

# Investigation on novel applications of zeolites in advanced medical sciences

Bahman Mohammadkhani<sup>1</sup>, Hadi Tabesh<sup>1</sup>, Behzad Houshmand<sup>2\*</sup>, Behrouz Mohammadkhani<sup>3</sup>

1. Department of Life Sciences Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran  
2. Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
3. Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 2016/06/19

Accept: 2016/08/15)

## Abstract

**Background:** Zeolite is an active biomaterial which has also biocompatible, antibacterial non-toxic and high porosity properties.

**Material and methods:** In recent years many investigations have been performed on its application in different fields of sciences. In this study, a systemic review on zeolite application in advanced medical sciences and introduction of potential zeolite types for such uses. Investigating the literature, zeolite's applications in medicine were classified in different fields e.g. pharmaceuticals, orthopedics, tissue engineering, and dentistry. It also clarifies that the proper selection of a zeolite type is crucial for any specific research activity since they demonstrate diverse physico-chemical properties.

**Conclusion:** It seems Zeolites are edible, antibacterial, biocompatible and non-toxic material with high absorption property, whose application in different medical fields are expanding. Choosing zeolite, either synthetic or natural, can be a proper selection for e.g. drug delivery systems, wound healing, scaffolds in tissue engineering, implant coatings, hemodialysis, gas adsorption and elimination of toxic ions. In order to bring all these application under an umbrella, two classifications based on application types biological and physico-chemical properties of zeolites have been presented which provides an overview on medical applications of zeolites and also helps scientists in better selection of zeolite type for their research activities.

**Keywords:** Zeolite, Medicine, Drug delivery systems, Tissue engineering, Microbicide, Adsorbent

\* Corresponding author: Behzad Houshmand  
Email: houshmandprio@rocketmail.com

## بررسی کاربردهای نوین زیست ماده زئولیت در علوم پیشرفته پزشکی

بهمن محمدخانی<sup>۱</sup>، هادی تابش<sup>۱</sup>، بهزاد هوشمند<sup>۲\*</sup>، بهروز محمدخانی<sup>۳</sup>

۱- دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران  
 ۲- دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
 ۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۵/۲۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۳/۳۰

### چکیده:

**سابقه و هدف:** زئولیت زیست ماده‌ای فعال و با تخلخل بالایی است که در چند سال اخیر پژوهش‌های زیادی روی کاربردهای متنوع آن در علوم مختلف انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه به مرور نظام‌مند مقاله‌های چاپ شده در زمینه کاربردهای زئولیت در علوم نوین پزشکی پرداخته شده است. با بررسی و جست‌وجوی مقاله‌ها در این زمینه زئولیت‌ها بر حسب نوع کاربرد دسته‌بندی شدند و نتایج حاصل از پژوهش‌های انجام شده در موضوع‌های مختلف پزشکی، داروسازی، ارتوپدی، مهندسی بافت و دندانپزشکی تحلیل شده است.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد زئولیت‌ها مواد خوراکی، آنتی‌باکتریال، زیست‌سازگار، غیر سمی با خاصیت جذب بالایی هستند و می‌توان گفت که استفاده از این زیست ماده در زمینه‌های مختلف علوم پزشکی در حال گسترش است. انتخاب زئولیت چه به صورت سنتزی و چه طبیعی انتخاب مناسبی برای استفاده در سامانه‌های دارو رسانی، بهبود زخم، داربست‌های استفاده شده در مهندسی بافت، پوشش‌دهی ایمپلنت، همودایلیز و جذب گاز است. برای یکپارچه کردن تحقیقات انجام شده در این زمینه دو دسته‌بندی انجام شده است که علاوه بر ایجاد دید کلی در استفاده‌های متنوع زئولیت در علوم پیشرفته پزشکی، می‌تواند به پژوهشگران در انتخاب زئولیت مناسب در تحقیق‌هایشان کمک کند.

**واژگان کلیدی:** زئولیت، پزشکی، سامانه‌های دارو رسانی، مهندسی بافت، آنتی‌باکتریال، مواد جاذب‌نویس

### مقدمه:

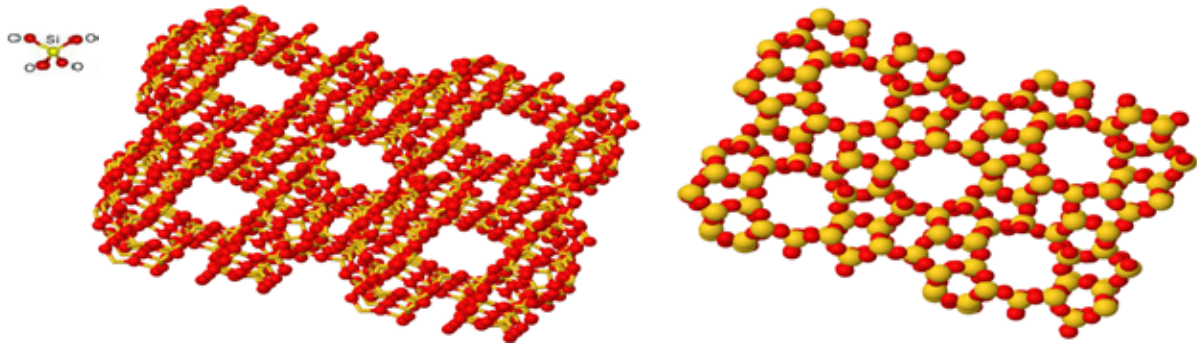
قرار دارند که اتم اکسیژن موجود در هر گوشه چهار وجهی با اتم سیلیسیم یا آلومینیوم چهار وجهی دیگر کناری نیز شریک هستند [۲، ۴، ۵]. زئولیت‌ها به دو دسته زئولیت‌های سنتزی و زئولیت‌های طبیعی دسته‌بندی می‌شوند. زئولیت‌های سنتزی زئولیت‌هایی هستند که از ترکیب مواد خاص توسط محققان به دست می‌آید و سرعت تشکیل آنها سریع است و تکنیک‌هایی برای سنتز زئولیت‌ها با اندازه کریستال‌های کوچک و بزرگ در مدت زمان کوتاه وجود دارد. بیشتر زئولیت‌های سنتزی در محیط‌های قلیایی و شرایط هیدروترمال در دمای ۲۰۰-۱۰۰°C تشکیل می‌شوند [۳، ۶]. زئولیت‌های طبیعی طی میلیون‌ها سال از نمک دریا و خاکستر آتشفشان‌های فعال شده به دست می‌آیند همچنین دارای اندازه ذرات بزرگ‌تری نسبت به زئولیت‌های سنتزی هستند [۷].

به طور کلی زئولیت‌ها را می‌توان توسط فرمول تجربی  $M^{n+}_{x/n} Al_x Si_{1-x} O_2 \cdot yX$  بیان کرد که در آن M نشان‌دهنده کاتیون است. n ظرفیت

نخستین زئولیت به نام Stilbite در سال ۱۷۵۶ توسط ازسوی معدن شناس سوئدی به نام بارون کشف شد. او نام این دسته از مواد را زئولیت گذاشت. این نام در واقع از دو واژه یونانی Zeo برگرفته از کلمه یونانی zein به معنای جوش و lite برگرفته از کلمه یونانی Lithos به معنای سنگ بود، چرا که در مواقعی که به آرامی حرارت‌دهی می‌شوند، بخار آب از آن‌ها متصاعد می‌شود [۱]. زئولیت‌ها دارای ساختار منظمی هستند که باعث ایجاد توپولوژی مشخص و تکرار شونده‌ای شده است. زئولیت‌ها از اتم‌های فسفر، آلومینیوم، اکسیژن، سیلیسیم و ... تشکیل شده‌اند [۲، ۳]. زئولیت‌ها جامدات‌های کریستالی متخلخلی و دارای ساختار و چارچوبی منظم و مشخص هستند. ساختارشان از شبکه‌های متصل به هم حاصل شده به طوری که در شبکه چهاروجهی، اتم سیلیسیم یا آلومینیوم در مرکز و اتم‌های اکسیژن در گوشه‌ها قرار گرفته‌اند. در واقع این چهار وجهی‌ها به گونه‌ای در کنار یکدیگر

نویسنده مسئول: بهزاد هوشمند

پست الکترونیک: E-mail:hadi.tabesh@ut.ac.ir



شکل ۱: ساختار هندسی زئولیت ZSM-5 و نحوه‌ی اتصال اتم‌ها

پزشکی شده است. هدف از این تحقیق جمع‌آوری زمینه‌های مختلف کاربرد زئولیت در علوم نوین پزشکی است و همچنین استفاده‌هایی که از این زیست ماده در بهتر کردن تجهیزات، داروها و مواد پزشکی می‌شود را تشکیل می‌دهد. در این تحقیق زئولیت‌ها بر حسب نوع کاربردهایی که در پزشکی دارند و خواص بیولوژیکی و خواص فیزیکی و شیمیایی دسته بندی شده‌اند که بر این اساس می‌توان انتخاب زئولیت مناسب را با توجه به کاربرد مورد نظر در علوم پزشکی تسهیل کرد. در این راستا کاربردهای زئولیت در زمینه‌های سامانه‌های نوین دارو رسانی، ترمیم زخم، داربست‌های مهندسی بافت، ضدباکتریال، پوشش‌دهی ایمپلنت، مواد حاجب، حذف یون‌های مضر در بدن، همودیالیز و پر کردن ریشه دندان تحلیل شده است.

#### مواد و روش‌ها:

با هدف بررسی زئولیت و کاربردهای آن در پزشکی به جست‌وجو در بانک‌های اطلاعاتی CINAHL، Google scholar، Ovid، Elsevier، Scopus، Pub Med، Science Direct، به زبان انگلیسی با استفاده از کلیدواژه‌های زئولیت، پزشکی، داروسازی و دندانپزشکی پرداخته شد و برای یافتن مطالعه‌های انجام شده در ایران نیز بانک‌های اطلاعاتی Magiran، Iran medex، SID و Medlib بررسی شدند.

#### یافته‌ها:

زئولیت‌ها موادی خوراکی، زیست‌سازگار و غیر سمی هستند که دارای ویژگی‌های منحصر به فردی همچون داشتن ساختار شبیه غربال مولکول (Molecular Sieving)، قابلیت تبادل یونی و جاذب آب هستند که این خواص دلیلی بر کاربردهای متنوعشان در حوزه‌های مختلف پزشکی است.

زئولیت‌های طبیعی مانند کلینوپتیلولیت به عنوان مواد خوراکی استفاده می‌شوند و کمبود مواد معدنی ضروری بدن را تامین می‌کند و همچنین از مسمومیت تدریجی انسان که از مواد مضر موجود در محیط زیست، هوا، آب و مواد غذایی به دست می‌آید، جلوگیری می‌کند [۲۳، ۲۴]. تحقیق‌های مختلف در سال‌های اخیر نشان دهنده افزایش بهره‌گیری از خاصیت بیولوژیکی زئولیت‌هاست [۲۵، ۲۶]. زئولیت‌ها زیست‌سازگارند، در این راستا محققان در سال ۲۰۱۴ با کشت سلول‌های human bone marrow stromal cells (hBMSCs) روی سطح زئولیت سنتزی ZSM-5 و انجام تست CCK-8 با گذشت ۱، ۳، ۵ و ۷ روز از زمان کشت نشان دادند که این سلول‌ها روی سطح زئولیت چسبیده و با گذشت زمان، گسترش و تکثیر می‌یابند و همچنین کشت تعداد سلول‌های زنده روی زئولیت ZSM-5 به طور پیوسته افزایش می‌یابند که این ویژگی‌ها دلیلی بر زیست‌سازگار بودن زئولیت‌هاست و طبق مطالعه‌های انجام شده می‌توان گفت که سلول‌ها هیچ‌گونه تغییر مورفولوژی ندارند [۲۷، ۲۸]. نتایج تست زیست‌سازگاری در سال ۲۰۱۵ نشان داد که Ag-Nano-ZSM-5 هیچ‌گونه سمیتی در سلول‌های ماکروفاژ RAW 234,7 و CaCo2 نداشته و همچنین پتانسیل قابل توجهی برای کاربردهای زیست‌پزشکی مانند ایمپلنت استخوان خواهد داشت [۲۹].

از دیگر خواص قابل توجه زئولیت‌ها، جذب یون‌ها و مواد سمی با بار مثبت است. زئولیت‌ها دارای ساختمان کریستالی و کانال‌های بسیار ریز و درهمی

کاتیون قلبایی یا قلبایی خاکی ( $M^{n+}$ ) بوده و  $\gamma$  نشان دهنده محتوای نمونه قابل جذب درون حفره‌های زئولیت است. مثلا زئولیت سنتزی ZSM-5 دارای فرمول شیمیایی  $Na_nAl_nSi_{96-n}O_{192} \cdot 16H_2O$  ( $0 < n < 27$ ) است [۲]. همچنین زئولیت طبیعی کلینوپتیلولیت دارای فرمول شیمیایی  $[(Na,K,Ca_{0.5},Sr_{0.5},Ba_{0.5},Mg_{0.5})(H_2O)_{20}[Al_6Si_{30}O_{72}]$  است. طبق این روابط دو اتم سیلیسیوم و آلومینیوم دو اتم جدایی‌ناپذیر زئولیت‌ها هستند، پس می‌توان گفت زئولیت‌ها آلومینیوم، سیلیکات‌هایی متخلخل هستند پس می‌توان گفت زئولیت‌ها متخلخل و معمولا از جنس آلومینیوم، سیلیکات هستند [۸]. هر دسته از زئولیت‌های سنتزی و طبیعی بر اساس ساختاری که دارند دسته‌بندی می‌شوند به طوری که تاکنون ۲۰۰ نوع ساختار از زئولیت سنتزی و چند ۱۰ نوع ساختار از زئولیت طبیعی کشف شده که روز به روز بر تعداد آن‌ها افزوده می‌شود. هر یک از این ساختارها نیز شامل یک یا چند زئولیت است. مثلا ساختار FAU شامل زئولیت‌های X و Faujasite، Y است که هر یک خواص فیزیکی و شیمیایی خاص خود را دارند. ساختارهایی که تاکنون مورد توجه محققان در زمینه پزشکی بوده‌اند، عبارتند از: BEA، FAU، LTA، MFI، MOR، GIS و HEU که خواصشان در جدول ۲ ذکر شده است. پس موارد استفاده زئولیت‌های سنتزی و طبیعی از خواص فیزیکی و شیمیایی آن‌ها منشا می‌گیرد که آن هم به نوبه خود تابعی از ساختمان بلوری و ترکیب شیمیایی زئولیت‌هاست [۹]. نوع ساختار زئولیت‌ها از جمله داشتن اندازه منافذ بین ۲ تا ۱۳ آنگستروم، تنوع در شکل با حلقه‌های مختلف ۱۲-۴ حلقه و ارتباط داشتن یا نداشتن بین ساختار شبکه‌ای (حفره‌های مرتبط) باعث شده که در زمینه‌های مختلف به عنوان یک ماده‌ای مفید مورد استفاده قرار گیرند [۱۰].

کاربرد زئولیت‌های سنتزی در صنعت بیشتر است. از طرفی قیمت کم زئولیت طبیعی نسبت به زئولیت سنتزی سبب شده که در پاره‌ای از کاربردها، زئولیت طبیعی جایگزین زئولیت سنتزی شده و راه را برای توسعه آن در بازار هموار کند. زئولیت‌های طبیعی در صنعت سیمان به عنوان پرکننده‌ها استفاده می‌شوند [۱۱، ۱۲]. کلینوپتیلولیت در کشاورزی نیز استفاده می‌شود تا یک منبع آزادکننده پتاسیم باشد و از جایی که جاذب بسیار خوبی است، برای طولانی‌تر کردن مدت زمان آبیاری از آن استفاده می‌شود [۱۳، ۱۴]. از سوی دیگر در دامپروری مکمل خوراک دام و طیور است [۱۵، ۱۶]. علاوه بر این، زئولیت‌های طبیعی برای تصفیه فاضلاب و کاهش فلزات سنگین محلول، استفاده می‌شوند [۱۷، ۱۸]. امروزه حجم بزرگی از زئولیت‌ها در صنعت شنی‌ها کاربرد دارند [۱۹]. زئولیت‌ها کاتالیست‌های بسیار مؤثری برای واکنش‌های آلی هستند و به مقدار فراوانی با ترکیب و ساختارهای مختلف در پالایشگاه‌ها به عنوان تسریع در انجام فرآیندهای شیمیایی، جاذب و ماده خشک‌کننده استفاده می‌شوند. بخش عمده‌ای از گازوئیل و محصولات پتروشیمی در دنیا از طریق کاتالیست‌های زئولیتی تولید می‌شود [۳، ۲۰]. از کاربردهای نوین زئولیت‌ها می‌توان به استفاده از آن‌ها به عنوان بیوسنسورها اشاره کرد [۲۱، ۲۲]. طی چند سال اخیر مطالعه‌های زیادی هم در زمینه استفاده از خواص زئولیت

متعاقب یون‌ها توسط ژئولیت در سال ۲۰۱۴ توجه محققان را به خود جلب کرده است [۳۹]. اتصال دارو در حامل‌های معدنی برای رهایش یا ترکیب فعال با سرعت کنترل شده برای هر دو علم مواد و پزشکی سودمند است. به این ترتیب با استفاده از مخلوط مواد سازنده داروها با کلینوپیتولیت و ژئولیت‌های سنتزی، در تولید داروهای انسانی تحولی شگرف رخ داده است.

برخی از داروها (مثل ویتامین‌ها) که محل جذب آن‌ها در روده است، به pH اسیدی دستگاه گوارش حساس هستند، به همین دلیل در سال ۲۰۱۶ تحقیقی روی جذب توکوفرول (Tocopherol) که منبع ویتامین E است همراه با حامل ژئولیت طبیعی انجام شد [۴۰]. تعدادی از داروهای خوراکی نظیر: مترونیدازول، سولفامتوکسازول و آسپرین باعث ایجاد برخی از مشکلات معده‌ای و روده‌ای شدیدی می‌شوند بنابراین نیاز به حامل‌هایی که این داروها را از قسمت ابتدایی دستگاه گوارش عبور و میزان آثار منفی آن‌ها را کاهش دهند، احساس می‌شود. ژئولیت‌های طبیعی نظیر کلینوپیتولیت، به تنهایی نیز به عنوان آنتی اسید استفاده می‌شود و همچنین در pH های اسیدی قوی ساختارشان را حفظ می‌کنند، بنابراین پژوهش‌هایی در مورد واکنش این داروها با ژئولیت‌های طبیعی انجام شده و نحوه قرار گرفتن این داروها در داخل حفره‌ها و میزان رهایش دارو از این ژئولیت‌ها بررسی شده است. نتیجه حاصله بدین به این صورت است که دارو داخل تخلخل‌های ژئولیت به دام می‌افتد و پیوند نه چندان قوی هیدروژنی برقرار می‌کند تا در بافت مورد نظر قرار گیرند و به راحتی جدا شوند [۴۱، ۴۲]. مطالعه‌های کلینیکی و داروسازی که در سال ۲۰۱۵ انجام شد اثبات می‌کند که ژئولیت سبب آسیب‌های بیولوژیک به انسان نمی‌شود [۴۳]. این ماده به عنوان مواد خام در صنعت داروسازی در شکل‌های مختلف دارویی استفاده می‌شود. نتایج برونو دی گنارو (Bruno de Gennaro) و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نشان داد که جذب داروها در ماتریس کلینوپیتولیت طبیعی امکان حمل و رهایش آهسته مقدار تجویز شده را باعث شده و عوارض ناشی از این داروها را کم می‌کند [۴۴]. همچنین می‌توان داروهای ساخته شده بر پایه کلینوپیتولیت را برای کودکان به صورت شکلات، شیرینی و بیسکویت تهیه کرد تا با استقبال بیشتری از سوی آن‌ها روبرو شود.

به دلیل ساختار فیزیکی ویژه و خواص فیزیکی- شیمیایی ژئولیت‌ها، از این مواد می‌توان برای کنترل میزان رهایش داروها استفاده کرد. برای مثال در دستگاه گوارش، کریستال‌های ژئولیت X و A در pH های کمتر از pH معده نیز پایدارند که برای رهایش داروی کتوپروفن (Ketoprofen) استفاده می‌شوند [۴۵]. پژوهشی که از سوی های‌جون لیو (Huijuan Liu) در سال ۲۰۱۱ انجام شد نحوه ذخیره و رهایش داروی تتراسایکلین (Tetracycline) که یکی از داروهای پایدار برای کنترل pH معده است با ژئولیت نوع بتا بررسی شد [۴۶]. در تحقیقی دیگر از ژئولیت X برای حامل داروی تتراسایکلین استفاده شد [۴۷]. در سال ۲۰۱۶ داروی فولیک اسید برای کنترل رهایش از طریق میدان الکتریکی، داخل ژئولیت Y بارگذاری شد. محققان این دارو از طریق فرآیند تعویض یونی داخل هیدروژل ژئولیت Y و آلزینات بارگذاری کردند [۴۸]. طبق تحقیقی که در سال ۲۰۱۵ انجام شده می‌توان همزمان از دارو و یون برای افزایش کارایی مورد نظر استفاده کرد. در این تحقیق داروی سولفادیازین (sulfadiazine) و یون نقره برای افزایش خاصیت آنتی باکتریال در ژئولیت بتا بارگذاری شد. در پژوهش مشابهی که از سوی همین محققان انجام شد از حامل ژئولیت Y همراه با داروی سولفادیازین (sulfadiazine) و یون نقره استفاده کردند [۴۹، ۵۰].

ژئولیت CuX از سوی یوگلا (Ugla) برای حمایت از داروی ضد سرطان سیکلوفسفامید (Cyclophosphamid) سنتز و بررسی شد. اطلاعات به دست آمده نشان داد که شدت تاثیر ضد سرطانی ژئولیت- سیکلوفسفامید مشابه داروی سیکلوفسفامید است در حالی که استفاده از ژئولیت همراه با داروی ضد سرطان سیکلوفسفامید باعث نگه داشتن غلظت  $1000-100$  ng/ml plasma دارو در خون می‌شود که یکی از مزیت‌های استفاده از ژئولیت همراه با این دارو است [۵۱]. علاوه بر این پژوهشگران در سال ۲۰۱۴ داروی ایبوپروفن (Ibuprofen) و

هستند که روی سطح این کانال‌ها بار منفی وجود دارد و مانند آهن‌ریا کلیه مواد دارای بار مثبت را به خود جذب می‌کند. بیشتر مواد سمی دارای بار مثبت هستند و این مواد مثبت سمی در کانال‌های ژئولیت محبوس می‌شوند. از این خاصیت نیز برای جذب مواد رادیواکتیو استفاده می‌شود به طوری که برای جذب مواد رادیواکتیو نیروگاه چرنوبیل، ژئولیت در مزارع و حتی در خوراک افرادی که گرفتار پرتوهای رادیواکتیو شده بودند آنقدر مصرف شد تا مواد رادیواکتیو منطقه چرنوبیل، چه برای انسان و چه برای گیاهان مورد مصرف انسان، جذب شد [۳۰]. توماسن (Thomassen) و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نانو ژئولیت‌های A و Y را در اندازه‌های 25-100 nm سنتز کرده و سمیتشان را با استفاده از تست LDH و MTT ارزیابی کرده و نشان دادند برای نانو ژئولیت در مقدار 500 mg/ml سمیت قابل توجهی شناسایی نشده است. همچنین سوسپانسیون نانو ژئولیت برای ۲۴ ساعت در محیط کشت DMEM پایدار بود و افزایش دو درصد (FCS (Fetal Calf Serum) به محیط کشت، پایداری ذرات سوسپانسیون را افزایش داد و بعد از ۲۴ ساعت قرارگیری در انکوباتور هیچ‌گونه تراکمی مشاهده نشد [۳۱]. به دلیل افزایش استفاده از ژئولیت، در سال ۲۰۱۴ محققان دانشگاه آیووا آمریکا مقاله مروری در مورد سمیت بیولوژیکی ژئولیت و سیلیکای با تخلخل مزو نوشتند. در این تحقیق کاربردها و پیامدهای این دو ماده شرح داده شده است [۳۲].

ژئولیت‌ها دارای خاصیت منحصربه‌فرد غربال مولکولی هستند به طوری که بعد از حرارت و آبگیری ژئولیت، گازهایی که حجم و قطر مولکولی آن‌ها کوچک‌تر است می‌توانند از کانال‌های مرتبط در شبکه بلوری آن عبور کنند، ولی کاتیون‌ها و گازهای با حجم مولکولی بزرگ‌تر از قطر شبکه‌های بلورین ژئولیت مورد نظر، قادر به عبور از آن نخواهند بود. از این خاصیت ویژه برای جداسازی مخلوطی از چند مولکول استفاده می‌شود. برای مثال چنانچه هوای آزاد که مخلوطی از گازهای اکسیژن، ازت و گاز کربنیک است را از درون پاره‌ای از ژئولیت کلینوپیتولیت عبور دهند، اکسیژن از آن عبور کرده و گازهای ازت و کربنیک از آن تفکیک می‌شوند و از این خاصیت برای تهیه اکسیژن خالص از هوا و تهیه گازهای طبی نیز استفاده می‌شود [۳۳-۳۵].

یکی از مهم‌ترین خواص ژئولیت تبادل یونی هوشمندانه آن است، به طوری که عناصر جدول مندلیف را می‌توان به آن متصل و آن را وارد بدن کرد به عبارت دیگر از ژئولیت می‌توان به عنوان حامل عناصر ضروری بدن برای رفع مشکل کمبود آن‌ها استفاده کرد. از دیگر سو ساختمان کریستالی ژئولیت طوری است که مواد شیمیایی اولیه خودش تجزیه نمی‌شود. به این دلیل آن را ترکیب دائمی می‌نامند [۱۵، ۳۶]. از آنجا که درصد قابل توجهی از مایعات بدن را آب تشکیل می‌دهد می‌توان از ژئولیت برای کنترل حجم مایعات بدن استفاده کرد [۱۰]. به همین دلیل ژئولیت را به عنوان داروی ضد اسهال مصرف می‌کنند که برای اختلالات گوارشی نیز مفید است. در تحقیقی از ژئولیت کلینوپیتولیت برای بهبود اسهال نوزاد گوسفند استفاده کردند به طوری که به ازای هر کیلوگرم از وزن گوساله یک گرم ژئولیت را با شیر مخلوط کرده و به عنوان خوراک به گوساله می‌دهند تا اثر مطلوبی روی افزایش ایمنی و رفع اسهال گوساله داشته باشد [۳۷، ۳۸]. ژئولیت طبیعی به رساندن سطح pH بدن به مقدار نرمال (۷/۳۵-۷/۴۵) کمک می‌کند و آثار کمبود pH بدن را کاهش می‌دهد. pH بیش از حد کم، پیش شرطی برای ابتلا به سرطان، کاهش فعالیت مغز و همچنین ایجاد افسردگی، اضطراب، توهم و بی‌حسی است [۱۰].

با توجه به خصوصیات فوق‌الذکر تاکنون تحقیق‌های متعددی در زمینه کاربرد ژئولیت‌ها در حوزه‌های مختلف پزشکی انجام شده است که در ادامه مجموعه کاربردهای منتشر شده را در ۱۰ گروه تحلیل و بررسی می‌کنیم.

## ۱- سامانه‌های نوین دارو رسانی:

با توجه به داشتن خاصیت زیست‌سازگاری و متخلل بودن، از ژئولیت می‌توان به عنوان حامی برای دارو رسانی هدفمند استفاده کرد. استفاده از ژئولیت برای ساخت سامانه‌های دارورسانی یکی از بزرگ‌ترین و جدیدترین کاربردهای پزشکی این ماده است. ظرفیت انتخاب‌پذیری، جذب و رهایش کنترل شده

دارو در NaX-FAU بیشتر از زئولیت BEA بارگذاری شده است که این نتیجه از طریق شبیه‌سازی دینامیکی نیز تایید شد. کل داروی 5-FU در مدت ۱۰ دقیقه و به صورت نمایی از NaX-FAU خارج می‌شود در حالی که این دارو در BEA به صورت چند مرحله‌ای با مدت زمان بالایی آزاد می‌شود. زنده‌مانی سلول Caco-2 در نمونه NaX-FAU کمتر از نمونه BEA است که موید زیست‌سازگاری بهتر زئولیت BEA است [۶۲]. در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۳ داروی ضد سرطان ۵-فلورو اوراسیل (5-fluorouracil) در زئولیت Y بارگذاری شد. مطابق نتایج تست‌های FTIR، MAS NMR و SEM مشخص شد که دارو به خوبی داخل زئولیت بارگذاری شده و میزان ره‌ایش این دارو در محیط آزمایشگاهی در ۱۰ دقیقه اول آزمایش ۹۰-۸۰ درصد بوده است که گواهی بر مناسب بودن زئولیت Y به منظور حامل داروی ضد سرطان ۵-فلورو اوراسیل است [۶۳]. در سال ۲۰۱۵ محققان میزان بارگذاری و ره‌ایش داروی ۵-فلورو اوراسیل را در انواع زئولیت ZSM-5 (Na-ZSM-5) و H-ZSM-5 بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که میزان ره‌ایش نمونه‌های ZSM-5 در مایع شبیه‌ساز بدن، دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH=4/7 میزان ۹۳-۸۴ درصد است [۶۴]. در پژوهشی ریکاردو آموریوم (Ricardo Amorim) و همکارانش در سال ۲۰۱۲ داروی ضد سرطان ۴-cyano- $\alpha$ -hydroxycinnamic acid (CHC) را با دو زئولیت فوجاسیت و A کپسوله کرده و میزان زنده‌مانی سلول‌های HCT-15 human colon carcinoma روی آن‌ها ارزیابی شد که نتیجه حاصله نشان داد دو زئولیت به تنهایی هیچ‌گونه سمیتی روی سلول سرطانی HCT-15 ندارند که موید زیست‌سازگاری مناسب این دو نوع زئولیت است. نکته مهم اینکه مرگ سلولی CHC/Zeolite در مقایسه با داروی CHC بیشتر است که نشان‌دهنده پتانسیل بالای زئولیت برای بارگذاری دارو و انتقال آن در سلول‌های سرطانی است [۶۵]. در مطالعه دیگر تاثیر زئولیت طبیعی کلینوپتیلولیت روی توسعه چند مدل سرطانی در محیط آزمایشگاهی و تست حیوانی از سوی محققان آمریکایی و کرواسی بررسی شد و دریافتند که زئولیت کلینوپتیلولیت خود به عنوان یک عامل ضد سرطانی عمل می‌کند. کلینوپتیلولیت به صورت خوراکی به چند موش و سگ که دارای تومورهای متفاوتی هستند خورانیده شد و در نهایت به بهبود در سلامتی و کیفیت زندگی حیوانات منجر شد [۶۶].

## ۲- ترمیم زخم:

یکی دیگر از کاربردهای با اهمیت زئولیت که در دو، سه سال اخیر مورد توجه محققان بوده و تحقیق‌های فراوانی بر آن انجام داده‌اند، استفاده از این بیومواد سرامیکی برای کنترل خونریزی و ترمیم زخم است. زئولیت به دلیل داشتن ساختار متخلخل (شامل کانال‌های میکرو و ماکرو) قابلیت جذب بالایی نسبت به سیالات محیطی دارد و از طرفی بار سطحی منفی آن، پتانسیلی برای جلوگیری از خونریزی است. محققان فرانسوی در سال ۲۰۱۴ داربست‌های ژلاتینی با درصد‌های مختلف زئولیت فوجاسیت به برای بهبود زخم تهیه کردند. طبق این تحقیق داربست ۵۰ درصد زئولیت همراه با ژلاتین به عنوان داربست بهینه انتخاب شده که دارای اندازه حفره‌های ۳۵۰-۱۰ میکرومتر بوده است. تصاویر میکروسکوپ کانفوکال (Confocal) نشان می‌دهند که با افزایش میزان زئولیت در ژلاتین، میزان مرگ و میر باکتری‌ها افزایش می‌یابد. داربست مذکور میزان اکسیژن رسانی به سلول‌ها را افزایش می‌دهد و بالاترین میزان زنده‌مانی سلول‌های فیبروبلاست NIH3T3 در میان نمونه‌های تهیه شده را داراست. با انجام تست حیوانی این داربست روی موش‌های صحرایی نشان داده شد که زخم ایجاد شده در پوست این موش‌ها بعد از ۲۰ روز بازایی می‌شود [۶۷-۶۹]. تحقیق دیگری که در دانشگاه آمریکایی درکسل (Drexel) از سوی میکایل (Michael) و همکارانش در سال ۲۰۱۴ انجام شده مخلوطی از زئولیت A و نیتریک اکساید را به صورت پماد در آورده و برای بهبود زخم استفاده کردند. طبق این مطالعه، با انجام تست حیوانی مشخص شد که بعد از گذشت ۲۰ روز استفاده از پماد غیر زئولیتی، ۸۵ درصد زخم بهبود می‌یابد در حالی که با استفاده از پماد زئولیت و نیتریک اکساید ۹۵ درصد زخم بهبود یافته است. بنابراین از زئولیت و نیتریک اکساید می‌توان به عنوان یک داروی مطلوب ضدباکتریال و

ایندومتاسین (Indomethacin) را برای اثر ضد تورمی در دو زئولیت X و Y کپسوله کردند و ره‌ایش آن‌ها در pHهای مختلف در محلول‌های شبیه‌ساز معده و روده ارزیابی و نشان دادند که این دو زئولیت تاثیر مثبتی در ره‌ایش دارو و اثر ضد تورمی دارند [۵۲]. در سال ۲۰۱۵ برای ره‌ایش داروی ایوبروفن از حامل زئولیت طبیعی استفاده کردند. به این منظور جذب این دارو با ترکیبات زئولیت طبیعی، در سه سطح غلظت ۱۰۰ gr/mmol (۱۰، ۲۰ و ۳۰) از سورفکتانت‌های کاتیونی بنزالکونیوم کلرید (Benzalkonium chloride) و ستیل پیریدینیوم کلرید (Cetylpyridinium chloride) در محلول بافری با pH= ۷/۴ انجام شد [۵۳]. محققان در سال ۲۰۱۵ غشای پلیمری پلی وینیلیدین فلورید - تری فلوتئورو اتیلن (vinylidene fluoride-trifluoroethylene) و زئولیت Y را برای ره‌ایش داروی ایوبروفن استفاده کردند و نشان دادند که میزان ره‌ایش دارو به مقدار زئولیت استفاده شده وابسته است [۵۴]. در سال ۲۰۱۶ حذف داروی سفالکسین (Cephalexin) از محلول آبی، با زئولیت طبیعی و نانوذرات مغناطیسی Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> پوشش داده شده روی زئولیت طبیعی بررسی شد [۵۵]. با ایجاد تغییر سطحی در زئولیت می‌توان داروهای مختلفی در این زیست ماده بارگذاری کرد و میزان ره‌ایش مد نظر را به دست آورد. به عنوان مثال محققان با اصلاح سطح زئولیت طبیعی از این زیست ماده به عنوان حاملی برای تقویت ره‌ایش داروی دیکلوفناک (Diclofenac) استفاده کردند [۵۶].

در دارورسانی مغناطیسی (Magnetic drug delivery) زئولیت فوجاسیت به عنوان پوسته‌ای برای حفاظت از هسته فلزی همراه داروی دوکسوروبیسین (Doxorubicin) استفاده شده است که باعث سادگی در روش آماده سازی و پیشگیری از تراکم نانو ذرات مغناطیسی می‌شود [۵۷]. در پژوهش دیگری که در سال ۲۰۱۴ انجام شد درصد بازده بارگذاری شدن آنتی‌بیوتیک جنتامایسین روی دو زیست ماده زئولیت ZSM-5 و هیدروکسی آپاتیت (HA) نشان می‌دهد که میزان درصد بارگذاری دارو در ZSM-5 به طور تقریبی چهار برابر میزان بارگذاری در HA بوده و ره‌ایش دارو در ZSM-5 مناسب‌تر و به صورت پیوسته انجام می‌شود. این مزیت به دلیل داشتن مساحت سطح بالای زئولیت‌ها به ازای یک گرم آن‌هاست به طوری که این مساحت سطح برای زئولیت ZSM-5 برابر با ۳۸۰ m<sup>2</sup>/gr بوده و برای هیدروکسی آپاتیت برابر با ۸۱ gr است [۲۸]. توولارو (Tavolaro) و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که زئولیت‌های با ساختار MOR و MFI جذب خوبی برای داروی زخم معده فاموتیدین (Famotidine) هستند. کریستالیت‌های زئولیت‌های متخلخل پایدار ترمودینامیکی مناسبی، در محیط بیولوژیکی به این دارو می‌دهند به طوری که این دارو را در برابر اسید معده حفظ می‌کنند [۵۸]. فاتوروس (Fatouros) و همکارانش در سال ۲۰۱۱ و در دانشگاه پورتسموث انگلستان نفوذ دو داروی سالبوتامول (Salbutamol) و تئوفیلین (Theophylline) که برای درمان بیماری آسم استفاده می‌شوند را در زئولیت‌های با ساختار BEA (مانند زئولیت سنتزی بتا) بررسی کردند و نتیجه حاصله نشان داد که داروی سالبوتامول نسبت به داروی تئوفیلین بیشتر و آزادانه‌تر به داخل ساختار BEA نفوذ می‌کنند [۵۹]. کلروکین (Chloroquine) یکی از داروهای قدرتمند ضد مالاریا است. در تحقیقی که محققان دانشگاه کاشیما (Kagoshima) در ژاپن انجام دادند از زئولیت P و X برای کنترل ره‌ایش این دارو استفاده شده است که طبق این تحقیق زئولیت P همراه با سورفکتانت کاتیونی میزان جذب داروی کلروکلین را نسبت به بدون سورفکتانت کاتیونی افزایش می‌دهد در حالی که زئولیت X بدون استفاده از سورفکتانت هیچ‌گونه جذب دارویی نداشته است [۶۰].

در سال‌های اخیر پژوهش‌های زیادی روی بارگذاری و ارزیابی داروی ضد سرطان ۵-فلورو اوراسیل (5-fluorouracil) داخل زئولیت‌ها انجام شده است [۶۱]. سال ۲۰۱۴ از سوی محققان آمریکایی و یونانی این دارو با دو زئولیت با ساختار BEA مربوط به زئولیت سنتزی بتا و NaX-FAU مربوط به زئولیت سنتزی FAU که دارای تخلخل و ساختار متفاوتی هستند، کپسوله شد. با مقایسه میزان بارگذاری داروی 5-FU در دو نوع زئولیت مشاهده شد که این

بهبود دهنده زخم استفاده کرد [۷۰، ۷۱].

### ۳- داربست‌های استفاده شده در مهندسی بافت:

زئولیت‌ها جزو مواد بیو سرامیکی به شمار می‌روند و بیوسرامیک‌ها نیز با داشتن خواص مشابه بافت استخوان به عنوان داربست مهندسی بافت استخوان استفاده می‌شوند. در سال ۲۰۱۴ برای تهیه داربست استخوان، زیست ماده زئولیت Y را در درصد‌های وزنی مختلف با هیدروکسی آپاتیت کامپوزیت کردند و با گرفتن تست MTT نشان دادند که میزان زنده ماندن سلول‌ها در داربست شامل ۱۰ درصد زئولیت از بقیه درصدها بهتر بوده است [۳۶، ۷۲]. بنا بر تحقیقی که در سال ۲۰۱۲ از سوی بانو (Banu) و همکارانش در دانشگاه تکراس آمریکا انجام شد زئولیت‌ها می‌توانند از فعالیت Osteoclast و به طور کلی از پوکی استخوان جلوگیری کنند [۷۳، ۷۴]. در سال ۲۰۱۶ تاوا لارو (Tavolaro) و همکارانش برای کاربردهای زیست پزشکی داربست زئولیت، تحقیقی انجام دادند و نتایج حاصله نشان داد که زئولیت به دلایل آماده‌سازی آسان و قابلیت استفاده مجدد، زیست سازگار، استریل راحت، پایدار در محیط‌های آبی و قابلیت جذب گونه‌های آلاینده و یون‌های سمی نامطلوب، به توسعه سلول منجر شده و همچنین از نظر اقتصادی و آنتی‌باکتریال برای محیط کشت مناسب است. با کشت فیبروبلاست جنین انسان روی زئولیت‌های با ساختار FAU، MOR، BEA، MEL و MFI نشان داده شد که بعد از ۶ روز از زمان کشت، تعداد سلول‌ها بر سطح زئولیت به ترتیب در ساختار MOR>BEA>FAU>MFI>MEL بیشتر بوده است. همچنین میزان زنده‌مانی سلول در زئولیت با ساختار MFI بیشتر از بقیه ساختارهاست [۷۵]. همچنین طبق پژوهشی در سال ۲۰۱۴ می‌توان با اضافه کردن داروهای آنتی‌بیوتیکی (برای مثال جنتامایسین) به زئولیت، از Osteomyelitis جلوگیری کرده و از آن به عنوان یک داروی ضد تورمی (anti-inflammatory) در بافت‌های استخوانی استفاده کرد [۲۸، ۷۲]. محققان آمریکایی دانشگاه کالیفرنیا نیز نشان دادند که به طور کلی زئولیت‌ها Osteoinductivity، Osteoconductivity و Osteointegration را در مهندسی بافت استخوان را افزایش می‌دهند [۷۶]. از دیگر ویژگی‌های مناسب زئولیت در کاربرد داربست استخوانی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: افزایش رشد و تمایز سلول‌های Osteoblast [۱۰]، افزایش تولید TGFβ داخل Osteoblast [۷۷]، تحریک تولید استخوان (Osteoconductive) [۷۶]، افزایش مقدار mRNA مرتبط با TGFβ و همچنین افزایش رهایش آن است [۷۷].

### ۴- ضد باکتریال و ضد میکروبیال:

امروزه مقاومت باکتریال نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت یک معضل جهانی در امر درمان بیماری‌ها در آمده است به همین دلیل مواد زیست سازگار و گیاهان دارویی مختلفی به عنوان درمان کمکی در کنار حذف عوامل باکتریال در نظر گرفته شده‌اند [۷۸]. به طور کلی زئولیت‌ها ضد رشد باکتری هستند و به طور معمول زئولیت‌ها را با عناصری به کار می‌برند که خاصیت ضدباکتریال بودن آن‌ها افزایش یابد [۷۹، ۸۰]. به این منظور محققان در سال ۲۰۱۵ زئولیت Y را با عناصر سدیم، مس، روی و نقره تعویض یونی کرده و برای نشان دادن مقایسه میزان ضدباکتریال بودن آن‌ها، از دو شاخص باکتری Escherichia coli و مخمر Saccharomyces cerevisiae استفاده کردند. طبق این آزمایش‌ها مواد تهیه شده خاصیت ضد باکتریال خوبی داشتند، ولی جفت عنصر Zn/Ag خاصیت ضد باکتریال بهتری نشان دادند. ترتیب ضد باکتریال بودن آنها به صورت  $Zn_{0.05}Ag-Y > AgCu-Y = CuAg-Y > Zn_{0.05}Cu-Y = CuZn_{0.05}-Y = NaY$  نتیجه‌گیری شده است [۸۱-۸۴]. با بارگذاری کردن داروهای آنتی‌بیوتیک در داخل زئولیت‌ها می‌توان اثر ضد باکتری آن دارو را افزایش داد به طوری که درصد تاثیر ضد باکتریال داروی جنتامایسین همراه زئولیت ZSM-5 به طور تقریبی چهار برابر داروی جنتامایسین همراه هیدروکسی آپاتیت است؛ یعنی میزان رشد باکتری در این زیست ماده زئولیتی کمتر است [۲۸]. ژو (Zhou) و همکارانش در سال ۲۰۱۴ از زئولیت به همراه نقره برای افزایش ضد باکتریال بودن مواد مورد نیاز در دندانپزشکی استفاده کردند. ۳۶۵/۷۳ mg/g نقره روی زئولیت بارگذاری کرده و نشان دادند حداقل غلظت

بازدارندگی (Minimum inhibition concentrations) برای Escherichia coli و Staphylococcus aureus به ترتیب ۱ g/ml و ۳/۵ g/ml بوده و حداقل غلظت ضدباکتریال (Minimum bactericidal concentrations) به ترتیب ۳/۵ g/ml و ۵ g/ml بوده است [۸۵-۸۹].

### ۵- پوشش دهی ایمپلنت:

به طور کلی زئولیت‌ها به دلایل زیست‌سازگار بودن، خواص مکانیکی خوب، ساخت آسان همراه با هندسه پیچیده و قیمت مناسب توجه محققان را در به کارگیری آن‌ها در وسایل و تجهیزات پزشکی به خود جلب کرده است. در سال ۲۰۱۱ لایه نازکی از زئولیت A به ضخامت ۴-۱ میکرومتر روی سطح یک آلیاژ تیتانیومی پوشش‌دهی شد. در نمونه دیگر برای افزایش ضد باکتریال بودن قطعه، چند درصد وزنی نقره را داخل زئولیت بارگذاری کرده و روی سطح قطعه تیتانیومی پوشش دادند. دو قطعه همراه با زئولیت در تست سمیت زیست سازگاری مناسبی از خود نشان دادند و قطعه‌ای که همراه با زئولیت و نقره بوده است مقدار کمی باکتری رشد و گسترش می‌یابد. این تحقیق نشان می‌دهد که پوشش دهی زئولیت روی قطعه تیتانیومی یک کاربرد مثبتی است که می‌تواند در ایمپلنت‌های اورتوپدی و دندانپزشکی استفاده شود [۹۰].

در سال ۲۰۱۲ در دانشگاه‌های واشنگتن و کالیفرنیا از زئولیت به عنوان یک پوشش استفاده کردند و طبق بررسی آنها یک پوشش مقاوم باید سختی بالا و مدول الاستیک پایینی داشته باشد، زیرا مدول الاستیک بالا انعطاف پذیری را محدود می‌کند. در این تحقیق با بررسی چهار ماده کروم، کادمیوم، زئولیت و استیل ۴۱۳۰ نشان دادند که زئولیت بعد از کروم با سختی ۱۲/۱ GPa دارای سختی ۶/۳ GPa است در حالی که مدول الاستیک پایین تری نسبت به سه ماده دیگر دارد. تعادل منحصر به فرد بین این سختی بالا و مدول الاستیک پایین به انعطاف‌پذیری قابل توجه منجر می‌شود که مانع ترک خوردن در حین خم شدن و چرخش می‌شود. از دیدگاه مواد، داشتن کریستالیت به بالای زئولیت که با پیوند کووالانسی قوی بین عناصرش ایجاد می‌شود دلیلی بر سختی بالای این ماده است. در حالی که مدول الاستیک پایین آن به دلیل متخلخل بودنش است. پوشش دهی با زئولیت در مقایسه با سه ماده ذکر شده باعث مقاومت بیشتر در برابر خوردگی و سخت‌تر شدن در برابر سایش می‌شود و جایگزین مناسبی برای این مواد به منظور آبکاری است [۹۱]. یانگ لی (Yong Li) و همکارانش در سال ۲۰۱۵ از زئولیت با ساختار MFI برای پوشش‌دهی روی قطعه‌های تیتانیومی سطح استفاده کردند. در این پژوهش قطعه تیتانیومی را به خوبی صیقل داده و با آب مقطر و اتانول تمیز کاری کرده و داخل محلول ZSM-5 گذاشته تا کریستال‌های زئولیت روی این قطعه تشکیل شود. سپس با انجام تست‌های حیوانی که روی خرگوش انجام شد نشان دادند در ایمپلنت‌هایی که با زئولیت پوشش‌دهی شده‌اند میزان ارتباط استخوان و ایمپلنت، درصد مساحت استخوان تشکیل شده بیشتر از حالتی است که از زئولیت استفاده نشده است [۷۶، ۹۲]. محققان دانشگاه‌های مطرح آمریکا مانند دانشگاه آریزونا و دانشگاه میامی از زئولیت همراه با عناصر نقره و روی برای پوشش‌دهی و بالا بردن خاصیت ضدباکتریال در تحقیق‌هایشان استفاده کردند [۹۳، ۹۴]. پوشش‌دهی قطعه‌های تیتانیومی با زئولیت‌ها علاوه بر بالا بردن کارایی و عمکرد آن‌ها، قیمت‌شان را نیز کاهش می‌دهد و همچنین از آزاد شدن یون‌های سمی مانند آلومینیوم و وانادیوم جلوگیری می‌کند [۳۶]. نتایج هانگ چاو (Hang chau) و همکارانش در سال ۲۰۱۴ نشان داد، از زئولیت علاوه بر پوشش‌دهی قطعه‌های تیتانیومی، می‌توان برای پوشش‌دهی قطعه‌های استیل نیز بهره برد [۹۵].

### ۶- مواد حاجب (Contrast agent):

پیترز (Peters) و همکارانش گادولینیم ( $Gd^{3+}$ ) را روی زئولیت‌های NaY و NaA (زئولیت Y و A) بارگذاری و برای بهتر کردن وضوح تصویربرداری MRI مطالعه کردند. آن‌ها عوامل دآلومینیشن، اندازه تخلخل و کلسیناسیون را به عنوان عوامل موثر بارگذاری  $Gd^{3+}$  روی زئولیت معرفی کردند. محققان با سوسپانسیون ۵/۴-۱/۳ درصد وزنی از  $Gd^{3+}$  در دماهای مختلف نشان دادند که با کاهش بارگذاری  $Gd^{3+}$  میزان Relaxation به شدت افزایش می‌یابد [۹۶-۹۸]. در پژوهشی دیگر از گادولینیم/ زئولیت به عنوان حاجب خوراکی برای افزایش وضوح تصویر MRI در

## ۹- همودیالیز:

در کاربردهای کلیه مصنوعی زئولیت‌ها به عنوان فیلترهای مایعات همودیالیز استفاده شده‌اند. خاصیت جذب انتخابی زئولیت ناشی از ساختار کریستالی آن است که به وسیله کانال‌ها و حفره‌هایی با اندازه‌های مشخص و یکنواخت به یکدیگر متصل شده‌اند. مولکولی که دارای اندازه و ابعاد مناسب نسبت به اندازه کانال‌ها و یا منافذ است می‌تواند وارد شده و جذب سطحی حفره داخلی شود. در تحقیقی که در سال ۲۰۱۴ از سوی محققان ژاپنی انجام شد توانستند اوره، اسید اوریک، پی-کرسول، کراتینین و ایندوکسیل سولفات را از مایعات همودیالیز در سیستم چرخه‌ای دیالیز بوسیله زئولیت‌ها جدا کنند. به این طریق مایع همودیالیز قابلیت مصرف دوباره پیدا می‌کند که در این باره برخی نتایج تا ۱۰ درصد بهتر از روش مرسوم همودیالیز بوده‌اند. در این تحقیق از زئولیت همراه با پلیمر برای از بین بردن سم اورمیک (Uremic toxins) و تصفیه خون افراد مبتلا به نارسایی کلیوی استفاده شد. نانو فایبر با پلیمر EVOA (ethylene co vinyl alcohol) برای ایجاد ماتریس اولیه پلیمر و زئولیت بتا با  $Si/Al=37$  برای جذب اورمیک مانند کراتینین استفاده شد. تصاویر SEM نشان دادند که بیش از ۹۰ درصد زئولیت در این محلول، داخل نانو فایبر قرار گرفته است [۱۰۵]. شف (Schaf) و همکارانش از سال ۲۰۱۲-۲۰۰۵ تحقیق‌های مختلفی در فرانسه برای حذف سموم اورمیک با استفاده از زئولیت‌های با ساختار MOR و MFI انجام دادند. نتایج حاصل نشان داد که برای غلظت‌های اولیه مقدار ۷۵ درصد کراتینین با زئولیت MOR و ۶۰ درصد پی کرسول با زئولیت MFI حذف شده است که این نتایج مشابه یا بهتر از سیستم‌های دیالیز معمولی با حذف ۶۷ درصد کراتینین و ۲۹ درصد پی کرسول است. این نتایج نشان می‌دهد که زئولیت بدون ارتباط مستقیم با سرم آلبومین می‌تواند به طور موفق سموم اورمیک کلیه را حذف کند [۱۰۶-۱۱۰].

## ۱۰- پر کردن ریشه دندان (Root filling)

زئولیت به خاطر داشتن خاصیت آنتی‌باکتریال، مورد توجه دندان‌پزشکان قرار گرفته است به همین دلیل محققان درصدد استفاده از این ماده برای پر کردن ریشه دندان هستند. در تحقیق آزمایشگاهی تأثیر Glass Ionomer Cements (GICs) و GICs همراه با ۲ درصد وزنی از نقره-زئولیت روی سه باکتری Strep- Staphylococcus aureus، *Staphylococcus aureus* و *Enterococcus faecalis* که در پر کردن دندان متداول هستند بعد از ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوبه شدن با استفاده از آگار بررسی شدند. بیشترین بازدارندگی رشد باکتری مربوط به باکتری Enterococ-cus faecalis بوده است. نتایج این تحقیق نشان داد که GIC تأثیر بازدارندگی روی رشد سه باکتری دارد و اینکه اضافه کردن نقره-زئولیت تأثیر آنتی‌باکتریال بودن آن را نسبت به غلظتش افزایش می‌دهد [۱۱۱، ۱۱۲].

## بحث و نتیجه‌گیری:

زئولیت‌ها مواد خوراکی، آنتی‌باکتریال، زیست‌سازگار، غیر سمی با خاصیت جذب بالایی هستند که می‌توان پیش‌بینی کرد استفاده از این زیست ماده در زمینه‌های مختلف علوم پزشکی در حال گسترش است. بنابراین انتخاب زئولیت چه به صورت سنتزی و چه طبیعی انتخاب مناسبی برای استفاده در سامانه‌های دارورسانی، بهبود زخم، داربست‌های استفاده شده در مهندسی بافت، ضد باکتریال، پوشش‌دهی ایمپلنت، همودیالیز، جذب گاز و حذف یون‌های مضر در بدن است. مطابق جدول ۱ ساختار و زئولیت‌های مربوط به ساختار بر حسب کاربردهای پزشکی که تاکنون از سوی محققان انجام شده، جمع‌آوری شده است.

دسته‌بندی انجام شده برای زیست ماده زئولیت برحسب کاربردها، خواص بیولوژیکی، خواص فیزیکی و شیمیایی می‌تواند به پژوهشگران علاقه‌مند به استفاده از زئولیت، برای انتخاب زئولیت مناسب کمک شایانی کند. این تحقیق نشان داد که مهم‌ترین کاربرد زئولیت در علوم پزشکی در زمینه سامانه‌های دارورسانی است و جذب و رهایش داروهای متعددی نظیر: مترونیدازول، جنتامایسین، کنوپروفن، تتراسایکلین، اندومتاسین، آسپرین، ایبوپروفن، ایندومتاسین، دوکسوروبیسین، فاموتیدین و داروی ضد سرطانی فلوروووراسیل تاکنون بررسی شده‌اند. بنابراین از زئولیت می‌توان به عنوان حامل مناسبی برای رهایش داروهای مشابه دیگر استفاده کرد.

دستگاه گوارشی استفاده کردند. این ترکیب به صورت سوسپانسیون تهیه شد و به عنوان خوراک به سگ دادند و MRI آن را قبل و بعد از آن ارزیابی کردند. با بررسی نشانه‌های حیاتی داخل خون و ادرار سگ میزان جذب Gd و سمیت ارزیابی شد به طوری که هیچ‌گونه جذب Gd و سمیتی در خون و ادرار سگ مشاهده نشد. پس گادولینیم/ زئولیت می‌تواند یک ماده امیدوارکننده برای افزایش وضوح تصویر در دستگاه گوارشی باشد [۹۹].

## ۷- حذف یون‌های مضر در بدن:

مواد متخلخل به طور معمول به عنوان مواد جاذب یون‌های فلزی استفاده می‌شوند زیرا دارای مساحت سطح بالایی هستند. زئولیت‌ها عناصر مضر مانند جیوه، آرسنیک و کادیوم را به دام می‌اندازند. این عناصر عامل بعضی از سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی هستند. پس با کاهش این عناصر در خون، احتمال ابتلا به سرطان کاهش می‌یابد. محققان در سال ۲۰۱۴ طی تحقیق‌هایی روی زئولیت و کیتوسان با نسبت‌های مختلف برای جذب عناصر مضر مانند مس و سرب نشان دادند که این زیست ماده به غلظت یون‌های فلزی، زمان در تماس بودن برای جذب و نسبت زئولیت به کیتوسان وابسته است. طی این بررسی‌ها نسبت ترکیب یک به یک بیشترین تخلخل و جذب را داشته است. بیشترین جذب مربوط به یون مس که به طور تقریبی ۸۹ mg/g بوده در حالی که برای یون سرب به طور تقریبی ۶۰ mg/g بود. این میزان جذب در غلظت‌های مختلف نیز بررسی شد و طبق این تحقیق با افزایش میزان غلظت مقدار جذب نیز افزایش می‌یابد و در غلظت ۱۱۵۰ mg/1 بیشترین جذب به دست آمد [۴۲].

## ۸- جاذب گاز:

پژوهشی که در سال ۲۰۱۰ از سوی محققان ژاپنی دانشگاه اوزاکا انجام شد خاصیت جذب و دفع گاز H<sub>2</sub>S در دو زئولیت سنتزی A و ZSM-5 بررسی شد. نتیجه حاصله نشان داد میزان جذب زئولیت A بیشتر از زئولیت ZSM-5 بوده ولی در دمای ۴۰۰ درجه سانتی‌گراد ۴۶ درصد، گاز H<sub>2</sub>S از زئولیت A دفع می‌شود در حالی که در زئولیت ZSM-5 24 درصد آن دفع می‌شود. میزان جذب و دفع H<sub>2</sub>S از مواد زئولیتی به دلیل برهم‌کنش الکترواستاتیکی بین H<sub>2</sub>S و جاذب است. میزان تخلخل و نسبت Si/Al موجود در زئولیت از عوامل مهم در افزایش جذب H<sub>2</sub>S است و با بهینه‌سازی این موارد می‌توان به ماده مناسبی برای جذب سولفید دست پیدا کرد که به سلامت دهان و دندان کمک کند [۱۰۰]. محققان دانشگاه مینه‌سوتا آمریکا در سال ۲۰۱۳ به بررسی میزان جذب گازهای H<sub>2</sub>S، N<sub>2</sub>، H<sub>2</sub>O، CO<sub>2</sub> و CO با استفاده از زئولیت Y همراه با روی (Zn)، نیکل (Ni)، گالیم (Ga) و مس (Cu) پرداختند. طبق این تحقیق بیشترین میزان جذب به صورت H<sub>2</sub>O > H<sub>2</sub>S > CO > CO<sub>2</sub> > N<sub>2</sub> بوده و همچنین بیشترین میزان جذب برای عناصر به صورت Ga > Ni > Zn > Cu بوده است [۱۰۱].

زنون (<sup>133</sup>Xe) از جمله گازهایی است که در پزشکی هسته‌ای کاربرد فراوانی دارد. زنون به شکل گاز برای بررسی تهویه ریه و به شکل محلول در سالیین با تزریق وریدی برای بررسی پرفیوژن ریه استفاده می‌شود. همچنین با تزریق شریانی <sup>133</sup>Xe محلول در سالیین، جریان خون مصرفی یک اندام اندازه‌گیری می‌شود. نشت گاز زنون از غلاف سوخت به لحاظ اکتیو بودن آن پیامدهای منفی برای محیط زیست به همراه خواهد داشت. بنابراین حذف آن از اتمسفر در صورت بروز چنین مشکلاتی باید مورد توجه قرار گیرد. افراد و سازمان‌های زیادی در زمینه جذب زنون اکتیو توسط زئولیت‌های سنتزی اقدام کردند و با جداسازی زنون و نگهداری، این گاز را در مصارف پزشکی و دیگر مصارف از جمله ساخت لوله‌های لومیناسنس، لامپ‌های فلاش عکاسی، لامپ‌های نکتیو، لیزرها، فلوریمتری، بیوشی و بی‌حسی استفاده می‌کنند. همچنین از ایزوتوپ‌های این گاز در پزشکی هسته‌ای و رادیو دارو نیز استفاده می‌شود که برای جذب گازهای پخش شده در محیط می‌توان از زئولیت‌ها استفاده کرد [۱۰۲، ۱۰۳]. عدم تصفیه کامل داروها یا مواد با ارزش در فاضلاب‌ها از یک طرف و جاذب بودن زئولیت‌ها از طرف دیگر این امکان را فراهم کرده تا این مواد پرکاربرد در جذب و حذف داروها در فاضلاب‌ها نیز کاربرد داشته باشند. در تحقیق زئولیت کلینوپتیلولیت را برای حذف داروی دکزامتازون از محلول‌های آبی استفاده کردند [۱۰۴].

جدول ۱: کاربردهای پزشکی زئولیت‌ها

منبع	کاربردها	نوع زئولیت	ساختار
[۴۶]	قابلیت ذخیره و رهایش داروی تتراسایکلین	Beta	BEA
[۴۹]	توانایی بارگذاری همزمان یون نقره و داروی سولفادیازین		
[۵۹]	بهبود نفوذ دو داروی سالبوتامول و یتوفیلین برای درمان بیماری آسم		
[۶۱]	حامل داروی ضد سرطان ۵-فلورواسیل		
[۱۰۵]	جذب سم اورمیک و حذف از خون جهت همودیالیز	Faujasite	
[۵۷]	پوسته‌ای برای حفاظت از داروی دوکسوروبیسین		
[۶۵]	حامل داروی ضد سرطان CHC		
[۷۵،۶۵]	بهبود دهنده زخم	X	FAU
[۴۵]	قابلیت رهایش داروی کتوپروفن		
[۴۷]	حامل داروی تتراسایکلین		
[۵۱]	حامل داروی ضد سرطان سیکلوفسفامید		
[۵۲]	حامل دو داروی ایبوپروفن و ایندومتاسین به منظور اثر ضد تورمی		
[۶۰]	کنترل رهایش داروی ضد مالاریای کلروکین		
[۶۱]	حامل داروی ضد سرطان ۵-فلورواسیل		
[۴۸]	قابلیت رهایش داروی فولیک اسید از طریق میدان الکتریکی		
[۵۰]	توانایی بارگذاری همزمان یون نقره و داروی سالفادیازین		
[۵۴،۵۲]	حامل دو داروی ایبوپروفن و ایندومتاسین به منظور اثر ضد تورمی		
[۶۲]	حامل داروی ضد سرطان ۵-فلورواسیل		
[۷۲]	داربست در مهندسی بافت استخوان		
[۷۹،۸۰،۸۲]	بهبود دهنده خاصیت آنتی‌باکتریال		
[۹۶-۹۸]	بهبود وضوح تصویر برداری MRI		
[۱۰۱]	جاذب گاز H <sub>2</sub> S و گازهای مضر		
[۴۵]	قابلیت رهایش داروی کتوپروفن	A	LTA
[۶۵]	به عنوان کپسول برای داروی ضد سرطان CHC		
[۷۰]	کنترل خونریزی و ترمیم زخم		
[۸۵، ۸۳]	بهبود دهنده خاصیت آنتی‌باکتریال		
[۹۳،۹۰]	پوشش دهی سطوح تیتانیومی		
[۹۶]	بهبود وضوح تصویر برداری MRI		
[۱۰۰]	جاذب گاز H <sub>2</sub> S دهان و دندان		
[۲۸]	قابلیت داروی آنتی‌بیوتیک جنتامیسین		
[۲۸]	بهبود دهنده خاصیت آنتی‌باکتریال		
[۵۸]	جاذب داروی زخم معده فاموتیدین		
[۶۴]	حامل داروی ضد سرطان ۵-فلورواسیل		
[۹۲،۹۱]	پوشش سطوح تیتانیومی		
[۱۰۰]	جاذب گاز H <sub>2</sub> S دهان و دندان		
[۱۰۶-۱۱۰]	جذب سم اورمیک و حذف از خون جهت همودیالیز	MORDENITE	MOR
[۵۸]	جاذب داروی زخم معده فاموتیدین		
[۱۱۰]	جذب سم اورمیک و حذف از خون جهت همودیالیز	P	GIS
[۶۰]	کنترل رهایش داروی ضد مالاریای کلروکین		

ستوری



[۴۰]	جاذب توکوفرول	کلینوپتیلولیت	HEU	طبیعی
[۴۱]	حامل داروهای مترونیدازول، سولفامتوکسازول و اسپرین			
[۵۳]	حامل داروی ایبوبروفن			
[۵۵]	حذف داروی سفالکسین از محلول آبی			
[۵۶]	حاملی برای تقویت رهایش داروی دیکلوفناک			
[۶۶]	عامل ضد سرطان			
[۸۱]	بهبود دهنده خاصیت آنتی‌باکتریال			
[۱۰۴]	جاذب داروی دگزامتازول جهت حذف از فاضلاب			

جدول ۲: دسته‌بندی زئولیت‌ها بر حسب خواص بیولوژیکی و خواص فیزیکی و شیمیایی

خواص فیزیکی [۱۱۲]					خواص شیمیایی			خواص بیولوژیکی				نوع زئولیت	ساختار	سبزی
اندازه‌ی کانال‌ها (انگستروم)	ارتباط کانال‌ها	تعداد کانال	تعداد بعد	تعداد حلقه	جاذب	پوشش دهی	ترمیم زخم	حامل دارو	خوراکی	آنتی‌باکتریال	زیست‌سازگاری			
۶/۶*۶/۷ ۵/۶*۵/۶	✓	۲	۳	۱۲	✓ [۱۰۵]	□	□	✓ [۵۹, ۴۹, ۴۶]	□	□	✓ [۷۵, ۶۲]	Beta	BEA	سبزی
۷/۴*۷/۴	✓	۱	۳	۱۲	□	□	✓ [۶۷-۶۹]	✓ [۵۷]	□	□	✓ [۷۵, ۶۵]	Faujasite	FAU	
					□	□	□	✓ [۴۵, ۴۷, ۵۱, ۵۲, ۶۰, ۶۱]	□	□	✓ [۶۰]	X		
					✓ [۱۰۱]	□	□	✓ [۴۸, ۵۰, ۵۲, ۵۴, ۶۳]	□	✓ [۷۹, ۸۰, ۸۲]	✓ [۷۲, ۳۱]	Y		
۴/۱*۴/۱	✓	۱	۳	۸	✓ [۱۰۰]	✓ [۹۳, ۹۰]	✓ [۷۰]	✓ [۴۵]	□	✓ [۸۵, ۸۳]	✓ [۶۵, ۳۱]	A	LTA	
۵/۱*۵/۵ ۵/۳*۵/۶	✓	۲	۳	۱۰	✓ [۱۰۶] [۱۱۰, ۱۰۰]	✓ [۹۲, ۹۱]	□	✓ [۲۸, ۵۸, ۶۴]	□	✓ [۲۸]	✓ [۲۶, ۲۸, ۲۹, ۷۵]	ZSM-5	MFI	
۶/۵*۷ ۲/۶*۵/۸۷	✓	۲	۱	۱۲	✓ [۱۱۰]	□	□	✓ [۵۸]	□	□	✓ [۷۵]	Mordenite	MOR	
۳/۱*۴/۵ ۲/۸*۴/۸	✓	۲	۳	۸	□	□	□	✓ [۶۰]	□	□	□	P	GIS	
۳/۱*۷/۵ ۳/۶*۴/۶ ۲/۸*۴/۷	✓	۳	۲	۸	✓ [۳۷, ۴۸, ۱۰۴]	□	✓ [۱۱۴] [۱۱۳]	✓ [۴۰, ۵۳, ۵۵, ۵۶]	✓ [۲۳, ۲۴, ۶۶]	✓ [۸۱]	□	کلینوپتیلولیت	HEU	

جدول ۲ ساختار و نوع زئولیت بر حسب خواص بیولوژیکی که تاکنون بر روی زئولیت بررسی شده است و خواص فیزیکی و شیمیایی آن‌ها از جمله تعداد حلقه، تعداد بعد (وجود کانال در فضای سه بعدی محورهای Z و Y)، ارتباط بین کانال‌ها، تعداد کانال‌ها، اندازه کانال‌ها (به صورت حاصلضرب کمترین و بیشترین فاصله بین اتم‌های آن کانال) و شکل هندسی هر یک از ساختارها را بیان می‌کند. □ به معنی نبود تحقیق در این زمینه است.

## منابع:

1. A.F. Cronstedt, J.L. Schlenker, G. Kuhl, Observation and description on an unknown mineral-species called zeolites, Svenska Ventenskaps Akademiens Handlingar Stockholm, 18 (1756) 120-123.
2. J. Cejka, A. Corma, S. Zones, Zeolites and catalysis: synthesis, reactions and applications, John Wiley & Sons, 2010.
3. B. Mohammadkhani, M. Haghighi, P. Sadeghpour, Altering C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>/C<sub>3</sub>H<sub>6</sub> Yield in Methanol to Light Olefins over HZSM-5, SAPO-34 and SAPO-34/HZSM-5 Nanostructured Catalysts: Influence of Si/Al Ratio and Composite Formation, RSC Advances, 6 (2016) 25460-25471.
4. H. Van Koningsveld, J. Jansen, H. Van Bekkum, The monoclinic framework structure of zeolite H-ZSM-5. Comparison with the orthorhombic framework of as-synthesized ZSM-5, Zeolites, 10 (1990) 235-242.
5. O.D. Friedrichs, A.W. Dress, D.H. Huson, J. Klinowski, A.L. Mackay, Systematic enumeration of crystalline networks, Nature, 400 (1999) 644-647.
6. B. Mohammadkhani, M. Haghighi, and E. Aghaei, "Preparation and Evaluation of Nanostructured Composite SAPO-34(90%)/HZSM-5(10%) Catalyst Used in Conversion of Methanol to Ethylene and Propylene, Journal of Applied Chemistry Semnan university, 11 (2016) 65-84] Full Text in Persian[.
7. C.J. Rhodes, Properties and applications of zeolites, Science progress, 93 (2010) 223-284.
8. J. Toman, Železo v přírodních zeolitech, MS, bakalářská práce, PFF MU Brno, (2009).
9. D.A. Carr, M. Lach-hab, S. Yang, I.I. Vaisman, E. Blaišten-Barojas, Machine learning approach for structure-based zeolite classification, Microporous and Mesoporous Materials, 117 (2009) 339-349.
10. S.M. Auerbach, K.A. Carrado, P.K. Dutta, Handbook of zeolite science and technology, CRC press, 2003.
11. C. Bilim, Properties of cement mortars containing clinoptilolite as a supplementary cementitious material, Construction and Building Materials, 25 (2011) 3175-3180.
12. B. Yilmaz, A. Uçar, B. Öteyaka, V. Uz, Properties of zeolitic tuff (clinoptilolite) blended Portland cement, Building and Environment, 42 (2007) 3808-3815.
13. M. Rehakova, S. Čuvanová, M. Dživak, J. Rimár, Z. Gaval'ova, Agricultural and agrochemical uses of natural zeolite of the clinoptilolite type, Current Opinion in Solid State and Materials Science, 8 (2004) 397-404.
14. E. Polat, M. Karaca, H. Demir, A. Naci-Onus, Use of natural zeolite (clinoptilolite) in agriculture, Journal of fruit and ornamental plant research, 12 (2004) 183-189.
15. E.A. Cefali, J.C. Nolan, W.R. McConnell, D.L. Walters, Pharmacokinetic study of zeolite A, sodium aluminosilicate, magnesium silicate, and aluminum hydroxide in dogs, Pharmaceutical research, 12 (1995) 270-274.
16. D. Papaioannou, P. Katsoulos, N. Panousis, H. Karatzias, The role of natural and synthetic zeolites as feed additives on the prevention and/or the treatment of certain farm animal diseases: A review, Microporous and mesoporous materials, 84 (2005) 161-170.
17. S. Wang, Y. Peng, Natural zeolites as effective adsorbents in water and wastewater treatment, Chemical Engineering Journal, 156 (2010) 11-24.
18. V. Gupta, H. Sadegh, M. Yari, R. Shahryari Ghoshekandi, B. Maazinejad, M. Chahardori, Removal of ammonium ions from wastewater: A short review in development of efficient methods, Global Journal of Environmental Science and Management, 1 (2015) 149-158.
19. C.-P. Kurzendörfer, M. Liphard, W. Von Rybinski, M. Schwuger, Sodium-aluminium-silicates in the washing process part IX: Mode of action of zeolite A additive systems, Colloid & Polymer Science, 265 (1987) 542-547.
20. S. Sadeghi, M. Haghighi, P. Estifae, Methanol to clean gasoline over nanostructured CuO-ZnO/HZSM-5 catalyst: Influence of conventional and ultrasound assisted co-impregnation synthesis on catalytic properties and performance, Journal of Natural Gas Science and Engineering, 24 (2015) 302-310.
21. J.-f. ZHANG, R.-f. LI, S.-c. WANG, Application of 4A zeolite synthesized from Kaolin in toothpaste friction modifier [J], Applied Chemical Industry, 4 (2007) 031.
22. c. özgen, preparation of functional surfaces using zeolite nanocrystals for biosensor and biomedical applications, in, middle east technical university, 2012.
23. D. Papaioannou, S. Kyriakis, A. Papaasteriadis, N. Roubies, A. Yannakopoulos, C. Alexopoulos, Effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on certain vitamin, macro and trace element concentrations in the blood, liver and kidney tissues of sows, Research in veterinary science, 72 (2002) 61-68.
24. K. Hecht, Clinoptilolite Zeolite as Sanogenetic Important for Human Health, Berlin, Germany, (2011).
25. W. Sun, K.F. Lam, L.W. Wong, K.L. Yeung, Zeolite micropattern for biological applications, Chemical communications, (2005) 4911-4912.
26. N. Iqbal, M.A. Kadir, S. Iqbal, S.I.A. Razak, M.S. Rafique, H. Bakhsheshi-Rad, M.H. Idris, M. Khattak, H. Raghavendran, A. Abbas, Nano-hydroxyapatite reinforced zeolite ZSM composites: A comprehensive study on the structural and in vitro biological properties, Ceramics International, (2016).
27. A. Schainberg, L.S. Özyeğin, P. Kursuoğlu, P. Valério, A. Goes, M.F. Leite, Biocompatibility evaluation of Zeolite compared to bone HA, calcium phosphate (Ca<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) and eugenol paste, Key Engineering Materials, 284 (2005) 561-564.
28. Y.P. Guo, T. Long, Z.F. Song, Z.A. Zhu, Hydrothermal fabrication of ZSM-5 zeolites: Biocompatibility, drug delivery property, and bactericidal property, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 102 (2014) 583-591.
29. B. Kaur, R. Srivastava, B. Satpati, K.K. Kondepudi, M. Bishnoi, Biom mineralization of hydroxyapatite in silver ion-exchanged nanocrystalline ZSM-5 zeolite using simulated body fluid, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 135 (2015) 201-208.
30. D.W. Ming, E.R. Allen, Use of natural zeolites in agronomy, horticulture and environmental soil remediation, Reviews in mineralogy and geochemistry, 45 (2001) 619-654.
31. L.C. Thomassen, D. Napierska, D. Dinsdale, N. Lievens, J. Jammaer, D. Lison, C.E. Kirschhock, P.H. Hoet, J.A. Martens, Investigation of the cytotoxicity of nanozeolites A and Y, Nanotoxicology, 6 (2012) 472-485.
32. S.E. Lehman, S.C. Larsen, Zeolite and mesoporous silica nanomaterials: greener syntheses, environmental applications and biological toxicity, Environmental Science: Nano, 1 (2014) 200-213.
33. L. Zatorski, G. Centi, J.L. Nieto, F. Trifiro, G. Bellussi, V. Fattore, On the properties of pure and isomorphic-substituted zeolites in the presence of gaseous oxygen: selective transformation of propane, Studies in Surface Science and Catalysis, 49 (1989) 1243-1252.
34. M. Danilczuk, K. Dlugopolska, T. Ruman, D. Pogocki, Molecular sieves in medicine, Mini reviews in medicinal chemistry, 8 (2008) 1407-1417.
35. D. Ferreira, P.S. Bácia, R.D. Whitley, A. Mendes, Two-stage VPSA using AgLiLSX zeolite for producing 99.5+% oxygen from air, Industrial & Engineering Chemistry Research, 3 (2015) 722-736.
36. R.S. Bedi, G. Chow, J. Wang, L. Zanello, Y.S. Yan, Bioactive Materials for Regenerative Medicine: Zeolite-Hydroxyapatite Bone Mimetic Coatings, Advanced Engineering Materials, 14 (2012) 200-206.
37. A. Sadeghi, P. Shawrang, Effects of natural zeolite clinoptilolite on passive immunity and diarrhea in newborn Holstein calves, Livestock Science, 113 (2008) 307-310.
38. G. Rodriguez-Fuentes, M. Barrios, A. Iraizoz, I. Perdomo, B. Cedre, Enterex: Anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite, Zeolites,

- 19 (1997) 441-448.
39. D. Krajišnik, R. Stepanović-Petrović, M. Tomić, A. Micov, S. Ibrić, J. Milić, Application of Artificial Neural Networks in Prediction of Diclofenac Sodium Release From Drug-Modified Zeolites Physical Mixtures and Antiedematous Activity Assessment, *Journal of pharmaceutical sciences*, 103 (2014) 1085-1094.
40. Z. Yaneva, N. Georgieva, M. Staleva, Development of d, l- $\alpha$ -tocopherol acetate/zeolite carrier system: equilibrium study, *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, (2016) 1-9.
41. A. Lam, A. Rivera, Theoretical study of the interaction of surfactants and drugs with natural zeolite, *Microporous and mesoporous materials*, 91 (2006) 181-186.
42. Y. Zhang, W. Yan, Z. Sun, C. Pan, X. Mi, G. Zhao, J. Gao, Fabrication of porous zeolite/chitosan monoliths and their applications for drug release and metal ions adsorption, *Carbohydrate polymers*, 117 (2015) 657-665.
43. M. Lamprecht, S. Bogner, K. Steinbauer, B. Schuetz, J.F. Greilberger, B. Leber, B. Wagner, E. Zinser, T. Petek, S. Wallner-Liebmann, Effects of zeolite supplementation on parameters of intestinal barrier integrity, inflammation, redoxbiology and performance in aerobically trained subjects, *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 12 (2015) 1-11.
44. B. de Gennaro, L. Catalanotti, P. Cappelletti, A. Langella, M. Mercurio, C. Serri, M. Biondi, L. Mayol, Surface modified natural zeolite as a carrier for sustained diclofenac release: a preliminary feasibility study, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 130 (2015) 101-109.
45. M.G. Rimoli, M.R. Rabaioli, D. Melisi, A. Curcio, S. Mondello, R. Mirabelli, E. Abignente, Synthetic zeolites as a new tool for drug delivery, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 87 (2008) 156-164.
46. J. Kang, H. Liu, Y.-M. Zheng, J. Qu, J.P. Chen, Application of nuclear magnetic resonance spectroscopy, Fourier transform infrared spectroscopy, UV-Visible spectroscopy and kinetic modeling for elucidation of adsorption chemistry in uptake of tetracycline by zeolite beta, *Journal of colloid and interface science*, 354 (2011) 261-267.
47. C.F. Linares, M. Brikgi, Interaction between antimicrobial drugs and anticid based on cancrinite-type zeolite, *Microporous and mesoporous materials*, 96 (2006) 141-148.48. N. Paradee, A. Sivirat, Encapsulation of Folic Acid in Zeolite Y for Controlled Release via Electric Field, *Molecular pharmaceutics*, 13 (2016) 155-162.
49. P. Sheřakova, C. Martineau, V. Mavrodinova, M. Popova, Solid state NMR characterization of zeolite beta based drug formulations containing Ag and sulfadiazine, *RSC Advances*, 5 (2015) 81957-81964.
50. V. Mavrodinova, M. Popova, K. Yoncheva, J. Mihály, Á. Szegedi, Solid-state encapsulation of Ag and sulfadiazine on zeolite Y carrier, *Journal of colloid and interface science*, 458 (2015) 32-38.
51. C.V. Uglea, I. Albu, A. Vatajanu, M. Croitoru, S. Antoniu, L. Panaitescu, R.M. Ottenbrite, Drug delivery systems based on inorganic materials: I. Synthesis and characterization of a zeolite-cyclophosphamide system, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 6 (1995) 633-637.
52. E. Khodaverdi, R. Honarmandi, M. Alibolandi, R.R. Baygi, F. Hadizadeh, G. Zohuri, Evaluation of synthetic zeolites as oral delivery vehicle for anti-inflammatory drugs, *Iranian journal of basic medical sciences*, 17 (2014) 337-343.
53. D. Krajišnik, A. Daković, A. Malenović, M. Kragović, J. Milić, Ibuprofen sorption and release by modified natural zeolites as prospective drug carriers, *Clay Minerals*, 50 (2015) 11-22.
54. H. Salazar, A. Lima, A. Lopes, G. Botelho, S. Lanceros-Mendez, Poly (vinylidene fluoride-trifluoroethylene)/NAY zeolite hybrid membranes as a drug release platform applied to ibuprofen release, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 469 (2015) 93-99.
55. A. Mohseni-Bandpi, T.J. Al-Musawi, E. Ghahramani, M. Zarrabi, S. Mohebi, S.A. Vahed, Improvement of zeolite adsorption capacity for cephalexin by coating with magnetic Fe 3 O 4 nanoparticles, *Journal of Molecular Liquids*, 218 (2016) 615-624.
56. B. de Gennaro, L. Catalanotti, P. Cappelletti, A. Langella, M. Mercurio, C. Serri, M. Biondi, L. Mayol, Surface modified natural zeolite as a carrier for sustained diclofenac release: A preliminary feasibility study, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 130 (2015) 101-109.
57. M. Arruebo, R. Fernández-Pacheco, S. Iruřta, J. Arbiol, M.R. Ibarra, J. Santamaría, Sustained release of doxorubicin from zeolite-magnetite nanocomposites prepared by mechanical activation, *Nanotechnology*, 17 (2006) 4057-4065.
58. A. Tավոլարո, I.I. Riccio, P. Tավոլարո, Hydrothermal synthesis of zeolite composite membranes and crystals as potential vectors for drug-delivering biomaterials, *Microporous and Mesoporous Materials*, 167 (2013) 62-70.
59. D.G. Fatouros, D. Douroumis, V. Nikolakis, S. Ntais, A.M. Moschovi, V. Trivedi, B. Khima, M. Roldo, H. Nazar, P.A. Cox, In vitro and in silico investigations of drug delivery via zeolite BEA, *Journal of Materials Chemistry*, 21 (2011) 7789-7794.
60. K. Hayakawa, Y. Mouri, T. Maeda, I. Satake, M. Sato, Surfactant-modified zeolites as a drug carrier and the release of chloroquin, *Colloid and Polymer Science*, 278 (2000) 553-558.
61. T. Sađir, M. Huysal, Z. Durmus, B.Z. Kurt, M. Senel, S. Isik, Preparation and in vitro evaluation of 5-fluorouracil loaded magnetite-zeolite nanocomposite (5-FU-MZNC) for cancer drug delivery applications, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 77 (2016) 182-190.
62. M. Spanakis, N. Bouropoulos, D. Theodoropoulos, L. Sygellou, S. Ewart, A.M. Moschovi, A. Siokou, I. Niopas, K. Kachrimanis, V. Nikolakis, Controlled release of 5-fluorouracil from microporous zeolites, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 10 (2014) 197-205.
63. N. Vilaça, R. Amorim, A.F. Machado, P. Parpot, M.F. Pereira, M. Sardo, J. Rocha, A.M. Fonseca, I.C. Neves, F. Baltazar, Potentiation of 5-fluorouracil encapsulated in zeolites as drug delivery systems for in vitro models of colorectal carcinoma, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 112 (2013) 237-244.
64. R.A. Al-Thawabeia, H.A. Hodali, Use of Zeolite ZSM-5 for Loading and Release of 5-Fluorouracil, *Journal of Chemistry*, 2015 (2015) Article ID 403597, 9 pages.
65. R. Amorim, N.I. Vilaça, O. Martinho, R.M. Reis, M. Sardo, J.o. Rocha, A.n.M. Fonseca, F.t. Baltazar, I.C. Neves, Zeolite structures loading with an anticancer compound as drug delivery systems, *The Journal of Physical Chemistry C*, 116 (2012) 25642-25650.
66. K. Pavelić, M. Hadžija, L. Bedrica, J. Pavelić, I. Đikić, M. Katić, M. Kralj, M.H. Bosnar, S. Kapitanović, M. Poljak-Blaži, Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy, *Journal of Molecular Medicine*, 78 (2001) 708-720.
67. N. Ninan, Y. Grohens, A. Elain, N. Kalarikkal, S. Thomas, Synthesis and characterisation of gelatin/zeolite porous scaffold, *European Polymer Journal*, 49 (2013) 2433-2445.
68. N. Ninan, M. Muthiah, N.A.B. Yahaya, I.-K. Park, A. Elain, T.W. Wong, S. Thomas, Y. Grohens, Antibacterial and wound healing analysis of gelatin/zeolite scaffolds, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 115 (2014) 244-252.
69. N. Ninan, M. Muthiah, I.-K. Park, A. Elain, T.W. Wong, S. Thomas, Y. Grohens, Faujasites incorporated tissue engineering scaffolds for wound healing: in vitro and in vivo analysis, *ACS applied materials & interfaces*, 5 (2013) 11194-11206.
70. M. Neidrauer, U.K. Ercan, A. Bhattacharyya, J. Samuels, J. Sedlak, R. Trikha, K.A. Barbee, M.S. Weingarten, S.G. Joshi, Antimicrobial efficacy and wound-healing property of a topical ointment containing nitric-oxide-loaded zeolites, *Journal of medical microbiology*, 63 (2014) 203-209.
71. L. Naves, L. Almeida, Wound Healing Dressing and Some Composites Such as Zeolite, TiO<sub>2</sub>, Chitosan and PLGA: A Review, *World Academy of*

- Science, Engineering and Technology, 9 (2015) 242-246.
72. N. Iqbal, M.R.A. Kadir, N.H.B. Mahmood, M.F.M. Yusoff, J.A. Siddique, N. Salim, G.R. Froemming, M.N. Sarian, H.R.B. Raghavendran, T. Kamarul, Microwave synthesis, characterization, bioactivity and in vitro biocompatibility of zeolite-hydroxyapatite (Zeo-HA) composite for bone tissue engineering applications, *Ceramics International*, 40 (2014) 16091-16097.
73. N. Schütze, M. Oursler, J. Nolan, B. Riggs, T. Spelsberg, Zeolite a inhibits osteoclast-mediated bone resorption in vitro, *Journal of cellular biochemistry*, 58 (1995) 39-46.
74. J. Banu, E. Varela, J.M. Guerra, G. Halade, P.J. Williams, A.N. Bahadur, K. Hanaoka, G. Fernandes, Dietary coral calcium and zeolite protects bone in a mouse model for postmenopausal bone loss, *Nutrition Research*, 32 (2012) 965-975.
75. P. Tavaloro, S. Catalano, G. Martino, A. Tavaloro, Zeolite inorganic scaffolds for novel biomedical application: Effect of physicochemical characteristic of zeolite membranes on cell adhesion and viability, *Applied Surface Science*, 380 (2016) 135-140.
76. R.S. Bedi, L.P. Zanello, Y. Yan, Osteoconductive and osteoinductive properties of zeolite MFI coatings on titanium alloys, *Advanced Functional Materials*, 19 (2009) 3856-3861.
77. P.E. Keeting, M.J. Oursler, K.E. Wiegand, S.K. Bonde, T.C. Spelsberg, B.L. Riggs, Zeolite a increases proliferation, differentiation, and transforming growth factor  $\beta$  production in normal adult human osteoblast-like cells in vitro, *Journal of Bone and Mineral Research*, 7 (1992) 1281-1289.
78. M.A. Rouzgar, A. Hashemian, R. Yousefi, J. Panahi, M.R. Havasian, B. Houshmand, The in vitro study on anti-microbial activity of aqueous extracts of internal shell of walnut against some oral microbial strains, *Ilam university of medical sciences* (2014) 619-622. Full Text in Persian.
79. S.A.M. Hanim, N.A.N.N. Malek, Z. Ibrahim, Amine-functionalized, silver-exchanged zeolite NaY: Preparation, characterization and antibacterial activity, *Applied Surface Science*, 360 (2016) 121-130.
80. L. Ferreira, J.F. Guedes, C. Almeida-Aguiar, A.M. Fonseca, I.C. Neves, Microbial growth inhibition caused by Zn/Ag-Y zeolite materials with different amounts of silver, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 142 (2016) 141-147.
81. J. Hrenovic, J. Milenkovic, T. Ivankovic, N. Rajic, Antibacterial activity of heavy metal-loaded natural zeolite, *Journal of hazardous materials*, 201 (2012) 260-264.
82. L. Ferreira, C. Almeida-Aguiar, P. Parpot, A.M. Fonseca, I.C. Neves, Preparation and assessment of antimicrobial properties of bimetallic materials based on NaY zeolite, *RSC Advances*, 5 (2015) 37188-37195.
83. L. Yu, J. Gong, C. Zeng, L. Zhang, Preparation of zeolite-A/chitosan hybrid composites and their bioactivities and antimicrobial activities, *Materials Science and Engineering: C*, 33 (2013) 3652-3660.
84. M.M. Salim, N.A.N.N. Malek, Characterization and antibacterial activity of silver exchanged regenerated NaY zeolite from surfactant-modified NaY zeolite, *Materials Science and Engineering: C*, 59 (2016) 70-77.
85. K. Kawahara, K. Tsuruda, M. Morishita, M. Uchida, Antibacterial effect of silver-zeolite on oral bacteria under anaerobic conditions, *Dental Materials*, 16 (2000) 452-455.
86. Y. Zhou, Y. Deng, P. He, F. Dong, Y. Xia, Y. He, Antibacterial zeolite with a high silver-loading content and excellent antibacterial performance, *Rsc Advances*, 4 (2014) 5283-5288.
87. K. Krishnani, Y. Zhang, L. Xiong, Y. Yan, R. Boopathy, A. Mulchandani, Bactericidal and ammonia removal activity of silver ion-exchanged zeolite, *Bioresource technology*, 117 (2012) 86-91.
88. Y. Matsumura, K. Yoshikata, S.-i. Kunisaki, T. Tsuchido, Mode of bactericidal action of silver zeolite and its comparison with that of silver nitrate, *Applied and environmental microbiology*, 69 (2003) 4278-4281.
89. B. Dong, S. Belkhair, M. Zaarour, L. Fisher, J. Verran, L. Tosheva, R. Retoux, J.-P. Gilson, S. Mintova, Silver confined within zeolite EMT nanoparticles: preparation and antibacterial properties, *Nanoscale*, 6 (2014) 10859-10864.
90. J. Wang, Z. Wang, S. Guo, J. Zhang, Y. Song, X. Dong, X. Wang, J. Yu, Antibacterial and anti-adhesive zeolite coatings on titanium alloy surface, *Microporous and Mesoporous Materials*, 146 (2011) 216-222.
91. G. Chow, R.S. Bedi, Y. Yan, J. Wang, Zeolite as a wear-resistant coating, *Microporous and Mesoporous Materials*, 151 (2012) 346-351.
92. Y. Li, Y. Jiao, X. Li, Z. Guo, Improving the osteointegration of Ti6Al4V by zeolite MFI coating, *Biochemical and biophysical research communications*, 460 (2015) 151-156.
93. M.M. Cowan, K.Z. Abshire, S.L. Houk, S.M. Evans, Antimicrobial efficacy of a silver-zeolite matrix coating on stainless steel, *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 30 (2003) 102-106.
94. B. Galeano, E. Korff, W.L. Nicholson, Inactivation of vegetative cells, but not spores, of *Bacillus anthracis*, *B. cereus*, and *B. subtilis* on stainless steel surfaces coated with an antimicrobial silver-and zinc-containing zeolite formulation, *Applied and environmental microbiology*, 69 (2003) 4329-4331.
95. J.L.H. Chau, C.-C. Lee, C.-C. Yang, H.-H. Shih, Zeolite-coated steel fibers for friction materials applications, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part L: Journal of Materials Design and Applications*, 230 (2016) 35-42.
96. É. Csajbók, I. Bányai, L. Vander Elst, R.N. Muller, W. Zhou, J.A. Peters, Gadolinium (III)-Loaded Nanoparticulate Zeolites as Potential High-Field MRI Contrast Agents: Relationship Between Structure and Relaxivity, *Chemistry-a European Journal*, 11 (2005) 4799-4807.
97. I. Bresinska, K.J.J. Balkus, Studies of Gd (III)-exchanged Y-type zeolites relevant to magnetic resonance imaging, *The Journal of Physical Chemistry*, 98 (1994) 12989-12994.
98. C. Platas-Iglesias, L. Vander Elst, W. Zhou, R.N. Muller, C.F. Geraldes, T. Maschmeyer, J.A. Peters, Zeolite GdNaY nanoparticles with very high relaxivity for application as contrast agents in magnetic resonance imaging, *Chemistry-A European Journal*, 8 (2002) 5121-5131.
99. S.W. Young, F. Qing, D. Rubin, K.J. Balkus, J.S. Engel, J. Lang, W.C. Dow, J.D. Mutch, R.A. Miller, Gadolinium zeolite as an oral contrast agent for magnetic resonance imaging, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 5 (1995) 499-508.
100. I. Kishida, H. Utaka, H. Morikawa, A. Nakamura, Y. Yokogawa, Synthesis of Microporous Materials and Their Adsorptive Properties of H<sub>2</sub> S for Dental Application, 1 (2011) ID D110130, 3 pages.
101. C.-Y. Sung, S. Al Hashimi, A. McCormick, M. Cococcioni, M. Tsapatsis, A DFT study on multivalent cation-exchanged Y zeolites as potential selective adsorbent for H<sub>2</sub> S, *Microporous and Mesoporous Materials*, 172 (2013) 7-12.
102. T.R. Thomas, B.A. Staples, L.P. Murphy, Reaction with hydrogen gas to form the iodide, adsorbing hydrogen iodide on lead exchanged zeolite, in, *Google Patents*, 1978.
103. D.L. Bailey, G. Snowden, R.G. Cooper, P.J. Roach, The use of molecular sieves to produce point sources of radioactivity, *Physics in medicine and biology*, 49 (2004) N21.
104. A.A. Amooey, A. Amouei, H. Tashakkorian, S.N. Mohseni, I. Babolsar, Performance of Clinoptilolite Zeolite in Removal of Dexamethasone from Aqueous Solutions, *J Mazandaran Univ Med Sci*, 25 (2016) 128-137.
105. K. Namekawa, M.T. Schreiber, T. Aoyagi, M. Ebara, Fabrication of zeolite-polymer composite nanofibers for removal of uremic toxins from kidney failure patients, *Biomaterials Science*, 2 (2014) 674-679.
106. D. Bergé-Lefranc, H. Pizzala, J.-L. Paillaud, O. SchÄf, C. Vagner, P. Boulet, B. Kuchta, R. Denoyel, Adsorption of small uremic toxin molecules on MFI type zeolites from aqueous solution, *Adsorption*, 14 (2008) 377-387.
107. D. Bergé-Lefranc, C. Vagner, R. Calaf, H. Pizzala, R. Denoyel, P.

- Brunet, H. Ghobarkar, O. Schäf, In vitro elimination of protein bound uremic toxin p-cresol by MFI-type zeolites, *Microporous and Mesoporous Materials*, 153 (2012) 288-293.
108. D. Berge-Lefranc, C. Vagner, O. Schäf, P. Boulet, H. Pizzala, J. Paillaud, R. Denoyel, Adsorption of small uremic toxin molecules onto zeolites: a first step towards an alternative kidney, *Studies in Surface Science and Catalysis*, 170 (2007) 1015-1020.
109. V. Wernert, O. Schäf, V. Faure, P. Brunet, L. Dou, Y. Berland, P. Boulet, B. Kuchta, R. Denoyel, Adsorption of the uremic toxin p-cresol onto hemodialysis membranes and microporous adsorbent zeolite silicalite, *Journal of biotechnology*, 123 (2006) 164-173.
110. V. Wernert, O. Schäf, H. Ghobarkar, R. Denoyel, Adsorption properties of zeolites for artificial kidney applications, *Microporous and mesoporous materials*, 83 (2005) 101-113.
111. Ç. Çınar, T. Uluşu, B. Özçelik, N. Karamüftüoğlu, H. Yücel, Antibacterial effect of silver-zeolite containing root-canal filling material, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 90 (2009) 592-595.
112. D.C. Thom, J.E. Davies, J.P. Santerre, S. Friedman, The hemolytic and cytotoxic properties of a zeolite-containing root filling material in vitro, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 95 (2003) 101-108.
113. Y. Li, H. Li, L. Xiao, L. Zhou, J. Shentu, X. Zhang, J. Fan, Hemostatic efficiency and wound healing properties of natural zeolite granules in a lethal rabbit model of complex groin injury, *Materials*, 5 (2012) 258