مکان‌های فعال در زیر واحدهای مجاور پوسته‌های پروتئینی است. ساختار کپسید سویه Q ویروس موزایک خیار توسط تیمار فرمالدئید تثبیت می‌شود و ایمنی‌زایی در حیوان مدل افزایش می‌یابد. فرمالدئید واکسن سیاه سرفه را نیز از طریق همین مکانیسم، بدون تأثیر گذاشتن بر روی واکنش‌پذیری آن تثبیت می‌کند (۸).

معمولاً واکسن‌های حاوی میکروارگانیسم‌های زنده به صورت لیوفیلیزه تهیه می‌شوند. پایدارکننده مناسب، ارگانیسم‌های زنده را در طی مراحل خشک‌کردن انجمادی (فریزدرایننگ؛ Freeze-drying) و لیوفیلیزاسیون محافظت می‌کند و نگهداری واکسن‌ها را تحت شرایط ایده‌آل در گذر زمان تسهیل می‌کند. پایدارکننده‌ها به عنوان یک عامل محافظت‌کننده در برابر سرما (Cryoprotective)، منجر به حفظ ساختار پروتئین و یا اسیدهای نوکلئیک طی فرایند بحرانی لیوفیلیزاسیون می‌شود (۹). هم‌چنین ممکن است pH محصول و غلظت املاح طی فرایند لیوفیلیزاسیون تغییر کند. پایدارکننده‌ها باعث محافظت از آنتی‌ژن‌های واکسن در برابر این تغییرات می‌شود (۱۰).

سابقه استفاده از پایدارکننده‌های مختلف در ساختار

واکسن‌های تولیدی موسسه رازی

ترکیبات پایدارکننده متعددی در بازه‌های زمانی مختلف در فرایند تولید واکسن‌های موسسه رازی استفاده شده‌اند (۲). از آن جمله می‌توان به لاکتالومین و سوکروز اشاره کرد که در ترکیب واکسن‌های ویروسی دامی به کار رفته است.

cines: From Discovery to Clinical Testing: John Wiley & Sons; 2011.

9. Rexroad J, Wiethoff CM, Jones LS, Middaugh CR. Lyophilization and the thermostability of vaccines. *Cell Preservation Technology*. 2002;1(2):91-104.

10. Brandau DT, Jones LS, Wiethoff CM, Rexroad J, Middaugh CR. Thermal stability of vaccines. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2003;92(2):218-31.

11. Mirchamsy H, Shafyi A, Mahinpour M, Nazari P. Stabilizing effect of magnesium chloride and sucrose on Sabin live polio vaccine. *Developments in biological standardization*. 1978;41:255-7.

12. Jamil RK, Taqavian M, Sadigh Z-A, Shahkarami M-K, Esna-Ashari F, Hamkar R, et al. Evaluation of the thermal stability of a novel strain of live-attenuated mumps vaccine (RS-12 strain) lyophilized in different stabilizers. *Journal of virological methods*. 2014;199:35-8.

13. Kamali-Jamil R, Shayeštehpour M, Sadigh Z-A, Taqavian M, Shahkarami M-K, Esna-Ashari F, et al. The effect of various stabilizers on preserving immunogenicity of lyophilized mumps vaccines. *Journal of Research in Health Sciences*. 2017;17(4):393.

14. Shayeštehpour M, Shafyi A, Taqavian M, Esna-ashari F, Mohammadi A, Shahbazi R. A study of the thermal stability of measles vaccine produced by AIK-C strain. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2012;15(4):26-33.

15. Shokri S, Shahkarami MK, Shafyi A, Mohammadi A, Esna-Ashari F, Hamta A. Evaluation of the thermal stability of live-attenuated Rubella vaccine (Takahashi strain) formulated and lyophilized in different stabilizers. *Journal of virological methods*. 2019;264:18-22.

16. Pishrafi-Sabet L, Masoudi S, Hoseini-Vafa N. Evaluation of various chemical stabilizers on the stability of avian infectious bronchitis vaccine (In persian). *Veterinary Research & Biological Products*. 2015;28(4):52-9.



لزوما پایداری حرارتی نیست. گاهی تخریب پروتئین یا تغییرات شیمیایی در ساختار ترکیبات واکسن رخ می‌دهد که فرمولاسیون و بهره‌مندی از پایدارکننده‌های مختلف با مکانیسم‌های اثر متفاوت برای فائق آمدن بر این چالش‌ها باید در دستور کار صنعت واکسن و سرمایه‌گذاران باشد.

۴. پایدارکننده‌ها با منشا حیوانی (مانند FBS، ژلاتین و آلبومین) می‌تواند همراه با پیامدهای نامطلوب ایمن‌سازی مثل واکنش‌های ازدیاد حساسیت باشد. پیشنهاد شده است که این مواد با سایر انواع تثبیت‌کننده‌ها مانند پروتئین‌های نو ترکیب جایگزین شود.

۵. مقامات نظارتی دولتی و سیاست‌گذاران، از طریق مشوق‌ها و دستورالعمل‌ها، باید توسعه فرمول‌های جدید واکسن پایدار را مورد حمایت قرار دهند و آن را برای صنعت واکسن‌سازی جذاب‌تر نمایند.

فهرست منابع

۱. برادران-سید-ز، پیشرفت-ثابت ل. واکسن برای دامپزشکان: انتشارات موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، ۲۰۲۱.

۲. موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی. دستیابی به تکنولوژی تولید واکسن‌ها و فراورده‌های بیولوژیک دامی: انتشارات سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، ۱۳۹۴.

3. Cardoso F, Petrovajová D, Horňáková T. Viral vaccine stabilizers: status and trends. *Acta*. 2017;61(3):231-9

4. Domachowske J. Vaccine Additives and Excipients. *Vaccines: A Clinical Overview and Practical Guide*. 2021:49-76.

5. Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *The AAPS journal*. 2021 Jan;23:1-22.

6. de Jonge J, Amorij J-P, Hinrichs WL, Wilschut J, Huckriede A, Frijlink HW. Inulin sugar glasses preserve the structural integrity and biological activity of influenza virosomes during freeze-drying and storage. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2007;32(1):33-44.

7. Bassiouny AI, El-Dakhly A. Efficacy of skimmed milk as stabilize in comparison with lactose albumen sucrose in production of fowl and pigeon pox vaccines. *International Journal*. 2019;4(2)

8. Singh M, Srivastava IK. Development of Vac-