



# مقدمه‌ای بر آینده سامانه‌های دارورسانی

ترجمه: دکتر رضا نیازی

بخش تحقیق و توسعه شرکت داروسازی حکیم

سال ۱۹۵۲ (Spansule®)، تلاش بسیاری معطوف و متمرکز بر آهسته نمودن آزادسازی مولکول‌های دارویی کوچک، از طریق احتباس آن‌ها در فرمولاسیون‌های حاوی پلیمرهای مشتقات سلولزی و پلی کراس لینک پلیمرها (آکریلیک اسید)، پلیمرهای تزریقی زیست تخریب‌پذیر بر پایه پلی لاکتوگلیکولیک اسید، پلی لاکتیک اسید ویا در ایمپلنت‌های تخریب‌ناپذیر بر پایه پلی اتیلن وینیل استات، سیلیکون‌ها، پلی اتیلن‌ها، و سایر پلیمرها شده است. دارورسانی مولکول‌های کوچک دارویی در بازه زمانی چند روزه، چند

فناوری‌های دارورسانی در بهبود برآیند اقدامات حوزه درمان به طرق مختلف، از جمله ارتقای کارایی درمانی، کاهش سمیت، افزایش تحمل و انطباق بیمار و استفاده از مولکول‌های جدید در درمان‌های جدید نقش چشمگیری ایفا نموده و سبب رشد و پیشرفت قابل توجه سیر تکامل درمان، از مولکول‌های کوچک دارویی به نسل‌های جدید درمان شامل پروتئین‌ها، لیپیدها، منوکلونال آنتی‌بادی، نوکلئیک اسید و حتی سلول‌های زنده، همگام با نیازهای موجود شده‌اند. از آغاز پیشرفت‌های فناوری رهش پیوسته دارو در

هفته و حتی ماه از طریق این پلیمرها ممکن شده و به دنبال آن کاهش دفعات مصرف دارو و بهبود پایداری و انطباق بیمار به درمان را موجب شده است. مسلماً طولانی تر کردن اثر سامانه‌های دارورسانی کمک شایانی به درمان و مدیریت جنبه‌های مختلف یک بیماری خواهد داشت. برای مثال تاییدیه اخیر FDA جهت <sup>®</sup>Apretude که شکل قابل تزریق طولانی اثر کابوتگراویر (Cabotegravir) به‌عنوان یک آنتی‌وایرال می‌باشد، پتانسیل‌های قابل توجه دارورسانی طولانی اثر را برای پیشگیری قبل از مواجهه در HIV و سایر بیماری‌های عفونی نشان می‌دهد. همچنین استفاده از سامانه‌های طولانی اثر با هدف دارورسانی مستقیم در موضع، بهبود روند درمان به دلیل تغییر ویژگی‌های فارماکوکینتیک دارو را در محل مورد نظر به دنبال داشته است. <sup>®</sup>Zilretta یک کورتیکو استروئید با فرمولاسیون تزریق داخل مفصلی در قالب میکروسفر برپایه پلی‌لاکتو گلیکولیک اسید می‌باشد که با شکل آزاد آن، طی چند هفته بعد از تزریق مقایسه شده است و افزایش قابل توجه سطح دارو در مفصل زانو و بهبود کارایی درمانی را به دنبال داشته است. همگام با رویکردهای فوق، نانوذرات به‌عنوان یک روش موثر نوظهور، توزیع زیستی بهتر مولکول‌های دارویی کوچک، طولانی‌تر شدن نیمه عمر دارو در گردش سیستمیک و ارتقای هدفمندی بافتی را در پی داشته است. اگر چه تمرکز اغلب نانوذرات

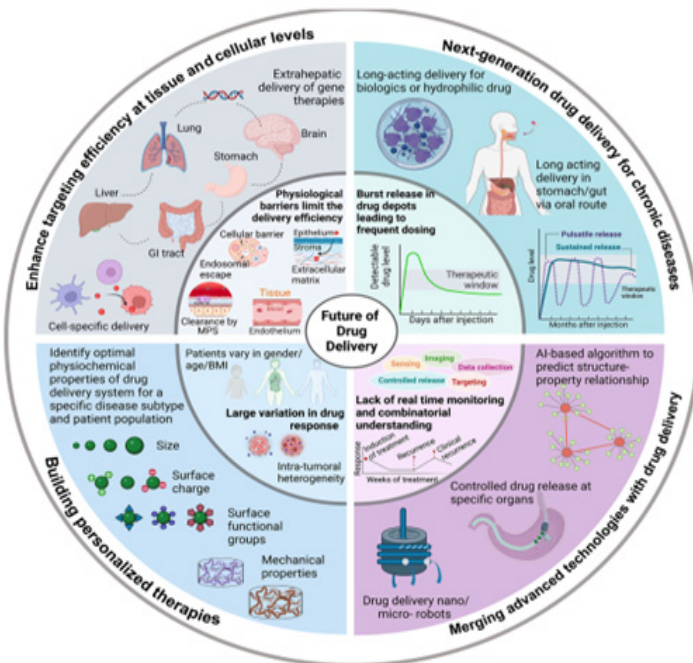
بر دستیابی به دارورسانی هدفمند در تومورها می‌باشد، فرآورده‌های تایید شده مانند <sup>®</sup>Doxil و <sup>®</sup>Abraxane در ابتدا به جای اثر بخشی بهتر بر کاهش عوارض جانبی و طولانی کردن زمان گردش سیستمیک تمرکز داشتند. همگام با سایر پیشرفت‌ها در چند دهه گذشته، تلاش‌های ارزشمندی با هدف دارورسانی ماکرومولکول‌ها و بیولوژیک‌ها صورت گرفته است. پلی‌اتیلن گلیکول کونژگه شده به پروتئین سبب افزایش زمان گردش سیستمیک آن شده و همین موضوع تاکنون توسعه ۲۰ فرمول دارای پروتئین‌های پیگله شده را به دنبال داشته است. سال ۲۰۱۸ در مطالعه دیگری SiRNA به شکل موفقیت‌آمیز با استفاده از نانو ذرات لیپیدی، به کبد دارورسانی گردید (<sup>®</sup>Onpatro) و به دنبال آن فناوری دارورسانی به شکل نانو ذرات در فرمولاسیون اغلب واکسن‌های mRNA، که در پاندمی کووید-۱۹ مطرح بود، مورد استفاده قرار گرفت. تلاش‌های ارزشمند صورت گرفته در هفت دهه گذشته، فناوری‌های دارورسانی بسیار مهمی را به منظور عبور از انواع سدهایی که جهت داروهای جدید در بافت‌ها و سلول‌های هدف آن‌ها مطرح بود، خلق کرده است. به همین دلیل چشم‌انداز و آینده فناوری‌های دارورسانی روشن و امیدوارکننده به نظر می‌رسد و پیش‌بینی می‌شود طبق بررسی‌های به عمل آمده بازار جهانی دارورسانی فرماسیوتیکال با نرخ رشد مرکب سالیانه ۵/۹ درصد تا سال

۳. توسعه فناوری‌های دارورسانی براساس درمان شخصی‌سازی شده<sup>۳</sup>

۴. دارورسانی از طریق فناوری‌های پیش رفته نوظهور شامل: Machine learning، هوش مصنوعی (AI)، فناوری‌های بی سیم و نرم‌افزارهای الکترونیکی پرداخته خواهد شد. مسلماً توفیق در این مسیرها منوط به تلاش متمرکز مجموعه‌ای از دانشمندان و محققان بین رشته‌ای، با حمایت قوی آژانس‌های تامین مالی، سرمایه‌گذاران، گروه‌های کارآزمایی بالینی و سایر ذینفعان کلیدی خواهد بود.

۲۰۲۶ به عدد ۲۲۰۶/۵ میلیارد دلار خواهد رسید. علاوه بر توجه فناوری‌های دارورسانی به انتقال دارو و نگهداری غلظت درمانی آن در محل بیولوژیک مورد هدف، در آینده به موضوعات کلان و مهم دیگری نیز شامل:

۱. هدفمندی بیشتر در سطح بافت و سلول و افزایش دارورسانی مولکول‌های دارویی با عبور از سد‌های مغزی، روده‌ای، پوست، ریه‌ها و واژن
۲. توسعه نسل بعد فناوری‌های دارورسانی طولانی اثر به منظور بهبود شاخص‌های فارماکو کینتیک و دستیابی به رهش ضربانی<sup>۲</sup> برنامه‌ریزی شده در بستر زمان



شکل ۱- آینده دارورسانی و چالش‌ها مرتبط با آن

## ۱: هدفمندی بیشتر در سطح بافت، سلول و افزایش دارورسانی مولکول‌های دارویی با عبور از سد های آناتومیکی و فیزیولوژیکی

همگام با افزایش آگاهی از بیولوژی و پاتوفیزیولوژی بیماری، هدف‌های جدید جهت دارورسانی موثرتر کشف خواهند شد، اما غالباً در مراحل انتهایی توسعه دارو به دلیل ناکارآمدی در هدفمندی، فرمولاسیون مورد نظر با شکست مواجه می‌شود. غلبه بر سد های آناتومیکی و فیزیولوژیکی و دستیابی به دارورسانی هدفمند در سطح بافت و سلول، مستلزم آگاهی و فهم عمیق‌تر از چگونگی تداخلات ترکیبات مورد استفاده در دارورسانی با ماتریکس بیرون سلولی، چگونگی مسیر رسیدن به سلول هدف و آرایش مختلف انواع سلول‌ها در بافت هدف مانند سلول‌های MPS<sup>4</sup> و سد های اندوتلیال، خواهد بود. در بحث دارورسانی از طریق تجویز مستقیم موضعی، اگر چه محدود به اعضا و به‌عنوان یکی از آسان‌ترین مسیرها جهت دارورسانی به بافت آسیب دیده است، همچنان در غلبه بر سد های آناتومیکی و فیزیولوژیکی موجود در بافت مور نظر توفیق کامل حاصل نشده است. برای مثال، مخاط موجود در ریه‌ها و روده‌ها یک سد بزرگ می‌باشد که بر دارورسانی تنفسی و گوارشی تأثیر بسیار زیادی دارد. ماتریکس بیرون سلولی و استروما<sup>۵</sup> در ریز محیط تومور<sup>۶</sup> نفوذ سامانه‌های دارویی و کارایی پیش‌بینی شده ایمونوتراپی را محدود می‌کند. به همین دلیل است که موفقیت

رویکردهای نوآورانه در گرو غلبه بر چنین سد هایی می‌باشد. برای مثال، دارورسانی ربایکیک از طریق کپسول‌های خوراکی<sup>۷</sup> که اخیراً توسعه یافته با پاک‌سازی لایه مخاطی روده، بهبود تماس، اختلاط و قرارگیری دارو در موضع سبب افزایش سطح جذب آن شده است، اما هدفمندی سیستمیک با استفاده از نانوذره به دلیل حذف آن توسط سیستم رتیکولواندوتلیال و تجمع آن در کبد همچنان چالش برانگیز می‌باشد. در رویکردی دیگر، بحث کونژگه شدن لیگاندهای هدفمند به مولکول‌های کوچک به دلیل دستیابی به هدفمندی سیستمیک، اگر چه اثبات شده و نتیجه آن را در کارکرد بالینی موفق کونژگه شدن آنتی‌بادی-دارو مانند تراستوزومب مشاهده می‌کنیم، این الگو در نانوذرات به دلیل حذف آن‌ها از طریق پروتئین کرونا<sup>۸</sup> غیر موثر بوده است، که این موضوع می‌تواند مانع بزرگی در دستیابی به Gene delivery موثر در بافت‌های خارج کبدی باشد. کونژگه شدن مشتقات آب‌گریز شامل کلسترول، آلفا-توکوفرول، DNA/RNA Hetero duplex Oligonucleotide نشان داده است، نفوذ از طریق سد خونی مغزی پس از تزریق زیر جلدی و داخل وریدی در مایس و رت را ارتقاء خواهد داد. کپسول‌های خوراکی حاوی میلی اینجکتورهای دوزبندی شده توانسته‌اند نوکلئیک اسید را به بافت معده در خوک برسانند. با این حال، تلاش‌های بیشتری به‌منظور توسعه رویکردهای نوین دارورسانی

است، چالش محسوب می‌شود. اگر چه فرمولاسیون‌های تزریقی زیست تخریب‌پذیر ایده‌آل هستند، در اغلب اوقات چالش رهش ناگهانی دارو را به همراه خود دارند. این موضوع برای داروهای با پنجره درمانی باریک به دلیل آزادسازی دارو از فرمولاسیون در زمان کوتاه‌تر یک مشکل جدی محسوب می‌شود. به همین علت تحقیقات آتی باید بر توسعه فرمولاسیون‌های تزریقی طولانی اثر جدید مناسب داروهای هیدروفیل و بیولوژیک، که آزادسازی ناگهانی دارو را کاهش می‌دهند، متمرکز باشد. دارورسانی طولانی اثر از راه خوراکی نیز پیشرفت‌هایی را آغاز نموده است. کپسول‌های یک بار در هفته خوراکی، قرص ستاره‌ای<sup>۴</sup> ممانتین و فرم آهسته رهش ریسپریدون از نمونه‌های موفق دارورسانی طولانی اثر از راه خوراکی هستند. نسل بعدی سامانه‌های دارورسانی طولانی اثر قابلیت کنترل دقیق‌تر کینیتیک رهش را نسبت به رهش پیوسته با سرعت ثابت خواهد داشت. این سامانه‌ها مزایای منحصر به فردی برای بیماری‌های مانند آسم، دیابت، هیپرکلسترومی، که الگوی قابل پیش‌بینی دارند، خواهد داشت و با زمان‌بندی دارورسانی می‌تواند سبب دستیابی به برون‌ده درمانی بهتر شود. فناوری‌های موجود در بازار مانند Pulsin cap، Diffucaps، CODAS، OROS و Pulsystem دارای رهش ضربانی هستند، اما محدود به مولکول‌های دارویی کوچک می‌باشند. در کارهای تحقیقاتی اخیر

برای Gene delivery هدفمند به بافت‌های خارج کبدی شامل: مغز، روده، ریه‌ها و واژن لازم می‌باشد. به همین دلیل توجه سامانه دارورسانی در آینده باید بر توزیع در سطح سلولی بافت هدف که یکی از نتایج مهم آن کارایی چشمگیر ژن درمانی خواهد بود، متمرکز باشد.

## ۲: نسل بعدی دارورسانی بیماری‌های مزمن

پایندی ضعیف بیمار به دارودرمانی چالش دیرینه‌ای است که امروزه به‌عنوان یک بحران در حوزه سلامت عمومی سبب مرگومیر قریب به ۱۲۵۰۰۰ مورد در سال و تحمیل هزینه سالانه بالغ بر ۱۰۰ میلیارد دلار می‌شود. فرمولاسیون‌های دارورسانی طولانی اثر که رهش پیوسته دارو را ممکن می‌سازند، جهت بیماری‌های مزمن که درمان آن‌ها گاهی اوقات سال‌ها به طول می‌انجامد و یا بیمارانی که دسترسی محدود به خدمات مراقبتی درمانی دارند، حیاتی تلقی می‌گردد. در حال حاضر، FDA جهت ۶۳ فرآورده دارویی طولانی اثر بازار تاییدیه صادر کرده که ۲۲ مورد آن بر پایه فرمولاسیون‌های زیست تخریب‌پذیر می‌باشند. ایمپلنت‌های تخریب‌ناپذیر اگرچه رهش کنترل شده دارو را در مدت‌زمان طولانی‌تری نسبت به ایمپلنت‌های فرم تزریقی زیست تخریب‌پذیر فراهم می‌آورند، که جهت خروج ایمپلنت نیاز به جراحی می‌باشد و در مواقعی که دسترسی به خدمات مراقبتی، بهداشتی و درمانی پایین

خواهد بود. توسعه سامانه‌های دارورسانی آینده با این محوریت باید به متغیرهای بیمار-بیمار هم از جمله شاخص‌های مهم سن بیمار (کودک، بزرگسال و یا سالمند)، نیازمندی به فرمولاسیون‌های با رهش پیوسته و یا رهش ضربانی دارو، شیوه زندگی بیمار، تفاوت‌های موجود در سدهای بیولوژیک بین بیماران مختلف، توجه داشته باشد. اخیراً از فناوری‌های *Machin learning* و پروتئوگرافی<sup>۱۱</sup> به منظور تشریح چگونگی برهمکنش نانوذرات مهندسی شده با ترکیب پروتئین کرونا استفاده شده، که به شناسایی انواع پروتئین‌ها در بیماران کمک نموده است. سامانه‌های دارورسانی در آینده نیاز دارند با ارزیابی کامل، درک بهتری از ویژگی‌های فیزیکیوشیمیایی موثر در عبور از سدهای آناتومیک و فیزیولوژیک در ساب تیپ‌های یک بیماری خاص و جمعیت بیماران، برای توسعه برنامه دارورسانی شخصی‌سازی شده داشته باشند. برای مثال، فیزیولوژی عروقی بین بیماران متفاوت می‌باشد که بر توزیع و دارورسانی سیستمیک نانوذرات تجویز شده اثرات بسیار زیادی خواهد گذاشت. تزریق مستقیم در مفصل‌های زانو می‌تواند در سامانه‌های دارورسانی داخل مفصلی اثرگذار باشد، اما بسته به این که بیمار در کدام مرحله از بیماری پوکی استخوان باشد، اثرگذاری به دلیل سطح فعالیت فیزیکی بیمار متفاوت خواهد بود. بنابراین، توجه به موضوعاتی همچون ناهمگونی در شاخص‌های طراحی سامانه‌های دارورسانی ضروری می‌باشد.

از میکروپارتیکل‌هایی که می‌توانند دوزهای چندگانه یک واکسن را در یک بازه زمانی طولانی و پیوسته از طریق یک تزریق فراهم آورند، استفاده شده است. چنین رویکردهایی در اغلب واکسن‌های با تزریق چندگانه مانند سرخک، کووید-۱۹ و مسلما در مواردی که دسترسی منظم به مراقبت‌های درمانی وجود ندارد، مفید و حائز اهمیت خواهند بود. تصور می‌شود که در آینده سامانه‌های دارورسانی با رهش ضربانی که می‌توانند آزادسازی طولانی مدت را با ریتم بیماری‌های مزمن مختلف تطبیق دهند، توسعه خواهند یافت.

### ۳: طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده (Personalized therapy)

رژیم‌های درمانی یک بیماری جهت بیماران مختلف پاسخ و کارایی یکسانی ندارند. ناهمگونی بیماری در بین بیماران مختلف که با شرایط مختلف فیزیولوژیک در بیمار ترکیب شده، نیاز هرچه بیشتر به درمان‌های شخصی‌سازی شده را روشن می‌نماید. برای مثال، پاسخ بیولوژیک تمامی بیماران التهابات آسمی تیپ ۲ و بیماری التهابی گوارشی (BOWI) به درمان یکسان نخواهد بود. در مطالعات دیگری مشخص شده، ناهمگونی<sup>۱۲</sup> تومور بین بیماران مختلف سبب درمان غیرمؤثر در زیر مجموعه‌ای از جمعیت بیماران می‌شوند. بنابراین، توجه درمان‌های آتی معطوف به توسعه و ایجاد برنامه درمان شخصی‌سازی شده براساس نیاز فردی بیمار

دارو و یک ریزپردازنده جهت کنترل پمپ و سنسورهای pH و دما می‌باشد. در مطالعه دیگری قرص رباتیک حاوی اتواینجکتورهای مایع سبب ارتقای فراهم‌زیستی لیپیدها و پروتئین‌ها تا ۸۰ درصد از مسیر خوراکی شده‌اند. توسعه فناوری Chip-to-cloud همراه با میکروچیپ‌های ایمن مقرون به صرفه از نظر انرژی در دسترهای دارورسانی طولانی اثر سبب دسترسی یکنواخت و پیوسته اطلاعات مورد نیاز پزشک و بیمار، به‌منظور پایش الگوی رهش دارو و تنظیم آن خواهند شد. به‌عنوان مثال، برنامه‌ریزی براساس کامپیوتر و به شکل بی‌سیم به منظور تایید عملکرد صحیح دارورسانی میکروچیپ‌ها، برای مقادیر بسیار کم (میکروگرم) یک داروی ضدپوکی استخوان که یک بار در روز مصرف می‌شود تا ۳ هفته قابل انجام است. انتظار می‌رود در آینده استفاده از تجهیزات موبایل و apps به منظور به دست آوردن داده‌ها، بتواند کمک شایانی به شناسایی روندهای مهم و حیاتی از جمله میزان پایبندی بیمار به رژیم‌های درمانی داشته باشد که سبب افزایش بهره‌وری اقدامات درمانی خواهد شد. اگر چه ترکیب این فناوری‌های پیشرفته با دارورسانی مفید و جالب توجه می‌باشد، پیشرفت و استفاده از آن در حوزه بالین منوط به فهم و درک عمیق‌تر فرآیندهای بیولوژیک از جمله: تداخلات ربات‌ها با اعضا و سلول‌ها و مکانیسم حرکتی آن‌ها و الگوریتم‌ها مورد نیاز جهت کنترل متغیرهای محیطی می‌باشد.

## ۴: فناوری‌های پیش‌رفته و نوظهور در دارورسانی:

همان‌طور که هوش مصنوعی و Machine learning<sup>12</sup> در تحقیقات زیست پزشکی تأثیر شگرفی نهاده است، می‌تواند در توسعه دارورسانی مستحکم پتانسیل‌های جدیدی را ارائه نماید. هوش مصنوعی می‌تواند یک ابزار قوی در ایجاد رابطه بین ساختار- عملکرد، شاخص‌های فرمولاسیونی و کینتیک آزادسازی دارو باشد و در دستیابی به عملکرد بهینه سامانه دارورسانی کمک‌کننده باشد. برای مثال، مدل‌های کامپیوتری آبشاری (Cascade) به منظور پیش‌بینی انتشار دارو از فرمولاسیون‌های مختلف مخاط چسب می‌تواند کاربرد داشته باشد. علیرغم پتانسیل بالای انتقال و استفاده در دارورسانی، هوش مصنوعی هنوز مسیری طولانی جهت کاربرد در دنیای واقعی دارد. تلاش‌های صورت گرفته در آینده به منظور بهبود تفسیرپذیری و فراهم نمودن رهنمون جهت مدل‌های انتخاب Machine learning و بهبود کیفیت داده‌های جمع‌آوری شده، با هدف فهم کامل پتانسیل هوش مصنوعی در دارورسانی حیاتی خواهد بود. رویکرد مفید و جالب توجه دیگر این عرصه ترکیب دارورسانی با نرم‌افزارهای الکترونیک، سنسورها، چیپ‌ها، منابع تغذیه داخلی و خارجی، میکرو و نانوبات‌ها می‌باشد. برای مثال Intelli cap (AAPS) یک دستگاه انتقال خوراکی بی‌سیم است که شامل یک موتور با قابلیت آزادسازی

## نتیجه‌گیری

و مقرون به‌صرفه بودن آن نیز تأثیر خواهند داشت. در حال حاضر، اغلب درمان‌های نوین علیرغم خاصیت درمانی مناسب، تنها جهت افرادی که توانایی مالی استفاده از آن‌ها را داشته باشند، کارکرد دارند. کاهش هزینه مراقبت سلامت برای درمان‌های جدید فارماسیوتیکال، به جای انتظار چند ساله جهت تولید فرم‌های ژنریک آن، تأثیر شگرفی بر دسترسی عموم جامعه مخصوصاً افرادی که دسترسی آسان به اقدامات مراقبتی و درمانی ندارند، خواهد داشت. سیر نوآوری‌ها، بسترها و تلاش‌های مرکب در حوزه فناوری‌های دارورسانی با هزینه ساخت بسیار کمتر، حرکتی مطلوب در جهت ایجاد عدالت و دسترسی یکسان به خدمات مراقبتی و درمانی می‌باشند، که در حال حاضر به‌عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های مطرح شده در این حوزه است.

عرصه دارورسانی، آینده جالب توجه و روشنی خواهد داشت و همگام با روند تغییر رویکردهای درمانی جاری از مولکول‌های کوچک به ماکرو مولکول‌ها و بیولوژیک، سامانه‌های دارورسانی به رشد خود ادامه خواهند داد. پیشرفت‌های مذکور در حوزه فناوری سبب ارتقای پایداری ترکیبات بیولوژیک و رهش پیوسته آن‌ها در بستر زمان و بهبود کارایی دارورسانی با عبور از سدهای پیچیده بیولوژیک را به دنبال خواهد داشت. در آینده سامانه‌های دارورسانی با افزایش کارایی و هدفمندی، قابلیت برنامه‌ریزی و پاسخ به علایم بیولوژیک را خواهند داشت و به‌صورت یکپارچه سبب ساده‌سازی تفاسیر بالینی مورد نیاز پزشک و سایر ذینفعان خواهند شد. فناوری‌های حوزه مراقبت و درمان علاوه بر افزایش دقت و کارایی درمان، بر استفاده آسان

## زیرنویس

1. Compound Annual Growth Rate
2. Pulsatile release
3. Personalized therapy
4. Mononuclear Phagocyte System

۵. استرومای یک کارسینوما، بافت همبند زیر تیغه پایه است. که شامل فیبروبلاست‌ها، ECM، سلول‌های ایمنی و سایر سلول‌ها و مولکول‌ها است..



۶. Tumor microenvironment محیط اطراف تومور می‌باشد که شامل رگ‌های خونی اطراف آن، سلول‌های ایمنی، فیبروبلاست‌ها، و ماتریکس خارج سلول (ECM) است.
7. Robocap
۸. هنگامی که نانوذرات با پروتئین‌ها در محیط‌های بیولوژیکی برهم‌کنش می‌کند، توسط لایه‌ای غنی از پروتئین که در اطراف نانوذرات تشکیل گردیده و "protein corona" نامیده می‌شود، احاطه خواهند شد.
9. Stellate pill
10. Heterogeneity
۱۱. شناسایی سیستماتیک و کمی‌سازی کامل پروتئین‌های (پروتئوم) یک سیستم بیولوژیکی می‌باشد.
12. Artificial intelligence

---

---

## منبع

Gao J. Karp JM. Langer R. Joshi N. The Future of Drug Delivery, Chem Mater 2023; 35(2): 359–363.