

چشم اندازی به کاربرد زئولیت‌ها در داروسازی و پزشکی

رابعه منهاج بنا^۱، دکتر حسین کاظمیان^۲، دکتر محمود قاضی خوانساری^۳

۱- گروه سم‌شناسی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- سازمان انرژی اتمی ایران ۳- گروه فارماکولوژی پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

زئولیت در اصل از واژه زئو (Zeo) به معنی جوشان و لیتوس (Lithos) به معنی سنگ تشکیل شده است، زیرا وقتی در مقابل فوتک کانی‌شناسی قرار می‌گیرد و گرم می‌شود آب آن به صورت بخار خارج و منظره‌ای شبیه جوشیدن عرضه می‌کند.

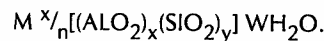
در حال حاضر واژه زئولیت به هر نوع آلومینیوسیلیکاتی اطلاق می‌گردد که خواصی از نوع زئولیت‌ها (مثلاً تبادل یون) را نشان دهد. امروزه بالغ بر (۴۱) نوع زئولیت طبیعی و بیشتر از ۱۵۰ نوع سنتزی گزارش شده است. از نقطه نظر

زئولیت‌های طبیعی و سنتزی استفاده‌های فراوانی در صنعت و زندگی روزمره دارند اما در سال‌های اخیر کاربردهای پزشکی این ماده، بسیار مورد توجه و بررسی قرار گرفته است.

زئولیت‌ها چه هستند؟

زئولیت‌ها خانواده بزرگی از کانی‌ها را تشکیل می‌دهند که نخستین بار در سال ۱۷۵۶ توسط کانی‌شناس سوئدی فردریک کرونستا (*Fredrik Cronstedt*) همزمان با کشف استیلیت به عنوان گروه جدیدی از کانی‌ها معرفی شدند.

کریستالوگرافی، بهترین فرمول ساختمانی برای بیان سلول واحد زئولیت‌ها عبارت است از:



M: کاتیون‌های موجود در شبکه با ظرفیت n است.

W: تعداد مولکول‌های آب.

Y/X: معمولاً بسته به نوع ساختمان از ۱ تا ۵ متغیر است.

X+Y: نمایانگر تعداد کل چهار وجهی‌های موجود در سلول واحد یک زئولیت.

از آنجایی که بیشتر پروسه‌های بیوشیمیایی وابسته به واکنش‌های تبادل یون، جذب و کاتالیزور است. عقیده محققان بر آن است که زئولیت‌های طبیعی و سنتزی به دلیل خواص شیمیایی مناسب و پایداری بیولوژیک می‌توانند نقش مهمی در پزشکی و صنایع داروسازی در آینده‌ای نزدیک داشته باشند.

از جمله زئولیت‌های طبیعی و سنتزی می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد:

کلینوپتیلولیت (Clinoptilolite)، موردنیت (Mordenite)، لومونتیت (Laumontite)، ناترولیت (Natrolite)، X، Y، A

کاربردهای زئولیت در علوم پزشکی

الف- خواص آنتی‌باکتریایی و آلودگی‌زدایی تحقیقات بسیاری توانایی چند زئولیت طبیعی را به منظور حذف رادیونوکلوئیدهایی نظیر ^{51}Cr , ^{45}Ca , ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{90}Sr نشان می‌دهند. به عنوان مثال، زئولیت کلینو را با هدف حذف رادیونوکلوئید ^{134}CS که در کبد، کلیه، ته نشین و جایگزین شده، به غذا اضافه می‌کنند. زئولیت‌های طبیعی به خصوص

کلینوپتیلولیت، فیلیپسیت (Phillipsite) و چابازیت (Chabazite) در حذف انتخابی آمونیاک و فلزات سنگین نظیر $(As/Cu^{2+}/Zn^{2+}/Pb^{2+}/Cd^{2+})$ و به خصوص (Cr^{2+}) مفید هستند. کلینوپتیلولیت آمونیاک را از محیط کشت سلولی حذف و رشد سلول را (نه به طریق تراوش آنتی‌بادی از سلول هیبریدومای کشت شده) تحریک می‌کند. به علاوه، آلوده‌کننده‌های آلی تولید شده مثل آفلاتوکسین نیز می‌توانند به طور مؤثر از این طریق جذب گردند و به همین خاطر، زئولیت طبیعی کلینو را به رژیم غذایی دام و طیور اضافه می‌کنند تا از کاهش وزن و مرگ و میر جلوگیری به عمل آورد.

ساختار زئولیت‌ها از سه بخش تشکیل یافته است:

- a- چهار چوب آلومینیو سیلیکاته.
- b- فضاهای خالی موجود در چهار چوب مزبور که حاوی کاتیون‌های مختلف M است.
- c- مولکول‌های آب (که معمولاً آن‌ها را به عنوان یک فاز به تله افتاده و محبوس در نظر می‌گیرند). در این ساختار هر قدر نسبت سدیم به آلومینیوم بیشتر باشد، پایداری حرارتی نیز بالاتر است. عوامل اصلی تعیین کننده در استفاده از

زئولیت‌ها عبارتند از:

- a- شیمی ساختمانی.
 - b- فراوانی و قابلیت دسترسی آسان.
 - c- قیمت ارزان و مناسب.
- واکنش‌های زئولیت‌ها را می‌توان به سه دسته مهم طبقه بندی کرد:
- ۱- واکنش‌های تبادل یون.
 - ۲- واکنش‌های کاتالیتیک.
 - ۳- واکنش‌های غربال مولکولی و جذب.

جدول ۱ - برخی کاربردهای زئولیت‌ها در زمینه‌های مختلف

جذب	تبادل یون	کاتالیست
جداسازی براساس غربال مولکولی و گزینش پذیری	جذب NH_4^+ و فلزات از فاضلاب	اکلیل‌اسیون - ایزومریزاسیون کراکینگ
خالص سازی	جذب و ذخیره سازی رادیو ایزوتوپها	هیدروژناسیون و هیدروژناسیون
خشک کردن	صنایع شوینده	هیدروالکیلاسیون
Cryosorption	حاصلخیز کننده خاک	کاتالیست و اکنشه‌های آلی
Refrigerants	خوراک دام و طیور	کاتالیست و اکنشه‌های معدنی

سگ در درمان مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها اشاره کرد.

ب - کمپلکس داروها با زئولیت

زئولیت Y یک حامل مناسب برای آزادسازی آهسته و آرام بعضی از داروهای ضد کرم روده است. آزادسازی تدریجی دارو از ماتریکس زئولیتی کارآیی آن را بهبود می‌بخشد و آن را علیه کرم‌های بالغ مؤثرتر از دارو به تنهایی می‌کند.

زئولیت اصلاح شده با سورفاکتانت می‌تواند به عنوان یک حامل دارو و آزادکننده کلروکین به کار رود. سیکلوفسفامید داروی ضد توموری به طور انتخابی بر پروسه الکیله کننده مواد ژنتیکی سلول تومور اثر می‌کند و مانع تکثیر سلول توموری می‌گردد، تولید ترکیبات سیتوتوکسیک نظیر آکرولئین، فسفوموستارد و نیتروژن موستارد می‌کند. با نشان دادن این داروی مفید بر روی ماتریکس زئولیتی، دارو به تدریج در بدن آزاد می‌گردد و این امر نه تنها سبب کاهش اثرات ضد توموری دارو نمی‌گردد، بلکه با مصرف خوراکی این کمپلکس در زمانی که نیاز به تماس طولانی با دارو در بدن می‌باشد،

زئولیت‌های سنتزی (CaA, NaA, NaY, NaX)

هم می‌توانند اثرات آفاتوکسین را در روند رشد ساکپان خنثی کنند. اضافه کردن بنتونیت (Bentonite) به رژیم غذایی حیوانات می‌تواند سبب مهار مسمومیت جانور با میکوتوکسین‌ها شود.

زئولیت کلینو و A اصلاح شده با یون نقره و روی در برابر طیف وسیعی از باکتری‌ها، کپک‌ها و قارچ‌ها مؤثر است. پیش بینی می‌شود یون نقره با افزایش رطوبت محیط و بهینه شدن شرایط جهت رشد باکتری‌ها بیشتر در محیط کشت آزاد گردیده و احتمالاً با یکی از سه مکانیسم زیر عمل می‌کنند:

۱- یون نقره سبب تخریب دیواره سلولی میکروب می‌شود.

۲- یون نقره با مهار فرآیند نسخه برداری RNA میکروب، سبب مهار تکثیر سلولی می‌گردد.

۳- از طریق یک واکنش اکسیداسیون، یون نقره سبب مهار تنفس سلولی گشته و شوک مؤثری بر میکروب وارد می‌کند.

از اثرات جالب توجه و مهم دیگر زئولیت می‌توان به نتایج دلگرم کننده آزمایشات بر روی

با استفاده از مخلوطی از مواد سازنده داروها و کلینوپتیلولیت تحول شگرفی در تولید داروهای انسانی صورت گرفته است. داروهای حاوی کلینوپتیلولیت می‌توانند به صورت شکلات، شیرینی، نان، بیسکویت، تهیه شوند که مورد استقبال بیشتر کودکان می‌باشد. میزان خلوص ژئولیت کلینو در تهیه این محصولات باید ۹۹/۷ درصد و اندازه آن نیز کمتر ۴۰ باشد. این محصولات می‌توانند حاوی ۲ تا ۳۰ درصد وزنی کلینو باشند بدون آن که تغییری در مزه آن‌ها ایجاد کند اما اگر مقدار کلینو از ۱۵ درصد بیشتر باشد، داروهای مورد نظر زودتر کهنه و فاسد می‌شوند.

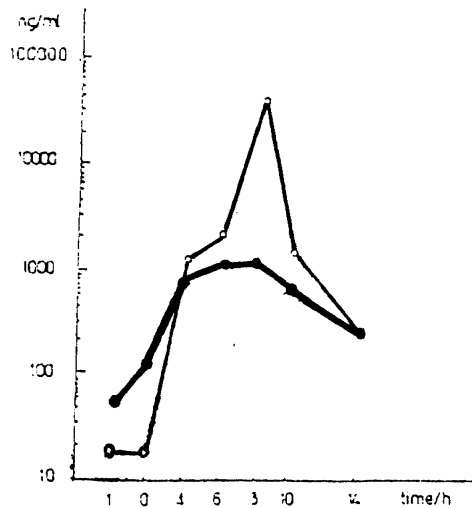
ج- کاربرد در درمان سرطان و بیماری‌های خود ایمنی

گزارشات جدیدی در مورد استفاده از ذرات کلینوپتیلولیت ریز به عنوان یک پتانسیل در درمان سرطان ارایه شده است. رفتار کلینو در موش و سگ مبتلا به انواع تومور مورد بررسی قرار گرفته که در بعضی حالات بهبود کامل، در دیگر موارد کاهش اندازه تومور و افزایش نیمه عمر مشاهده شده است. کاربرد موضعی کلینوپتیلولیت در سرطان پوست سگ، به طور مؤثر تشکیل و رشد تومور را کاهش داده است.

مطالعات سمیت در موش و rat درمان را بدون هیچ گونه اثر منفی اثبات کرد.

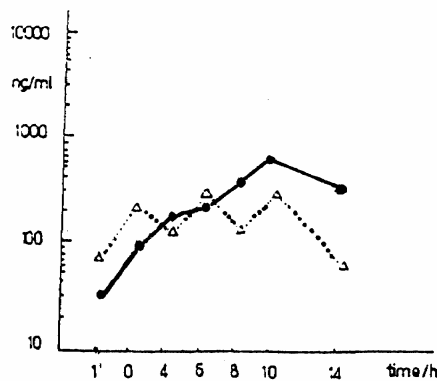
در شرایط آزمایشگاهی کشت بافت‌ها، مطالعات نشان داده است که اصطحاک مکانیکی ذرات میکروکلینوپتیلولیت سبب مهار پروتئین کیناز B (Akt) شده و همین طور موجب تحریک، بیان و تولید پروتئین مهارکننده سرطان p21 WAF1/CIP1 و p27 KIP1 گشته و

بسیار مفید خواهد بود، ضمن آن که سطح متابولیت‌های سیتوتوکسیک در بدن به شدت کاهش و عوارض جانبی کمتری بروز خواهد کرد.



شکل ۱- غلظت پلاسمایی سیکلوفسفامید بر حسب زمان:

(---○---) کاربرد سیکلوفسفامید.
(—○—) کاربرد کمپلکس سیکلوفسفامید-ژئولیت.



شکل ۲- غلظت پلاسمایی کربوکسی فسفامید بر حسب زمان:

(---○---) کاربرد سیکلوفسفامید.
(...△...) کاربرد کمپلکس سیکلوفسفامید-ژئولیت.

رشد چندین رده سلول سرطانی را مهار می‌کند. داده‌ها، این گونه نشان می‌دهند که کلینوپیتولیت رشد سرطان را گاهی با مهار کردن سیگنال‌های بقای سلول سرطانی و گاهی با تحریک بیان ژن‌های مهار کننده سرطان، کاهش می‌دهد. مکانیسم عمل مواد سیلیکاتی هنوز به خوبی شناسایی نشده است و سؤالات متعددی در این زمینه مطرح است:

- این گونه مواد نامحلول چگونه می‌توانند در بسیاری از پروسه‌های بافت‌ها و بدن تأثیر کنند؟
- چگونه ممکن است موادی مشابه گاهی بسیار بیماری‌زا و گاهی بسیار مفید باشند؟
- چگونه ممکن است موادی که از ترکیبات بدن نیستند در بسیاری از اختلالات مختلف خود ایمنی درگیر باشند؟
- چگونه موادی مشابه می‌توانند در درمان بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی و دیگر بیماری‌های غیر مربوط نظیر سرطان، ناراحتی‌های پوستی، بیماری‌های میکروبی مفید باشند؟

دانشمندان متخصصی در این زمینه معتقدند که مواد سیلیکاته به‌عنوان یک سوپر آنتی ژن (Super Antigen) عمل می‌کنند. سوپر آنتی ژن‌ها گروهی از سموم باکتری و ویروس هستند (نظیر آنتروتوکسین استافیلوکوکی) که می‌توانند در گروه خاصی از سلول‌های T که رسپتور $V\beta$ را بیان می‌کنند، سبب القای مرگ سلولی ناشی از فعالیت بیش از حد آن‌ها شوند.

سوپر آنتی ژن‌ها باعث تماس سلول‌های T با MHCII سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن نظیر ماکروفاژها می‌شوند. مرگ سلولی ناشی از فعالیت سلول‌های T پاسخ ایمنی نسبت به تعداد

زیادی از آنتی ژن‌ها را افزایش و یا کاهش می‌دهد. در حقیقت، سوپر آنتی ژن‌ها در پاتولوژی تعداد زیادی از بیماری‌های خود ایمنی بدن و دیگر بیماری‌های مربوط دخیل هستند. از طرف دیگر، سوپر آنتی ژن‌ها در آزمایشات بالینی به‌عنوان تنظیم کننده سیستم ایمنی برای مقابله با بیماری‌های خود ایمنی و سرطان بررسی می‌شوند. سیلیکا سبب از بین رفتن ماکروفاژهای لازم برای فعال سازی سلول‌های پیش التهابی CD4+Th1 می‌شود. دانشمندان دیگری معتقدند که فعالیت و به دنبال آن مرگ ماکروفاژها به دنبال جذب مواد سیلیکاتی به دلیل تولید زیاد گونه‌های مختلفی از رادیکال‌های آزاد است.

همچنین نشان داده شده که آزبستوز و سیلیکا سبب تغییراتی در ماکروفاژهای حبابچه‌های ریوی انسان می‌گردد. تحریک ماکروفاژهای پیش التهابی به سبب فعالیت سلول‌های CD4+Th1 می‌شود. در نتیجه، می‌توان سه مکانیسم مختلف برای فعالیت تنظیم کننده سیستم ایمنی توسط مواد سیلیکاته فرض کرد:

۱- آن‌ها به‌عنوان سوپر آنتی ژن عمل کرده و سبب القای مرگ سلولی ناشی از فعالیت سلول‌های T با کلاس‌های خاصی از $V\beta$ می‌شوند.

۲- سیلیکات‌ها به‌طور غیر اختصاصی همه ماکروفاژها را می‌کشند و در نتیجه، باعث عدم فعالیت سلول‌های T می‌شوند.

۳- سیلیکات‌ها سبب فعالیت و در نتیجه مرگ سلولی ناشی از فعالیت ماکروفاژهایی با فنوتیپ فعال کننده سلول‌های پیش التهابی CD4+Th1 می‌شوند.

در شرایط آزمایشگاهی نشان داده شده که سلول‌های C4+T در اپیتلیال ریه یا در راه‌های هوایی به سمت فعال شدن سلول‌های T با فنوتیپ پیش التهابی (Th1) جهت‌گیری شده‌اند اما در مخاط دستگاه گوارش این فعال سازی به سمت تولید سلول‌های T با فنوتیپ ضدالتهابی است. این گونه فعال سازی در دستگاه گوارش سبب استفاده در جهت مقابله و پیشگیری با بیماری‌های خود ایمنی در مدل حیوانی نظیر موش NOD (مدل حیوانی دیابت) یا انسفالیت خود ایمن (مدل حیوانی MS) شده است. جهت‌گیری سیستم ایمنی به سمت پاسخ ضدالتهاب می‌تواند منجر به پاسخی مشابه در هر نقطه دیگری از بدن شود. پدیده تحمل دهانی در حال حاضر در مرحله آزمایشات بالینی جهت درمان بیماری‌های خود ایمنی است.

به دنبال کاربرد i.p زئولیت میکرونایز کلینو، تعداد ماکروفاژهای صفاقی و نیز تولید آنیون سوپر اکسید افزایش می‌یابد. در همین حال تولید NO به‌طور کل قطع می‌گردد و جابجایی P65 (زیرا واحد NF κ B) را به داخل هسته سلول‌های طحالی مشاهده می‌کنیم NF κ B فعال شده و در نتیجه ژن وابسته به NF κ B رونویسی خود را شروع می‌کند. در نتیجه، شروع فعالیت سیستم ایمنی برای پاسخ‌های مهم در ایمنی و التهاب را می‌توان مشاهده کرد.

به علاوه، حذف NO از ماکروفاژهای صفاقی تولید سوپر اکسید را توسط آن‌ها به‌طور چشمگیر افزایش داده و اثر MZ را تشدید می‌کند. فاگوستیوز (ROS) رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌تواند ماکروفاژها را به طرف تولید TNF- α و دیگر سیتوکین‌های تحریک کننده پاسخ ایمنی

سیر می‌دهد. پس MZ سبب پاسخ التهابی موضعی به سبب جلب ماکروفاژها به محل تزریق گشته و ماکروفاژهای فعال شده سوپر اکسید بیشتر تولید می‌کنند.

د- سایر کاربردها

زئولیت‌های طبیعی و سنتزی می‌توانند در همدیالیز برای برداشت (NH_4^+) به‌کار روند. همچنین کلینوپتیلولیت به‌عنوان یک کارتریج برای ستون هموپرفیوژن استفاده موفقیت‌آمیزی نشان داده است. زئولیت می‌تواند پلیمرها را از تخریب در برابر اشعه UV محافظت کند.

پودرهای زئولیت در درمان بیماری پای ورزشکاران (Athlete's foot)، پسوریازیس و کاهش زمان التیام یافتن جراحات و شکاف‌های جراحی‌ها مؤثر است. در کوبا استفاده از کلینوپتیلولیت جهت تسریع التیام جراحات اسب و گاو معمول است.

کولستینا (Colestina) داروی کاهش کلسترول خون و مهار آترواسکلروزیس، زئولیت کلینوپتیلولیت طبیعی اصلاح شده با کلسیم است که به کلسیرامین و کلسیتیول از لحاظ:

a- خواص هیدروفیلیک

b- مقاوم به اصلاح توسط آنزیم‌ها

c- عدم جذب در سیستم گوارشی

کاملاً شبیه می‌باشد و نقش خود را از طریق جذب اسیدهای صفراوی، فسفولیپیدها و بیلی‌روبین اعمال می‌کند. این دارو مراحل آزمایشی خود را بر روی حیوانات آزمایشگاهی به خوبی گذرانده است.

داروی ضداسهال با نام انتراکس (Enterex)

اولین محصول معرفی شده در بازار دارویی کوبا بر پایه زئولیت بوده است.

قرص‌های ضد نفخ نیز بر همین پایه در کوبا تولید و استفاده می‌شود.

زئولیت‌ها مواد مقلد آنزیم هستند و می‌توانند در ساخت حساسه‌های حیاتی استفاده گردند. به تازگی چندین نوع از زئولیت کاملاً مناسب برای ساخت حساسه‌های حیاتی H_2O_2 و گلوکز

شناخته شده‌اند که حساسیت بالایی داشته و تا ۲ ماه قابلیت استفاده پیاپی دارند.

نکته مهم آن است که آلومینیو سیلیکات به شرایط اسیدی معده (pH, HCl) حساس هستند و تنها موردی است که برای استفاده خوراکی مناسب می‌باشد و ساخت ذرات کوچک‌تر از دو میکرون جهت استفاده‌های دارویی زئولیت‌ها ضروری است.

منابع

1. Kazemian H. Treatment of Fission Pr oducts from Irradiated Natural Uranium Depleted from ^{99}Mo and ^{131}I , by Iranian Natural Zeolites PhD Thesis, Isfahan University, Isfahan, Iran (1999).
2. Dyer A. Use of Natural Zeolites, Chemistry and Industry, (1987) 9.Z. Li, S.J. Roy, Y. Zou and R.B. Bowman, Environ Sci Technol. 32 (1998) 2628.
3. D.W. Breck, Zeolite Molecular Sieves, Wiley, New York, 1974.
- 4.* Kresimir Pavelic 1, Boris Subotic 1, and Miroslav Colic 2, Biomedical applications of zeolites, The 13th International Zeolite Conference, Montpellier, France, from July 8 to 13, 2001

توجه: منابع دیگر این مقاله، برای استفاده علاقمندان، در دفتر ماهنامه موجود است.

