

Use of mesoporous carriers for nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Zastosowanie mezoporowatych nośników niesteroidowych leków przeciwzapalnych

DOI: 10.15199/62.2024.8.10

A review, with 35 refs., of mesoporous silicas used as carriers for non-steroidal anti-inflammatory drugs such as ibuprofen, indomethacin, naproxen and nimesulide. Silicas significantly improved the bioavailability of the drug as a result of increased dissoln. kinetics due to their well-developed adsorbent surface area.

Keywords: mesoporous silica, drug delivery system, cyclooxygenase inhibitors, pain

Dokonano przeglądu literaturowego zastosowań mezoporowatych krzemionek jako nośników niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak ibuprofen, indometacyna, naproksen i nimesulid. Stosowane nośniki przyczyniły się do poprawy dostępności biologicznej leków na skutek zwiększenia szybkości ich rozpuszczania z powodu dobrze rozwiniętej powierzchni adsorbentu.

Słowa kluczowe: mezoporowata krzemionka, układ dostarczania leków, inhibitory cyklooksygenazy, ból

Ból jest spontanicznym odczuciem, stanowiącym jeden z mechanizmów obronnych organizmu. Przewlekły ból prowadzi jednak do wielu negatywnych zmian, które mogą objawiać się jako zaburzenia koncentracji lub problemy z zapamiętywaniem. W efekcie zachodzących zmian obserwuje się nadmierną pobudliwość oraz nasilenie reakcji bólowych, co ogranicza prawidłowe funkcjonowanie pacjenta¹⁻³.

Jedną z grup leków stosowanych w terapii bólu są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Przedstawiciele tej grupy leków to kwas acetylosalicylowy, kwas mefenamowy, indometacyna, diklofenak, ibuprofen, fenylobutazon, celekoksyb i meloksykam⁴⁻⁷. Ta grupa leków jest powszechnie stosowana w leczeniu bólu, gorączki i chorób zapalnych. Substancje te mogą być podawane różnymi dro-

gami: doustnie, do gałki ocznej, na błonę śluzową nosa, na skórę lub do płuc. Czynniki (mediatorami) biorącymi udział w powstawaniu stanu zapalnego są prostaglandyny. Wszystkie leki z grupy NLPZ są inhibitorami cyklooksygenazy (COX), która jest enzymem odpowiedzialnym za syntezę prostaglandyn. Hamowanie syntezy prostaglandyn skutkuje uzyskaniem efektu przeciwzapalnego i przeciwbólowego. Warto zaznaczyć, że większość substancji aktywnych z grupy NLPZ charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w wodzie, a ich stosowanie ma wiele działań niepożądanych, do których należy m.in. podrażnienie błony śluzowej żołądka⁸⁻¹⁰.

Prace badawcze prowadzone w ostatnich kilku dekadach, zmierzające do opracowania nowych zaawansowanych układów dostarczania leków (*drug delivery system*) odegra-



Dr hab. n. farm. Małgorzata GESZKE-MORITZ (ORCID: 0000-0001-5643-0040) w roku 2008 ukończyła studia farmaceutyczne na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2011 r. uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych, a w 2019 r. stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych na tym samym wydziale. Obecnie jest kierownikiem Zakładu Farmakognozji i Naturalnych Środków Leczniczych na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Specjalność – synteza i właściwości kropek kwantowych, biomedyczne zastosowania nanomateriałów, zastosowania materiałów mezoporowatych w systemach dostarczania substancji leczniczych, adsorpcja związków biologicznie czynnych pochodzenia roślinnego.



Dr hab. n. farm. Michał MORITZ (ORCID: 0000-0003-1784-4325) w roku 2007 ukończył studia biotechnologiczne na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu, a w 2008 r. studia farmaceutyczne na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2011 r. uzyskał stopień doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu, a w 2018 r. stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Obecnie jest kierownikiem Zakładu Chemii Farmaceutycznej na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Specjalność – synteza i właściwości materiałów mezoporowatych, modelowanie procesów adsorpcji, systemy dostarczania

substancji leczniczych, biomedyczne zastosowania nanomateriałów, adsorpcja substancji biologicznie czynnych.

*** Adres do korespondencji:**

Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, pl. Polskiego Czerwonego Krzyża 1, 71-251 Szczecin, tel.: (91) 815-10-12, e-mail: michal.moritz@pum.edu.pl

ły doniosłe znaczenie w terapii wielu chorób. Zapewniają one uwalnianie substancji czynnych w zależności od ich rozpuszczalności, przebiegu procesu dyfuzji i siły oddziaływania leku z nośnikiem. Wykorzystanie takich układów zapobiega przedwczesnemu uwolnieniu leku (w ciele pacjenta) oraz niekiedy umożliwia uwalnianie substancji czynnej pod wpływem określonego czynnika środowiskowego (bodźca chemicznego lub fizycznego), np. zmiany temperatury, ekspozycji na promieniowanie elektromagnetyczne i odczyn środowiska¹¹.

Spośród licznych układów dostarczania leków szczególną uwagę przyciągają te oparte na substancjach mezoporowatych. Materiały mezoporowate wykazują zazwyczaj znaczną pojemność adsorpcyjną wobec niektórych leków, mają zdefiniowaną strukturę porów, dającą się „kontrolować” podczas syntezy morfologię cząstek oraz odznaczają się na ogół stabilnością fizyczną i biokompatybilnością^{12, 13}. Znaczna powierzchnia właściwa materiałów mezoporowatych (czasem rzędu 1000 m²/g) sprawia, że bardzo często są one rozpatrywane jako nośniki do projektowania wielofunkcyjnych układów dostarczania leków. Powierzchnia mezoporowatych substancji (np. krzemionki) może być modyfikowana za pomocą czynników chemicznych, umożliwiających wprowadzenie określonych grup funkcyjnych (kwasowych, zasadowych, hydrofobowych) na powierzchnię nośnika¹². Wprowadzone organiczne grupy funkcyjne mogą przyczynić się do wzmocnienia oddziaływań pomiędzy lekiem a powierzchnią mezoporowatego nośnika i w ten sposób wpływać na przebieg jego uwalniania¹². Substancje mezoporowate, głównie krzemionki, były z powodzeniem stosowane jako nośniki i adsorbenty substancji czynnych zaliczanych do grupy leków przeciwpadaczkowych¹⁴, przeciwbaczych¹⁵, przeciwhistaminowych^{16, 17}, steroidów¹⁸, a także antybiotyków¹⁹, alkaloidów²⁰ oraz sub-

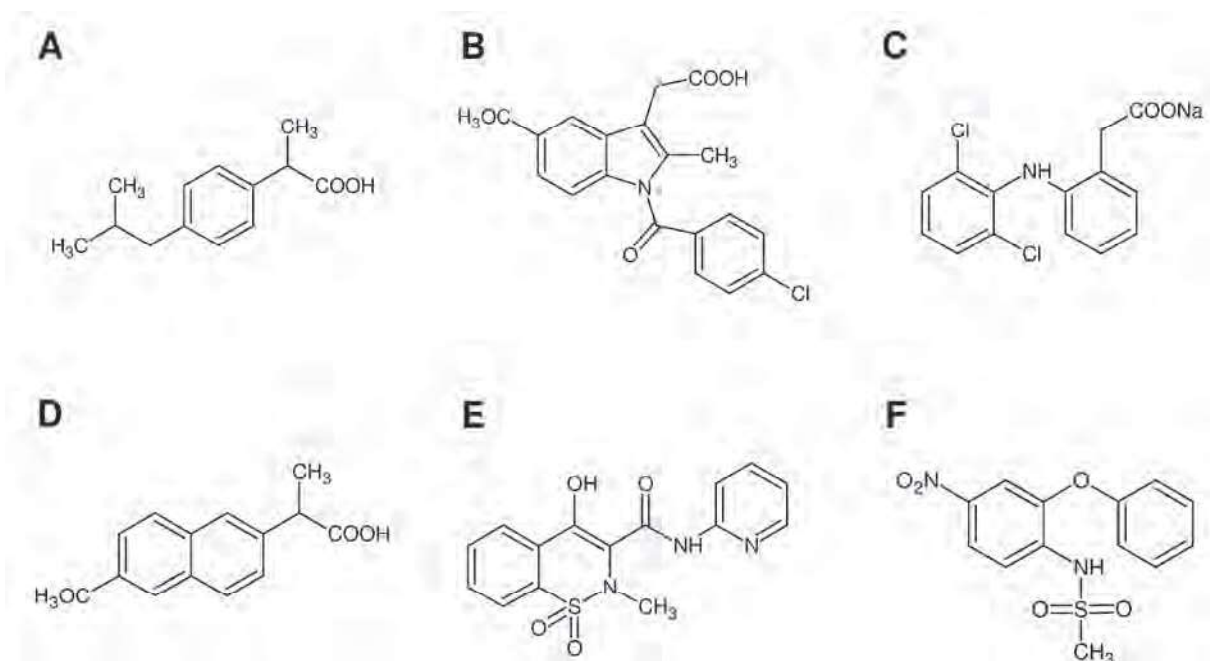
stancji o aktywności przeciwtleniającej²¹. Uwalnianie leku z mezoporowatego nośnika jest wynikiem jego desorpcji z powierzchni porów adsorbentu.

Historycznie pierwszą mezoporowatą substancją zastosowaną w 2001 r. jako nośnik substancji czynnej z grupy NLPZ (ibuprofen, wzór **A**) była krzemionka MCM-41²². Wykazano wówczas, że na skutek cząsteczkowego rozproszenia substancji czynnej, mezoporowata krzemionka zapobiega krystalizacji leku znajdującego się w porach nośnika, co z reguły przyspiesza szybkość jego rozpuszczania^{12, 23}.

Obecnie mezoporowate nośniki stosowane są jako elementy złożonych układów dostarczania leków. Odpowiednia konstrukcja nośnika, jego struktura, morfologia, a także rodzaj stosowanej modyfikacji powierzchni zapewnia kontrolowane i często celowane (do miejsca przeznaczenia) dostarczenie substancji leczniczej, przy jednoczesnym minimalizowaniu działań niepożądanych dla organizmu.

Ponad 70% obecnie stosowanych substancji czynnych należy do klasy II i IV biofarmaceutycznego systemu klasyfikacji BCS (*biopharmaceutical classification system*)^{24, 25}. Substancje klasy II charakteryzują się małą rozpuszczalnością i dużą przenikalnością przez błony biologiczne (nabłonek jelitowy). Z kolei leki należące do klasy IV wykazują zarówno małą rozpuszczalność, jak i małą przenikalność przez błony biologiczne. Leki należące do tych kategorii BCS nie wykazują przeto zadowalającego działania leczniczego ze względu na niedostateczne stężenie leku w miejscu wchłaniania, co istotnie ogranicza ich potencjał terapeutyczny. Opracowanie skutecznych układów dostarczania leków dla substancji czynnych słabo rozpuszczalnych w wodzie stanowi kluczowe wyzwanie dla przemysłu farmaceutycznego.

Yu i współpr.²⁶ inkorporowali indometacynę (wzór **B**) do mezoporowatej krzemionki SBA-16 modyfikowanej



grupami 3-aminopropylowymi i ostatecznie powleczonej polimerem będącym produktem kondensacji żelatyny i aldehydu glutarowego. Podczas przeprowadzonych studiów dotyczących uwalniania leku z tak otrzymanego układu autorzy pracy dowiedli, że uwalnianie indometacyny zależy od odczynu środowiska (uwalnianie zależne od pH) i jest optymalne w środowisku podobnym do panującego w jelicie grubym.

Kierys i współpr.²⁷⁾ opracowali układ przeznaczony dla dostarczania soli sodowej diklofenaku (wzór **C**) oparty na nośniku polimerowym i mezoporowatych krzemionkach SBA-3 oraz SBA-15. Zaobserwowano, że funkcjonalizacja krzemionek grupami 3-aminopropylowymi przyczyniła się do ograniczenia szybkiego uwalniania leku, co mogłoby mieć korzystny wpływ na działanie terapeutyczne. Otrzymany nośnik charakteryzował się kontrolowanym uwalnianiem soli sodowej diklofenaku w środowisku kwasowym. Z kolei Zauška i współpr.²⁸⁾ także przedstawili układ dostarczania soli sodowej diklofenaku oparty na mezoporowatej krzemionce SBA-15. Jednak w tym przypadku krzemionkowy nośnik był modyfikowany za pomocą termowrażliwego polimeru (polietylenoamina). Opracowany układ terapeutyczny poza znaczną pojemnością wobec stosowanego leku odznaczał się również szybszym uwalnianiem substancji czynnej w warunkach silnie kwasowych (pH 2,0) w porównaniu z odczynem środowiska zbliżonym do obojętnego (pH 7,4). Ten sam Autor wraz ze współpr.²⁹⁾ opracował również system dostarczania naproksenu, zarówno w formie soli sodowej, jak i kwasu (wzór **D**), oparty na mezoporowatej krzemionce SBA-15 modyfikowanej różnymi organoalkoksyilanami. Podczas badań wprowadzono na powierzchnię krzemionkowego nośnika grupy 3-aminopropylowe, 3-merkaptopropylowe, trietoksymetylowe, trietoksyfenylowe lub 3-izocyjanopropylowe. Wykazano, że największe powinowactwo do leku wystąpiło w przypadku nośnika zmodyfikowanego grupami fenyłowymi i aminowymi, co autorzy przypisali powstawaniu oddziaływań typu π - π oraz wiązań wodorowych pomiędzy lekiem a modyfikowanym nośnikiem. Podczas przeprowadzonych studiów uwalniania leku dowiedziono, że ze względu na lepszą rozpuszczalność soli sodowej naproksenu w wodzie więcej tej substancji aktywnej uwalniało się z nośnika w porównaniu z kwasową formą leku. Nośniki zmodyfikowane grupami aminowymi i fenyłowymi zapewniały przedłużone uwalnianie leku. Z kolei w przypadku modyfikacji SBA-15 hydrofobowymi grupami $-\text{CH}_3$ szybkość uwalniania leku była największa niezależnie od tego, czy zastosowano formę kwasową, czy sól naproksenu. Podczas przeprowadzonych badań wykazano również większą szybkość uwalniania leku w przypadku eksperymentu prowadzonego w środowisku o odczynie obojętnym (pH 7,4) aniżeli w środowisku silnie kwasowym (pH 2,0)²⁹⁾. Jako nośnik soli sodowej naproksenu zastosowano także krzemionkę MCM-41 modyfikowaną fotowrażliwym ligandem (metylo-(2*E*)-3-(4-trietoksylo-

propoksyfenylo-2-propionian)³⁰⁾. W omawianym układzie dostarczania leku funkcja ligandu polegała na zamykaniu lub otwieraniu mezoporowatych kanałów nośnika MCM-41 (odwrotna reakcja fotodimeryzacji) wobec ekspozycji na promieniowanie nadfioletowe. Opracowany układ terapeutyczny umożliwiał regulowane światłem uwalnianie naproksenu znajdującego się w porach nośnika. Autorzy wykazali jego skuteczność w badaniach *in vivo* na modelu zwierzęcym (szczur)³⁰⁾. Opracowanie układu uwalniania naproksenu było również przedmiotem badań zespołu González i współpr.³¹⁾. Badacze inkorporowali naproksen do kanałów mezoporowatej krzemionki SBA-15 z zastosowaniem techniki impregnacji w środowisku ditlenku węgla w stanie nadkrytycznym. Podczas badań potwierdzono depozycję leku na wewnętrznej powierzchni porów SBA-15. Wykazano również, że naproksen uwalniał się w środowisku buforu fosforanowego (pH 7,4) w sposób ciągły, a szybkość uwalniania leku była mniejsza w porównaniu z czystą substancją leczniczą. Zjawisko to tłumaczono istnieniem oddziaływań pomiędzy lekiem a nośnikiem oraz procesem dyfuzji leku z mezoporowatej matrycy³¹⁾. Identyczną metodę impregnacji (roztwór leku w CO_2 w stanie nadkrytycznym) zastosowali również Gallo i współpr.³²⁾ podczas adsorpcji piroksydamu (wzór **E**) na mezoporowatej krzemionce SBA-15. W celach porównawczych wykorzystano także komercyjną mezoporowatą krzemionkę Grace Syloid® XPD. Zastosowana metoda depozycji leku pozwoliła na zapewnienie amorficzności piroksydamu wewnątrz porów. W odróżnieniu od piroksydamu zaadsorbowanego na powierzchni komercyjnego nośnika, lek zaadsorbowany na krzemionce SBA-15 charakteryzował się homogenicznym rozmieszczeniem i przyczynił się do znikomej blokady porów matrycy³²⁾.

Przedmiotem badań licznych zespołów naukowych są także mezoporowate nanocząstki krzemionkowe. W pracy³³⁾ przedstawiono zastosowanie mezoporowatych nanocząstek krzemionki o geometrycznej chiralnej strukturze jako nośników dla nimesulidu (wzór **F**) i ibuprofenu (wzór **A**). Według autorów zastosowanie tych nanostruktur przyczyniło się do ograniczenia drażniącego działania leków na nabłonek przewodu pokarmowego. Porowata struktura mezoporowatej matrycy zapewniła amorficzność zaadsorbowanych leków i przyczyniła się do ich optymalnego uwalniania, zapewniając jednocześnie większą dostępność biologiczną. Z kolei Zhou i współpr.³⁴⁾ zastosowali mezoporowate nanocząstki krzemionki jako nośnik dla indometacyny (wzór **B**) podawanej drogą doustną. Ten niesteroidowy lek przeciwzapalny wykazuje słabą rozpuszczalność w wodzie i powoduje podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Mezoporowaty nośnik został zmodyfikowany kwasem L- i D-winowym. Wykazano, że porowata krzemionka zawierająca indometacynę zwiększała szybkość rozpuszczania leku, poprawiała jego biodostępność po podaniu doustnym, a także wzmacniała działanie przeciwzapalne w porównaniu z cząstkami krystalicznej indometacyny.

Podobne badania przeprowadzili Yin i współpracownicy³⁵). W przedmiotowym badaniu inkorporowano jednak indometacynę do mezoporowatych nanocząstek modyfikowanych kwasem L- i D-malonowym. W tym przypadku zmodyfikowany nośnik tworzył wiązania wodorowe z cząsteczkami leku i powodował przekształcenie krystalicznej postaci leku w formę amorficzną, zwiększając tym samym (podobnie jak w pracy³⁴) szybkość rozpuszczania indometacyny. W badaniach *in vivo* wykazano, że nanocząstki mezoporowatej krzemionki modyfikowane kwasem L-malonowym charakteryzowały się szybszą absorpcją leku, natomiast te modyfikowane kwasem D-malonowym zapewniały silniejsze działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne.

Podsumowanie

Zastosowanie substancji mezoporowatych jako nośników leków jest wciąż żywo rozwijającym się obszarem badawczym nauk farmaceutycznych. Pomimo upływu prawie ćwierć wieku od pierwszej publikacji ukazującej możliwość zastosowania krzemionki MCM-41 w procesie modyfikacji uwalniania leków trudno rozpuszczalnych, obecny stan wiedzy co do toksyczności mezoporowatych substancji wciąż stanowi barierę do ich powszechnego zastosowania w postaciach leku. Komercyjne zastosowanie mezoporowatych adsorbentów w przemyśle farmaceutycznym jako nośników substancji leczniczych wymagałoby wprowadzenia standaryzacji w zakresie metod ich syntezy oraz modyfikacji w celu otrzymania struktury o ściśle określonych i powtarzalnych właściwościach. Przedstawione prace badawcze reprezentują jedynie zastosowania materiałów mezoporowatych stosowanych eksperymentalnie w skali laboratoryjnej i stanowią interesującą inspirację do dalszego rozwijania tego obszaru badań.

Publikację sfinansowano ze środków MEiN (w 2024 r.) w ramach projektu nr WFB-405/S/2024 realizowanego na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Otrzymano: 15-07-2024

LITERATURA

- [1] P. Honore, S.D. Rogers, M.J. Schwei, I.L. Salak-Johnson, N.M. Luger, M.C. Sabino, D.R. Clohisy, P.W. Mantyh, *Neuroscience* 2000, **98**, 585.
- [2] W. Caumo, A. Deitos, S. Carvahlo, J. Leite, F. Carvahlo, J.A. Dussán-Sarria, M.G.L. Tarrago, A. Souza, I.L.S. Torres, F. Fregni, *Front. Hum. Neurosci.* 2016, **10**, 357.
- [3] S.F. Lerman, Z. Rudich, S. Brill, H. Shalev, G. Shahar, *Psychosom. Med.* 2015, **77**, 333.
- [4] C. Hebbes, D. Lambert, *Anaesth. Intensive Care Med.* 2011, **12**, 69.
- [5] K. Gyires, Z.S. Zádori, N. Shujaa, M. Al-Khrasani, B. Pap, M.M. Mózes, P. Mátyus, *Inflammopharmacology* 2009, **17**, 171.
- [6] O.O. Fadeyi, C.A. Obafemi, C.O. Adewunmi, E.O. Iwalewa, *Afr. J. Biotechnol.* 2004, **3**, 426.
- [7] S. Xu, C.A. Rouzer, L.J. Marnett, *IUBMB Life* 2014, **66**, 803.
- [8] S. Grösch, E. Niederberger, G. Geisslinger, *Expert Opin. Investig. Drugs* 2017, **26**, 51.
- [9] J.M. Zhang, J. An, *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007, **45**, 27.
- [10] C.J. Hawkey, *Lancet* 1999, **353**, 307.
- [11] X. Li, S. Zhang, X. Zhang, Y. Hou, X. Meng, G. Li, F. Xu, L. Teng, Y. Qi, F. Sun, Y. Li, *Int. J. Pharm.* 2021, **607**, 120947.
- [12] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Mater. Sci. Eng. C* 2015, **49**, 114.
- [13] S.K. Rai, G. Shakambari, M. Rajan, R.A. Praphakar, B. Ashokkumar, A. Pugazhendhi, P. Varalakshmi, *Process Biochem.* 2021, **111**, 1.
- [14] E. Pari, M. Sheibani, M.R. Sazegar, S. Mir, A. Moazam, M. Khalilzadeh, M. Motevalian, *Molec. Biol. Rep.* 2024, **51**, 65.
- [15] M.C. Vilho, N.L. Funk, M. Deon, E.V. Benvenuti, S. Buchner, R. Hinrichs, D.A. Pilger, R.C.R. Beck, *Pharmaceutics* 2024, **16**, 325.
- [16] M. Geszke-Moritz, K. Chmiel, M. Moritz, *Przem. Chem.* 2023, **102**, nr 8, 799.
- [17] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Przem. Chem.* 2022, **101**, nr 6, 404.
- [18] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Przem. Chem.* 2023, **102**, nr 8, 803.
- [19] Z. Ye, S. Wang, Y. Xu, J. Zhang, W. Yan, *Molecules* 2022, **27**, 1218.
- [20] M. Geszke-Moritz, A. Stoińska, M. Moritz, *Przem. Chem.* 2023, **102**, nr 7, 722.
- [21] M. Geszke-Moritz, M. Moritz, *Przem. Chem.* 2019, **98**, nr 4, 650.
- [22] M. Vallet-Regí, A. Rámila, R.P. Real, J. Pérez-Pariente, *Chem. Mater.* 2001, **13**, 308.
- [23] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Materials* 2020, **12**, 2913.
- [24] K. Gou, Y. Wang, X. Guo, Y. Wang, Y. Bian, H. Zhao, Y. Guo, Y. Pang, L. Xie, S. Li, H. Li, *Acta Biomater.* 2021, **134**, 576.
- [25] L. Wu, K. Gou, X. Guo, Y. Guo, M. Chen, J. Hou, S. Li, H. Li, *Colloids Surf. B* 2021, **199**, 111501.
- [26] B. Yu, R. Shi, X. Chen, Y. Zhang, J. Hu, S. Khan, *Inorg. Chem. Commun.* 2023, **150**, 110469.
- [27] A. Kierys, R. Zaleski, M. Grochowicz, M. Gorgol, A. Sienkiewicz, *Micropor. Mesopor. Mater.* 2020, **294**, 109881.
- [28] L. Zauska, S. Bova, E. Benova, J. Bednarcik, M. Balaz, V. Zelenak, V. Hornebecq, M. Almasi, *Materials* 2021, **14**, 1880.
- [29] L. Zauška, E. Beňová, M. Urbanová, J. Brus, V. Zelenák, V. Hornebecq, M. Almáši, *J. Funct. Biomater.* 2022, **13**, 275.
- [30] M. Almáši, A.A. Matiašová, M. Šuleková, E. Beňová, J. Ševc, L. Váhovská, M. Lisnichuk, V. Girman, A. Zelenáková, A. Hudák, V. Zelenák, *Sci. Rep.* 2021, **11**, 20191.
- [31] J. González, E. Pérez, M. Pepczynska, L. Calvo, A. Cabañas, *J. CO₂ Utilization* 2023, **73**, 102518.
- [32] M. Gallo, L. Serpella, F. Leone, L. Manna, M. Bancharo, S. Ronchetti, B. Onida, *Molecules* 2021, **26**, 2500.
- [33] W. Xin, L. Wang, J. Lin, Y. Wang, Q. Pan, Y. Han, Z. Bao, S. Zong, Y. Cheng, X. Chen, L. Zhao, H. Li, *Asian J. Pharm. Sci.* 2023, **18**, 100795.
- [34] J. Zhou, F. Zhu, J. Li, Y. Wang, *Mater. Sci. Eng C* 2018, **90**, 314.
- [35] S. Yin, L. Cai, X. Li, K. Lin, X. Shi, H. Zhang, L. Wang, J. Li, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2024, **195**, 106719.