

نانوکپسول های زیستی جهت جلوگیری از پوکی استخوان در فضانوردان در سفرهای فضایی

ایمان شفیعی نژاد^۱، الناز غفاری^۲، علی محمودی^۳

۱- استادیار و عضو هیئت علمی پژوهشگاه هوا فضا، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

۲- دانشجوی دکتری، گروه مهندسی هوا فضا، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران.

۳- استادیار گروه مهندسی هوا فضا، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران.

چکیده

در این مقاله به بررسی نانوکپسول های زیستی جهت جلوگیری از پوکی استخوان در فضانوردان در سفرهای فضایی پرداخته شده است. امروزه علوم میان رشته ای جایگاه با اهمیتی در پیشبرد مرزهای علمی دارند. ارتباط میان رشته ای بین دانش هوافضا، زیست شناسی، نانو و مهندسی پزشکی از افق های آینده تحقیقات بشر است. لذا در این مقاله سعی بر آن است جایگاه دانش میان رشته ای زیست-فضا جانوری تبیین شود. بر اساس آزمایش های فضایی، استخوان بندی فضانوردان در سفرهای فضایی دچار پوکی استخوان می شود. یکی از راهکارها برای جلوگیری از پوکی استخوان، استفاده از نانو کپسول ها است که در این مقاله ترویجی به آن پرداخته شده است.

واژه های کلیدی: نانوکپسول های زیستی، پوکی استخوان، فضانوردان، سفرهای فضایی

۱. مقدمه

عضله و استخوان در نتیجه نیروهای مکانیکی اعمال شده بر بدن شکل می گیرند، شرایط میکرو گراویته تأثیراتی را بر عضله و استخوان ایجاد می کند. و بر روی زمین، این استخوان ها هستند که وزن بدن را تحمل می کنند. اندازه و حجم استخوان های بدن بستگی به فعالیت سلول های استخوانی از جمله استئوبلاستها و استئوکلاستها دارد. که استئوبلاستها استخوان سازی می کنند و استئوکلاست ها باعث برداشت استخوانی می شوند. حال اگر ناگهان جاذبه کم شود، در حالت بی وزنی استخوانها دیگر نیازی نیست که وزن بدن را تحمل کنند، بنابراین تقریباً همهی استخوان ها مخصوصاً استخوان های لگن، ران و نیم تنهی پایینی، بسیار کمتر از آنچه که در روی زمین مورد استفاده قرار می گرفتند، کاربرد خواهند داشت. در این استخوانها سرعت استخوان سازی توسط استئوبلاستها کاهش می یابد. دلیل قطعی این امر کاملاً روشن نیست. اما احتمالاً تغییرات ایجاد شده در نیرو و فشار وارده تا حدی تأثیرگذار است. در حالی که سرعت برداشتن استخوان ها توسط استئوکلاست ها ثابت باقی می ماند. در نتیجه، اندازه و حجم این استخوانها با توجه به مدت زمانی که در حالت بی وزنی باقی بمانند شروع به کاهش می کنند. با این حال روند تضعیف استخوان و کاهش روند استخوان سازی در بدن در شرایط گرانش صفر هنوز به طور دقیق شناخته نشده است. پوکی استخوان در طول پرواز در فضا در هر ماه حدود ۱ تا ۲ درصد (یعنی شش برابر نرخ تحلیل استخوان ها در بدترین حالت بر روی زمین است و این حجم از پوکی استخوان فضاانورد را ۵ برابر بیشتر در معرض شکستگی قرار میدهد. این فرآیند در فضا بر روی تمام اندام ها به طور یکسان اثر نمی گذارد. حتی مشخص شده است که برخی استخوانها در یک سفر فضایی ممکن است تقویت شوند. در واقع، استخوانهایی که بیشترین فشار ناشی از گرانش را تحمل می کنند، در معرض تضعیف بیشتری قرار دارند. تراکم استخوان در ناحیه ی سر افزایش می یابد. این تغییرات در حجم استخوان ها باعث آسیب پذیری استخوان می شوند و با بازگشت به محیط گرانشی زمین احتمال شکستگی آنها بسیار زیاد می شود [۱].

یکی از دلایلی که جلوگیری از فرآیند تحلیل رفتن استخوان ها و عضلات را با مشکل مواجه می کند، افت محسوس فشار خون در پاها در شرایط گرانش صفر است. پزشکان پرواز برخی مداخلات را برای جلوگیری از فرآیند پوکی استخوان و تحلیل عضلات توصیه کرده اند. این راه کارها عبارتند از: لباس پنگوئی، مداخلات دارویی، مداخلات تغذیه ای، مداخلات مکانیکی و ورزش. هرچه انسان بیشتر در بی وزنی باشد ماهیچه ها و استخوان هایش بیشتر آسیب می بینند یا از بین می روند. فضاانوردانی که به مدت یک سال یا بیشتر در معرض بی وزنی قرار می گیرند، در بازگشت به زمین احتمال معلول شدن، ناتوانی در راه رفتن و حتی نشستن دارند. در واقع، تا هنگام کشف روشی مؤثر برای جلوگیری از تضعیف استخوان ها و تحلیل عضلانی، عملاً سفرهای بلندمدت سرنشین دار مانند سفر به مریخ میسر نخواهد بود. حل این مشکل با توجه به برنامه ریزی ناسا برای فرستادن فضاانورد به سطح کره مریخ ضروری است [۲].

مقاله ی "تهیه نانوکپسول های کلسیم فسفات از جمله مونتاژ سیمواستاتین / اسید دئوکسیکولیک و اثر درمانی آنها در موش های مدل پوکی استخوان" ایتو و همکاران اخیراً نشان داده شده است که سیمواستاتین به عنوان یک عامل درمانی برای پوکی استخوان عمل می کند. با این حال، حل آن در آب سخت است و عوارض جانبی مانند رابدومیولیز دارد. محلول سازی دارو توسط دیوکسی کولات انجام شد و در نتیجه مونتاژ سیمواستاتین / دی اکسیکلات (DeCA / Sim) توسط فسفات کلسیم (CaP) پوشانده شد تا عوارض سیمواستاتین کاهش یابد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات درمانی میسل deoxycholate پوشش داده شده با CaP حاوی سیمواستاتین در موشهای مدل پوکی استخوان بود. میسل دیوکسی کولات حاوی سیمواستاتین پوشش داده شده توسط CaP (CaP-DeCA / Sim) با غوطه وری مونتاژ دیوکسی کولات / سیمواستاتین در مایع بدن شبیه سازی شده (SBF) تهیه شد. اثر درمانی CaP-DeCA / Sim بر روی موشهای مدل پوکی استخوان توسط توموگرافی رایانه ای با اشعه ایکس و همچنین تأثیر آن بر سایر شرایط بدن مورد بررسی قرار گرفت.

پوشش CaP به طور چشمگیری سمیت سلولی را در سلول های کشت شده کاهش می دهد. هنگامی که CaP-DeCA /

Sim به موش های بدون تخمدان تزریق شد، التهاب سرکوب شد، و منجر به یک اثر درمانی تمام بدن (وزن بدن، محتوای مواد معدنی استخوان و قدرت مکانیکی استخوان) شد. بنابراین ترکیب اسید دئوکسی کولیک / سیمواستاتین که توسط CaP

پوشانده شده است برای درمان پوکی استخوان مفید است. انتظار می رود چنین نانوکپسولهای CaP زیست سازگار از جمله میسلهای deoxycholate، یک استراتژی جدید برای ساخت یک دستگاه موثر برای تحویل داروهای آبریز باشد [۳].

مقاله ی " مقایسه عملکرد دو داروی گیاهی و صنعتی با استفاده از نانوذرات با پوسته نشاسته / سلولز و هسته آلژینات برای تحویل دارو: مطالعات آزمایشگاهی" اسماعیلی و همکار در این مطالعه، عملکرد دو نوع داروی صنعتی و گیاهی محصور در نانوذرات با پوسته نشاسته و سلولز و یک هسته آلژینات به عنوان یک روش جدید برای تحویل داروی نانوذرات مورد بررسی قرار گرفت. روش آزمایش شامل ایجاد یک سوسپانسیون نشاسته و آلژینات بود که سپس خشک شد، با سلولز مخلوط شد و گرم شد تا نانو ذرات پوسته هسته تشکیل شود. داروی صنعتی کلسی تونین و عصاره گیاه *Amaranthus retroflexus* L. به طور جداگانه و به صورت ترکیبی به نانوذرات اضافه شد و عملکرد هر پیکربندی مورد ارزیابی قرار گرفت. متغیرهایی مانند شکل، اندازه نانوذره و pH برای تأثیر آنها در شرایط آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفتند. برای بهینه سازی پارامترها از روش سطح پاسخ (RSM) استفاده شد. خواص نانوذرات توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و طیف سنجی اشعه ماوراء بنفش (UV-vis) قابل مطالعه است. بهینه ترین شرایط برای تشکیل کوچکترین ذرات نانو، pH ۴ با غلظت ۱/۱۵ گرم نشاسته، ۰/۰۴ گرم آلژینات و ۰/۰۱ گرم سلولز بود که منجر به اندازه نانو ذرات ۶۸,۷-۲۵,۶ نانومتر شد. این روش جدید برای کمک به بازسازی استخوان پیشرفت بالقوه عمده ای در درمان پزشکی پوکی استخوان دارد. نتایج بهینه سازی نشان داد که بهینه ترین شرایط آزمونها با pH ۴، CA ۰/۰۴، CS ۰/۲۱، و CC ۰/۰۱ انجام شد. در pH اسیدی اندازه نانوذرات کمتر از ۱۰۰ نانومتر بود [۴].

مقاله "بررسی مواد نانو اندازه سازگار با زیست سازگار برای توسعه سیمان استخوانی فسفات کلسیم قوی: مقایسه نانو تیتانیا، نانو سیلیکون کاربید و نانو سیلیس آمورف" دکتر سعید حصارکی و همکاران به تأثیر افزودن نانوذرات SiO_2 ، TiO_2 و SiC بر زمان گیرش، مقاومت مکانیکی و واکنش های هیدرولیکی سیمان های فسفات کلسیم (CPC) می پردازد. زمان تنظیم اولیه و نهایی CPC با افزودن افزودنیهای SiC -nano و TiO_2 -nano افزایش می یابد اما با استفاده از نانو سیلیس کاهش می یابد. نانو تیتانیا و نانو سیلیس تأثیر زیادی بر مقاومت فشاری CPC تنظیم شده داشتند در حالی که با استفاده از SiC -nano تغییرات جزئی یافت شد. اگرچه با خیساندن آنها در محلول فیزیولوژیکی، افزایش شدیدی در مقاومت فشاری مشاهده شد، سیمانهای بدون افزودنی خیسانده و سیمانهای اضافه شده با SiO_2 ۲ بیشترین مقاومت را به نمایش گذاشتند. نتایج نشان داد که افزودن این مواد افزودنی نانو تأثیری بر میزان تبدیل واکنش دهنده های سیمان به فاز آپاتیت در طول خیساندن در دوره محلول فیزیولوژیکی ندارد اما مورفولوژی فاز تشکیل شده تقریباً متفاوت بود. به طور کلی، نتایج تعیین کرد که ذرات SiO_2 ۲ و TiO_2 ۲ مواد افزودنی مناسبی برای بهبود مقاومت مکانیکی کوتاه مدت CPC ها (CPC های s تنظیم شده) هستند. در ساخت این سیمان، از نانوذراتی استفاده شده است که آسیبی به زیست سازگاری مواد کاشتنی وارد نمی کند و توسط سیستم دفاعی بدن رد نخواهند شد. با وجود ویژگی های ممتاز سیمان های کلسیم فسفات، نقطه ضعفی که کاربرد این ماده را برای ترمیم استخوان محدود می کند، عدم استحکام مکانیکی آنها است. از این ماده تنها می توان در مناطقی که نیاز به تحمل بار ندارد استفاده کرد. اگرچه استحکام سیمان پس از قرار گرفتن در محیط بدن به مرور زمان و با تشکیل کریستال های سوزنی شکل هیدروکسی آپاتیت افزایش می یابد، نکته حائز اهمیت ویژگی ذکر شده در ساعات اولیه کاشت در بدن انسان است [۵]. در مقاله حاضر به بررسی نانوکپسول های زیستی جهت جلوگیری از پوکی استخوان در فضاوردان در سفرهای فضایی می پردازد.

۲. نانوکپسول

نانوکپسول ها به هر نانو ذره ای گفته می شود که دارای یک پوسته و یک فضای خالی جهت قرار دادن مواد مورد نظر در داخل آن می باشد. همانطوری که از اسم آنها مشخص است کپسولهایی هستند که قطر نانومتری دارند و می توان مواد مورد نظر را درون آن قرار داد و کپسوله کرد. سالهاست که نانوکپسول ها در طبیعت تولید می شوند، مولکول هایی موسوم به

فسفولپیدها که یک سر آنها آبدوست و سر دیگر آنها آبگریز است، وقتی در محیط آبی قرار می گیرند خود به خود تشکیل کپسول می دهند، بنابر این خواص آنها نحوه سنتز، ماهیت و کاربرد آن تعیین می گردد. فرآیند اصلی ساخت نانو کپسول ها شکل عمومی یکسانی دارند که از یک امولسیون روغن در آب یا آب در روغن برای خلق به ترتیب نانو کپسول هایی روغنی و آبی استفاده می شود.

مواجهه با اشعه یونیزان در طی ماموریت های فضایی طولانی به ماه، مریخ یا سیارات نزدیک زمین، میتواند اثرات منفی به یکپارچگی سیستم اسکلتی ایجاد کند. دانش ما پیرامون اثرات اشعه بر روی استخوان وقتی با اثرات بی وزنی مقایسه شود محدود است. علاوه بر میکروگراویتی، فضانوردان با تشعشعات فضایی ناشی از خورشید یا منابع کیهانی مواجه خواهند یافت. از نظر تاریخی، نشان داده شده است با توجه به حجم تشعشع، هم به پیش سازهای اوستئوبالست و هم بافت عروقی موضعی آسیب وارد خواهد کرد. سرکوب تشکیل استخوان و یک حالت کلی تغییری تبدیل (Turnover) آهسته و پائین استخوان به نظر میرسد عوامل شرکت کننده در ازدست دادن استخوان و شکستگیهای احتمالی باشد. ارزیابی های اخیر با استفاده از مدل های حیوانی (موش) مشخص کرده اند که افزایشی سریع، اما گذرا در فعالیت اوستئوکلاست ها بلافاصله بعد از مواجهه با تشعشع هم در پروازهای فضایی و هم اشعه رادیولوژی دیده شده است. همراه با یک سرکوب مزمن تشکیل استخوان بعد از مواجهه با اشعه، این آسیب اسکلتی حاد ممکن است با تغییر طولانی مدت کیفیت استخوانی همراه شده، به طور بالقوه ریسک شکستگی را افزایش دهد. شواهد مستقیم از اثرات زیان بار تشعشع به روی استخوان انسان از طریق افزایش بروز شکستگی در محل هایی که دوزهای بالای اشعه را در دوران درمان سرطان جذب میکردند بدست آمد. مواجهه به طور قابل ملاحظه ای از آن مقداری که ممکن است در سفرهای فضایی فرد با آن مواجه شود بالاتر است. اگرچه، سرعت آسیب استخوانی و طبیعت مزمن آسیبها و تغییرات به نظر میرسد که بین سناریوهای مواجهه مشابه میباشد. تحقیق حاضر دانش اخیر ما را در مورد مواجهه فضایی و بالینی با پرتوهای یونیزان بر روی سلامت اسکلتی را بیان می کند [۶].

۳. تهیه نانو کپسول

برای تهیه نانو کپسول به روش ترسیب نانو که رسوب دهی بین فازی و جایگزینی حلال هم نامیده می شود از دو نوع حلال، یکی حلال پلیمر دیگری ضدحلال پلیمر استفاده می کنند. فاز حلال متشکل از یک حلال یا مخلوطی از حلال ها (اتانول استون، هگزان، متیل کلرید یا دی اکسان)، لایه تشکیل دهنده غشا (به طور معمول یک پلیمر سنتن طبیعی)، مواد فعال (دارو)، روغن، پایدار کننده چربی دوست و در صورت نیاز، حلال گونه فعال و روغن است و فاز ضدحلال شامل ضد حلال یا مخلوط ضد حلال ها برای پلیمر به همراه یک یا چند سورفکتانت طبیعی یا سنتزی است.

تمایلی در انتخاب فازهای حلال و ضد حلال وجود دارد که فاز حلال را آلی و فاز ضدحلال را آبی انتخاب می کنند، ولی در صورتی که خواص انحلال پذیری و امتزاج مدنظر برای تهیه نانو کپسول، را به دست دهد، می توان از دو فاز آلی، یا دو فاز آبی استفاده کرد. از پلیمرهایی که استفاده از آنها در این روش مرسوم است، می توان به پلی استرهای زیست تخریب پذیر بویژه پلی کاپرولاکتون، پلی لاکتید، کوپلیمر (لاکتید - گلیکولید) و پلی آلکیل سیانو آکریلات اشاره کرد. بررسی های به عمل آمده نشان داده است که استفاده از پلیمرهای سنتزی خلوص و تکرارپذیری بیشتری نسبت به پلیمرهای طبیعی به همراه دارد. برای اینکه نانو کپسول ها کمتر به وسیله سیستم دفاعی بدن شناسایی شوند، روی پلیمر آبگریز مورد استفاده یک لایه از پلیمر آبدوست مثل PEG را کوپلیمریزه می کنند که خاصیت زیست سازگاری به نانو کپسول دهد.

در هسته نانو کپسول علاوه بر گونه فعال که بارگذاری شده است، سورفکتانت و روغن هم وجود دارد. روغنی که برای این منظور استفاده می کنند، طوری انتخاب می شود که بیشترین مقدار حلال بودن را برای گونه فعال داشته باشد، سمی نباشد، کمترین حلالیت بین روغن و پلیمر را به همراه داشته باشد و پلیمر را تخریب نکند. بیشتر از تری گلیسریدهای از نوع کاپریکاکاپریلیک به دلیل حلال بودن بالای گونه فعال در آنها استفاده می کنند. با این حال از روغن هایی مثل بنزیل بنزوات، بنزیل الکل، روغن دانه آفتابگردان و استیک اسید هم می توان برای این منظور استفاده کرد، ولی از آنها کمتر استفاده می

کنند. معمولاً از سوربیتان استر و فسفولیپیدها به عنوان سورفکتانت استفاده میکنند از استون به عنوان حلال پلیمر و اتانول به عنوان حلال گونه های فعال و روغن استفاده می کنند، آب یا محلول بافری به عنوان ضدحلال به کار می رود و گونه ی پایدارکننده ای که استفاده می شود، پلوکسامر ۸۸ یا پلی سوربات ۸۰ است.

در روش ترسیب نانو بعد از تهیه فاز آلی و فاز آبی، فاز آلی را به آرامی و با سرعت کم به فاز آبی (که به صورت ملایم به هم زده می شود) اضافه می کنند و نانو کپسول ها به صورت سوسپانسیون کلوئیدی تهیه می شوند. سرعت اضافه کردن فاز آلی، سرعت همزدن فاز آبی، نحوه اضافه کردن فاز آلی (کم کم اضافه شود یا در یک مرحله باشد)، نسبت فاز آلی به آبی و نوع و غلظت گونه های استفاده شده از جمله شاخص هایی هستند که روی فرآیند ترسیب نانو اثر می گذارند و ویژگیهای نانو کپسول ها را تعیین می کنند [۷].

در رابطه با روش ترسیب نانو دو نظریه وجود دارد:

۱ - نظریه سوگیموتو

سوگیموتو در نظریه خود تشکیل نانو کپسول ها را در سه مرحله در نظر می گیرد که این سه ده عبارتند از هسته زایی، رشد و تجمع". سرعت هر یک از این مراحل، روی اندازه نانو کپسولها تأثیرگذار است. در این نظریه عامل محرک برای پیشبرد این مراحل فوق اشباعیت در نظر گرفته میشود که به صورت نسبت غلظت پلیمر به حلالیت پلیمر در مخلوط حلالها تعریف می شود. تمایز بین مرحله هسته زایی و رشد، فاکتور کلیدی در تشکیل نانو کپسول های هم شکل است، ایده آل ترین حالت در تهیه نانو کپسول ها این است که سرعت هسته زایی نسبت به سرعت رشد بیشتر باشد.

۲ - نظریه کوانتانار

در این نظریه تشکیل سریع نانو کپسول ها به دلیل تفاوت در کشش سطحی بین دو حلال در نظر گرفته می شود. حلال با کشش سطحی بالا (آب) مایعات اطراف خودش را با قدرت بیشتری نسبت به حلال با کشش پایین (حلال آلی) می کشد. این تفاوت در کششهای سطحی بسبب تلاطم بین سطحی و عدم توازن دمایی می شود. که این به تشکیل جریان های مخالف از حلال در سطح مشترک دو مایع می انجامد. در نتیجه پراکندگی شدید به دلیل امتزاج پذیری متقابل بین دو حلال پیش می آید و حلال و از طرف ناحیه با کشش سطحی کم جریان پیدا می کند و پلیمر در این ناحیه تجمع می کند و . نانو کپسول ساخته میشود. بر اساس این نظریه نانو کپسول ها به دلیل تجمع پلیمر در قطرات امولسیون پایدار شده تشکیل میشود و مراحل هسته زایی و رشد دیده نمی شود. پس از ساخت نانوبیوکپسول ها به روش ترسیب نانو، دو گروه موش با شرایط یکسان انتخاب خواهند شد و هر دو گروه که یکی آزمایش و دیگری کنترل است تحت سنجش تراکم استخوان و سپس تحت شرایط میکروگراویده قرار خواهند گرفت با این تفاوت که در گروه آزمایش از نانوبیوکپسول ساخته شده استفاده خواهد شد سپس پس از مدت زمان معین دو گروه مجدداً تحت سنجش تراکم استخوان قرار خواهند رفت و نتایج و تفاوت دو روه بررسی خواهد شد

۴. نتیجه گیری

در این مقاله به بررسی نانو کپسول های زیستی جهت جلوگیری از پوکی استخوان در فزانوردان در سفرهای فضایی پرداخته شده است. در این مقاله سعی بر آن است جایگاه دانش میان رشته ای زیست-فضا جانوری تبیین شود. بر اساس آزمایش های فضایی، استخوان بندی فزانوردان در سفرهای فضایی دچار پوکی استخوان می شود. یکی از راهکارها برای جلوگیری از پوکی استخوان، استفاده از نانو کپسول ها است که در این مقاله ترویجی به آن پرداخته شده است. برای تهیه نانو کپسول به روش ترسیب نانو که رسوب دهی بین فازی و جایگزینی حلال هم نامیده می شود از دو نوع حلال، یکی حلال پلیمردیگری ضدحلال پلیمر استفاده می کنند. فاز حلال متشکل از یک حلال یا مخلوطی از حلال ها (اتانول استون، هگزان، متیل کلرید یا دی

اکسان)، لایه تشکیل دهنده غشا (به طور معمول یک پلیمر سنتن طبیعی)، مواد فعال (دارو)، روغن، پایدار کننده چربی دوست و در صورت نیاز، حلال گونه فعال و روغن است و فاز ضدحلال شامل ضد حلال یا مخلوط ضد حلال ها برای پلیمر به همراه یک یا چند سورفکتانت طبیعی یا سنتزی است. تمایلی در انتخاب فازهای حلال و ضد حلال وجود دارد که فاز حلال را آلی و فاز ضدحلال را آبی انتخاب می کنند، ولی در صورتی که خواص انحلال پذیری و امتزاج مدنظر برای تهیه نانو کپسول، را به دست دهد، می توان از دو فاز آلی، یا دو فاز آبی استفاده کرد. از پلیمرهایی که استفاده از آنها در این روش مرسوم است، می توان به پلی استرهای زیست تخریب پذیر بویژه پلی کاپرولاکتون، پلی لاکتید، کوپلیمر (لاکتید - گلیکولید) و پلی آلکیل سیانو آکریلات اشاره کرد. بررسی های به عمل آمده نشان داده است که استفاده از پلیمرهای سنتزی خلوص و تکرارپذیری بیشتری نسبت به پلیمرهای طبیعی به همراه دارد. در هسته نانو کپسول علاوه بر گونه فعال که بارگذاری شده است، سورفکتانت و روغن هم وجود دارد. روغنی که برای این منظور استفاده می کنند، طوری انتخاب می شود که بیشترین مقدار حلال بودن را برای گونه فعال داشته باشد، سمی نباشد، کمترین حلالیت بین روغن و پلیمر را به همراه داشته باشد و پلیمر را تخریب نکند.

منابع و مراجع

- [1] Axpe E, Chan D, Abegaz MF, Schreurs A-S, Alwood JS, Globus RK, et al. (2020) A human mission to Mars: Predicting the bone mineral density loss of astronauts. PLoS ONE 15(1): e0226434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226434>
- [2] Hellweg CE, Baumstark-Khan C. Getting ready for the manned mission to Mars: the astronauts' risk from space radiation. Naturwissenschaften. 2007;94(7):517–26. pmid:17235598
- [3] Ito T, Takemasa M, Makino K, Otsuka M. Preparation of calcium phosphate nanocapsules including simvastatin/deoxycholic acid assembly, and their therapeutic effect in osteoporosis model mice. Journal of Pharmacy and Pharmacology. ۲۰۱۳Apr;۶۵(۴):۴۹۴-۵۰۲
- [4] Esmaeili A, Behzadi S. Performance comparison of two herbal and industrial medicines using nanoparticles with a starch/cellulose shell and alginate core for drug delivery: In vitro studies. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. ۲۰۱۷Oct ۱;۱۵۸:۵۵۶-۶۱
- [5] Mohammadi M, Hesaraki S, Hafezi-Ardakani M. Investigation of biocompatible nanosized materials for development of strong calcium phosphate bone cement: comparison of nano-titania, nano-silicon carbide and amorphous nano-silica. Ceramics International. ۲۰۱۴ Jul ۱;۴۰(۶):۸۳۷۷-۸۷
- [6] Krause AR, Speacht TL, Zhang Y, Lang CH, Donahue HJ (2017) Simulated space radiation sensitizes bone but not muscle to the catabolic effects of mechanical unloading. PLoS ONE 12(8): e0182403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182403>
- [7] Scott JM, Warburton DE, Williams D, Whelan S, Krassioukov A. Challenges, concerns and common problems: physiological consequences of spinal cord injury and microgravity. Spinal cord. 2011;49(1):4–16. pmid:20498665