

Siklodekstrin asosidagi dori vositalar

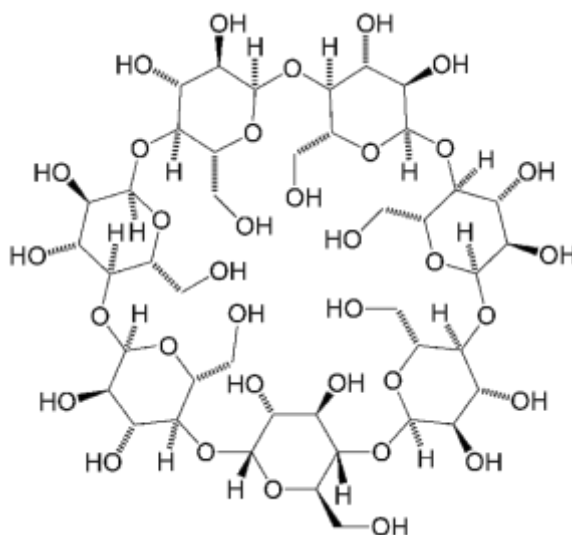
Zuxriddinov Biloliddin

O‘zbekiston, Tashkent, “Central Asian University”, “Medical school” fakulteti, 1-kurs

Annotatsiya. Siklodekstrin molekulalari (CDlar) bugungi kunda farmakologiyada foydali yordamchi moddalar hisoblanadi. CDlarga bo‘lgan asosiy qiziqish ularning gidrofob molekulalar bilan o‘zaro ta’sirlashish qobiliyati va suvda eruvchanlikni oshirishi tufayli yuzaga kelgan. Yuqori eruvchanlik kovalent bo‘lmagan bog‘lanishlar orqali kompleks hosil bo‘lishi, shuningdek agregatlar shakllanishi natijasidir. Ushbu sharh CDlarning shakli va tuzilishi haqida umumiy ma’lumot berishni maqsad qiladi, mezbon (CDlar va ularning hosilalari) hamda mehmon (dori vositalari) molekulalarining kompleks hosil bo‘lishiga ta’siri muhokama qilinadi va keyingi qism CD asosidagi dori vositalarining farmakologiyadagi qo‘llanilishini qamrab oladi. Ushbu sharh natijasida muallif CDlar yaqin kelajakda muhim kasalliklarni davolash uchun murakkab molekulalarni yetkazib berish maqsadida modifikatsiya qilinadi, deb hisoblaydi.

Kalit so‘zlar. siklodekstrin, gidrofob molekulalar, eruvchanlik, agregatlar

1. Kirish. Bugungi kunda “dori” yoki “medikament” atamalari har bir kishi uchun juda tanish. Dori — bu organizmni buzilishlardan himoya qilish, shifo jarayonini tezlashtirish yoki mumkin bo‘lgan asoratlarni oldini olish maqsadida iste’mol qilinadigan har qanday kimyoviy modda hisoblanadi. Biroq, dori suvda erimasa va o‘z manziliga yetib bora olmasa, bu muammo tug‘diradi. Ushbu sharh “Siklodekstrin” deb nomlangan molekulalar turini qamrab oladi, ular bu muammoning yechimi sifatida kashf etilgan. Ular shakar asosidagi, savat shaklidagi siklik molekulalar bo‘lib (1-rasm) [1]. Gidrofob molekulalar (ya’ni dorilar) suvli muhitda CD molekulalarining bo‘shlig‘iga o‘z-o‘zidan kiradi, chunki ular suv molekulalari bilan o‘zaro ta’sirlashmaydi. CDning gidrofilik qismlari suv bilan o‘zaro ta’sir qiladi, bu esa gidrofob molekulalarning suvda erishiga va o‘z manziliga oson yetib borishiga imkon beradi.



1-rasm. CDning umumiy tuzilishi [2]

CDlar birinchi marta 1891 yilda M.A. Villiers tomonidan tavsiflangan. U kraxmaldan bakterial hazm natijasida yangi bir modda aniqlagan va uni “Cellulosine” deb atagan. Keyinchalik u α CD va β CDni ajratib olgan. Soʻngra, 1903–1911 yillarda F. Schardinger tadqiqotlar oʻtkazib, ikkita dekstrin turini, α va β ni tavsiflagan, natijada CDlar uzoq vaqt davomida “Schardinger shakar”lari deb atalgan. Sekin-asta ular oziq-ovqat sanoati, kosmetologiya, farmatsiya va boshqa sohalarga yetib borgan. 1953 yilgacha esa nemis olimi birinchi CD bilan bogʻliq tadqiqotni patentlagan. Ushbu tadqiqot α CD, β CD va γ CDni tavsiflash, shuningdek mezbon-mehmon kompleksini hosil qilish uchun kimyoviy xususiyatlarni oʻz ichiga olgan. Hozirgi kunga kelib, 35 dan ortiq CD turlari tavsiflangan.

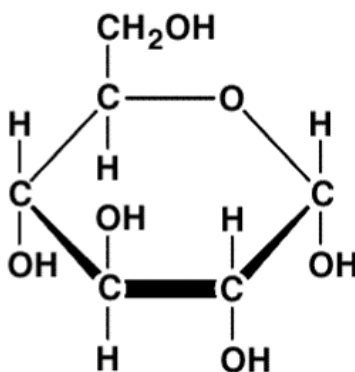
2. Shakli va eruvchanlikka taʼsiri

2.1. Shakli

CD molekulalarining subyunitlari boʻlgan sakkaridlarning tuzilishi CDlarning tuzilishini tushunishga yordam beradi. Sakkaridlar odatda “stul” konformatsiyasida mavjud boʻladi, bu Z shaklidagi struktura hisoblanadi (2-rasm). Ushbu xususiyat silindr shakli oʻrniga “trunked” shakl hosil boʻlishiga olib keladi. CD molekulalarida glykozid bogʻlari molekulani barqarorlashtirish uchun ekvatorial tekislikda joylashgan; shuning uchun C6 tor ochilish tomoniga, C2 va C3 esa keng ochilish tomoniga yoʻnaltirilgan. Ushbu gidroksil guruhlar taqsimoti erituvchi bilan vodorod bogʻlanishlarini hosil qilishga xizmat qilib, CDlarning tashqi qismini gidrofilik qiladi [3].

Boshqa tomondan, CDlarning ichki qismida koʻproq no-pol guruhlar mavjud (glykozid bogʻi, alifatik guruhlar va boshqalar). Shu sababli, ichki qism gidrofob boʻlib, kichik organik molekulalar uchun qulaydir.

Oldin aytilganidek, CDlar koʻp turga ega va ular orasida baʼzi parametrlar farq qiladi. Birinchisi, “n” — CD va eng kichik CD ($n=0$), yaʼni 6 subyunitga ega CD oʻrtasidagi subyunitlar farqi (2-rasm). Masalan, $n=2$ boʻlgan CD 8 subyunitga ega ($2+6$). Keyingi parametrlar: “ID” — CDning ichki diametri; “OD” — CDning tashqi diametri; “H” — CDning balandligi. Masalan, α CD uchun ID = 5.7 Å; OD = 13.7 Å; H = 7.8 Å [4].



2-rasm. Glyukozaaning Haworth proyeksiyasi [8].

2.2. Eruvchanlik.

Oldin aytilganidek, CDlar gidroksil guruhlari orqali atrof-muhit bilan o‘zaro ta’sir qiladi va vodorod bog‘lanishlarini hosil qiladi. Shu sababli, eruvchanlik donor va akseptor guruhlar soniga bog‘liq. Masalan, α CD ($n=0$)ning maksimal eruvchanligi xona haroratida 12.8 mg/100 mL bo‘lsa, γ CD ($n=2$) ning maksimal eruvchanligi 25.6 mg/100 mL ga teng. Bundan tashqari, maksimal eruvchanlik CDlarning qattiqligiga ham bog‘liq. Xususan, C2 va C3dagi gidroksil guruhlari bir-birlari bilan (intramolekulyar) vodorod bog‘lanishlarini hosil qilishi mumkin, shu sababli atrofda molekulalar bilan (intermolekulyar) bog‘lanish cheklanadi. Masalan, β CD ($n=1$)ning maksimal eruvchanligi 1.8 mg/100 mL bo‘lib, bu uning tuzilishining qattiqligi bilan izohlanadi [5]. Nihoyat, eruvchanlik haroratga bog‘liq bo‘lib, to‘g‘ridan-to‘g‘ri proporsionaldir (1-jadval) [6].

1-jadval. CDlarning suvdagi eruvchanligi (g/100 mL) va haroratga bog‘liqligi [6].

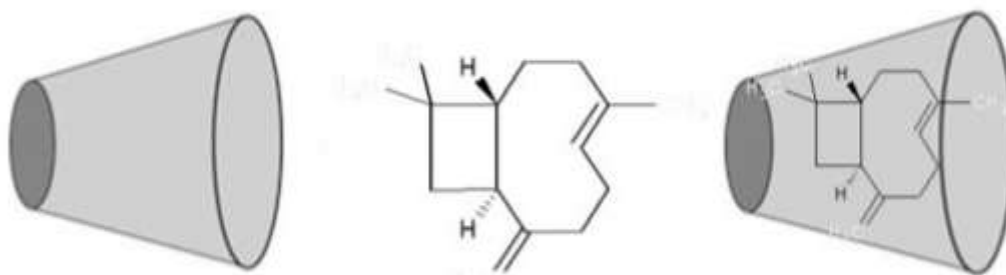
Temperatura	α CD	β CD	γ CD
25 °C	12.8	1.8	25.6
45 °C	29.0	4.5	58.5
60 °C	66.2.	9.1	129.2

Amalda, bu vodorod bog‘lanishi yetarli bo‘lmaganligi sababli, CDlarning maksimal eruvchanligi sanoatda nisbatan past bo‘lgan. Keyinchalik, eruvchanlikni oshirish uchun gidroksil guruhlari modifikatsiya qilingan. Masalan, agar β CDdagi gidroksil guruhi gidroksipropil bilan almashtirilsa (HP- β CD — alveolyar ekinozkozni davolashda ishlatiladi), eruvchanlik 65 barobar oshadi.

3.1. 3. Komplekslash va farmakologiyada qo‘llanilishi

3.2. 3.1. Komplekslash

CD (mezbon) va dori (mehmon) o‘rtasida ko‘plab kompleks turlari mavjud bo‘lib, ular mezbon-mehmon molekulalarining nisbati bilan farqlanadi. Nisbati mezbonning parametrlari, mehmonning hajmi, kinetik va termodinamik parametrlar va boshqa omillarga bog‘liq. Standart holatda bu nisbati 1:1 ga teng (3-rasm).



3-rasm. Mezbon va mehmon o‘rtasida standart kompleks hosil bo‘lishi [7]

3.1.1. CDlarning o‘z-o‘zini guruhlashishi

CDlarning tashkil etilishiga qarab, ikki turdagi kompleks hosil bo‘lishi mavjud. Birinchisi, Kletka shaklidagi (“Cage-like”) naqshlar — mehmon molekulalari bilan ajratilgan kompleks bo‘lib, “Herring bone” va “Brick-wall” strukturalarini o‘z ichiga oladi. Ikkinchisi, Kanal shaklidagi (“Channel-like”) naqshlar — uzaytirilgan trubalar yoki qatlamlangan kanallar bo‘lib, “Head to Head” va “Head to Tail” strukturalarini o‘z ichiga oladi [9].

Ushbu hodisalar, ya'ni agregatsiya, muhim ahamiyatga ega. Agregatsiya faqat ma'lum kontsentratsiyada kuzatiladi, bu tabiiy CDlar uchun 3–12 mM qabul qilingan. Dori molekulalari esa ikki guruhga bo'linadi. Birinchi guruh molekulalar agregatsiya yuzaga kelganda komplekslashishni kuchaytiradi (masalan, karotenoidlar [10]), ikkinchi guruh molekulalar esa agregatsiya yuzaga kelganda kompleks hosil bo'lish kuchini kamaytiradi (masalan, glipizid [11]). Umuman olganda, gipotezalar ma'lum guruh molekulalar uchun tendensiyaning oldindan bashorat qilishi mumkin. Biroq, har bir holat alohida o'rganilishi lozim, chunki ba'zi holatlar ushbu gipotezaga istisno bo'lishi mumkin [9].

3.1.2. Mehmon molekulalar CDlar bilan qanday bog'lanadi va ular orasidagi o'zaro ta'sir nima bilan boshqariladi.

Oldin muhokama qilingan kattalik va shakl tashqari, komplekslashishga bir nechta omillar ta'sir qiladi. Masalan, zaryad, molekulyar o'zaro ta'sirlar (vodorod bog'lanishi, van der Waals kuchlari, dipol-dipol o'zaro ta'sirlar) va boshqalar.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, tabiiy CDlarning ichki bo'shlig'ining polarizatsiyasi n-oktanol polarizatsiyasiga o'xshash [12]. Shu sababli, tabiiy CDlar van der Waals o'zaro ta'siriga ega neytral molekulalar bilan bog'langanda eng kuchli kompleks hosil bo'ladi. Boshqa tomondan, zaryadli molekulalar barqarorlikni oshirish uchun yo'nalishini va pozitsiyasini o'zgartiradi, zaryadni ichki bo'shliq bo'ylab taqsimlaydi. Masalan, musbat zaryadli molekulalar (adamantan hosilalari) CDlar bilan bog'langanda, ularning ion guruhi keng ochilish tomoniga chiqadi. Salbiy zaryadli molekulalar (adamantan hosilalari) esa ma'lum yo'nalishga ega emas; ular ion zaryadini keng va tor ochilish tomonlariga chiqib ko'rsatadi [13].

Bundan tashqari, kompleksdagi bog'lanish kuchi va birikmadagi zaryad tendensiyasi kompleksdan kompleksga butunlay farq qiladi. Masalan, imatinib (tirozinkinaza ingibitori) RAMEB (tasodifiy metillangan β CD) bilan +3 sharoitida eng zaif kompleksni hosil qilgan. Biroq, β CD bilan bog'langanda, imatinib +3 sharoitida eng kuchli kompleksni hosil qilgan [14]. Anion birikmalari uchun ham tendensiya oldindan bashorat qilinmaydi. Masalan, p-nitrofenol va p-nitrofenolatni solishtirganda, komplekslashish konstantasi mos ravishda $130 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ va $410 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ ga teng [15]. Anion birikmalarda komplekslashish neytral birikmalarga nisbatan deyarli 3 barobar kuchliroq bo'ladi, chunki anion birikma CDning ichki bo'shlig'iga o'zining manfiy zaryadini beradi, neytral molekula esa kamroq zaryad beradi.

Van der Waals kuchlariga keladigan bo'lsak, ba'zi hollarda ular komplekslashishda asosiy rol o'ynaydi. Masalan, fosfolipidlar — bosh (asillangan fosfor kislotasi) va dum (yog' kislotalarining asil guruhi)dan iborat biomolekulalar — α CDning asil guruhi bilan yoki fosfor guruhi bilan hosil qilgan kompleksining qaysi biri barqarorroq ekanligi o'rganilgan. Natija shuni ko'rsatadiki, α CDning asil guruhi bilan hosil qilgan kompleksining barqarorligi (kamroq energiyali) yuqori bo'lgan. Xulosa qilib aytganda, ushbu turdagi komplekslashishda van der Waals kuchlari asosiy rolga ega, chunki ichki bo'shliq va asil guruhi orasidagi yagona kuch van der Waals kuchidir [16].

Keyingi turdagi bog'lanish — vodorod bog'lanishi. Umuman olganda, ichki bo'shliqning qattiqligi sababli vodorod bog'lanishi komplekslashishda kichik omil hisoblanadi. Oldin aytilganidek, struktura intramolekulyar bog'lanish o'rniga intermolekulyar vodorod

bog‘lanishi hosil qilganda qattiqlashadi. Xulosa qilib aytganda, vodorod bog‘lanishini van der Waals kuchlari bilan solishtirganda, uni hisobga olish shart emas.

3.1.3. Muvozanat konstantasi (*Equilibrium constant*).

Kompleks hosil bo‘lish reaksiyasi quyidagi formula bilan ifodalanadi va muvozanat konstantasiga (*equilibrium constant*) muvofiq tavsiflanadi:



(Formation constant)

Asosan, muvozanat konstantasini aniqlash uchun ishlatiladigan usullar ma‘lum kimyoviy moddalarning titrlanishi va kontsentratsiya bog‘liqliklarini tahlil qilishga asoslanadi. Muvozanat konstantasi ba‘zi komplekslarning reaktivligini nazariy hisoblashlarda ishlatiladi. Tendensiya shundan iboratki, muvozanat konstantasi qanchalik katta bo‘lsa, komplekslashish shunchalik kuchli bo‘ladi va dori vositasining eruvchanligi oshadi. Biroq, agar komplekslashish juda kuchli bo‘lsa, dori kompleksdan chiqmaydi va dori samaradorligi pasayadi.

3.1.4. Dori vositasining kompleksdan organizmga chiqarilishi

Umuman olganda, dori CDdan to‘qimalarga asosan suyultirish natijasida chiqariladi. Bundan tashqari, dori-protein kompleksi hosil bo‘lishi va raqobatbardosh bog‘lanish dori chiqarilish tezligini oshiradi. Inson va hayvonlar ustida olib borilgan bir nechta tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, ko‘pchilik hollarda komplekslashish muvozanat konstantasi (K_a) dori chiqarilish tezligiga ta‘sir qilmaydi. Biroq, ma‘lum bir tadqiqot K_a ning dori chiqarilish tezligiga ta‘sir ko‘rsatishi uchun 10^5 M^{-1} dan katta bo‘lishi kerakligini ko‘rsatgan. Aksariyat CDlarning K_a qiymati 10 M^{-1} dan 2000 M^{-1} gacha bo‘lsa, noyob istisno — Sugammadex — γ CD hosilasi bo‘lib, u rokuronium bilan bog‘lanish uchun maxsus ishlab chiqilgan, sugammadex-rokuronium kompleksi uchun $K_a = 1.8 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ [1].

3.2. Farmakologiya

3.2.1. CD asosidagi dorilarning umumiy foydalari

Umuman olganda, CD asosidagi dorilar dorilarning eruvchanligini oshiradi va bir martalik dozlash imkonini beradi, shu bilan birga ularning bioeffektivligiga ta‘sir qilmaydi. Yangi dorilar tobora suvda erimaydigan bo‘lib borayotgani va CDlarning mezbon molekulaga moslash uchun modifikatsiyalashga moslashuvchanligi hisobga olinsa, CDlar va dorilar bugungi kunda farmakologiyada eng yaxshi kombinatsiya hisoblanadi.

3.2.2.

Piroxam

Gidrofob dorilarning bir misoli — Piroxam, yallig‘lanishga qarshi steroid bo‘lmagan dori. Dastlab, uning suvdagi eruvchanligi 0.02 mg/L bo‘lib, β CD-piroxam kompleksiga nisbatan 8 barobar past ($\text{pH}=5$, 37°C) [17]. Shuningdek, β CD-piroxamning ishlatilishi so‘rilish tezligini oshirib, gastrointestinal bezovtalik ehtimolini kamaytiradi — β CD-piroxamning kamchiliklaridan biri. Umuman olganda, sintez uchun reagentlar nisbati piroxam va β CD-piroxam uchun mos ravishda 1:2.5 ga teng. Sintez ammoniy gidroksid eritmasida amalga oshiriladi, chunki u osongina bug‘lanadi. Reaksiya tugagach, erituvchi va ammoniy gidroksid bug‘lantirilib, oq kompleks kukun hosil qilinadi [18].

4. Cheklovlar va kelajak yo‘nalishlari.

Umuman olganda, CDlar farmakologiyada juda foydali vositalar bo'lsa-da, ularning ayrim cheklovlari mavjud. Birinchi navbatda, CDlarning narxi juda yuqori, chunki ularni sintez qilish jarayoni tabiiy kraxmaldan bir necha marta tozalashni talab qiladi. Agar tabiiy CD modifikatsiya qilinishi kerak bo'lsa, sintez qo'shimcha bosqichlarni o'z ichiga oladi. Keyingi cheklov — CDlarning toksikligi. Ularning organik molekulalar bilan kuchli kompleks hosil qilish qobiliyati ba'zi tabiiy jarayonlarni buzishi mumkin. Masalan, β CD lipid va xolesterolni cho'kish orqali buyraklarga zarar yetkazishi mumkin. Oxirgi cheklov — CDlarning o'lchami. Mezbon molekula uchun CDlarning o'lchami ko'pchilik hollarda 5 Å dan 8 Å gacha bo'ladi. Natijada, CDlar juda kichik molekulalar uchun katta va katta molekulalar uchun kichik bo'lib qoladi.

Kelajakda yuqorida keltirilgan cheklovlar hal qilinishi lozim. Birinchi navbatda, CDlarning narxini kamaytirish uchun sintez jarayoni soddalashtirilishi kerak. Shuningdek, CDlarning standart hosilalari doimiy katta hajmda ishlab chiqarilsa, narx pasayadi va talab oshadi. Ikkinchidan, CDlarning toksikologiyasi yangi modifikatsiyalar bilan yaxshilanib, inson organizmidagi jarayonlarga ta'siri kamaytirilishi mumkin. Keyingi yo'nalish — katta molekulalarni, masalan, DNK va RNKni ovqat hazm qilish tizimi orqali to'qimalarga yetkazish uchun katta o'lchamli yangi hosilalarni sintez qilish.

Xulosa qilib aytganda, ushbu sharh muallifi CDlarning farmakologiyada yorqin kelajagini ko'radi, chunki ularni turli vazifalarni bajarish uchun modifikatsiya qilish mumkin. Bundan tashqari, standart CDlar qayta tiklanadigan vosita sifatida ma'lum bo'lib, kelajak farmakologiyasida ularning mavqeini mustahkamlaydi.

5. Xulosa

Siklodekstrin birinchi marta 1891 yilda M.A. Villiers tomonidan kashf etilgan va shu kungacha rivojlantirilib kelmoqda. Hozirgi kunda 10,000 dan ortiq CD hosilalari mavjud bo'lib, ularning har biri ma'lum dorilar yoki molekulalar uchun o'ziga xos shakl va o'lchamga ega. CD molekulalari zamonaviy dori tashuvchilari hisoblanadi, chunki yangi dorilar suvda erimaydi va ularning bioeffektini ko'rsatishi uchun tashuvchiga muhtoj. Ular shakar asosidagi siklik oligomerlar bo'lib, suvda yuqori eruvchanlikka ega va qisman nopol molekulalar bo'lgani uchun gidrofob dorilar va molekulalar bilan kuchli kompleks hosil qiladi. Kompleksni barqarorlashtirish uchun CDlar kompleks yig'ilishlarni hosil qilishga moyildir. Bundan tashqari, kompleks van der Waals kuchlari, vodorod bog'lanishlari va boshqa kuchlar bilan barqarorlashtiriladi.

Ko'plab CDlar farmakologiyada suvda erimaydigan, ammo biofaol dorilar uchun foydali vosita bo'lib xizmat qilmoqda. Ularning xususiyatlari fizikokimyoviy konstantalar orqali tavsiflanadi, ammo CD asosidagi komplekslarni nazariy jihatdan yaxshiroq bashorat qilish uchun hali tavsiflanmagan ba'zi xususiyatlar mavjud. Bundan tashqari, keng tarqalgan CDlar (masalan, α CD, β CD, γ CD, RM β CD, HP β CD va SBE β CD) turli molekula guruhlari bilan kuchli kompleks hosil qilgani sababli yangi suvda erimaydigan dorilarni sinashda ishlatiladi.

Adabiyotlar.

1. Loftsson, T., & Brewster, M. E. (2010). Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 62(11), 1607-1621.

2. Brewster, M. E., & Loftsson, T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced drug delivery reviews*, 59(7), 645-666.
3. Saokham, P., Muankaew, C., Jansook, P., & Loftsson, T. (2018). Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes. *Molecules*, 23(5), 1161.
4. Stella, V. J., & Rajewski, R. A. (1997). Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharmaceutical research*, 14(5), 556-567.
5. Monteil, M., Lecouvey, M., Landy, D., Ruellan, S., & Mallard, I. (2017). Cyclodextrins: A promising drug delivery vehicle for bisphosphonate. *Carbohydrate polymers*, 156, 285-293.
6. Hedges, A. (2009). Cyclodextrins: properties and applications. In *Starch* (pp. 833-851). Academic Press.
7. Poulson, B. G., Alsulami, Q. A., Sharfalddin, A., El Agammy, E. F., Mouffouk, F., Emwas, A. H., ... & Jaremko, M. (2021). Cyclodextrins: Structural, chemical, and physical properties, and applications. *Polysaccharides*, 3(1), 1-31.
8. <https://share.google/images/UZaXJV2lZXh7JN2rU>
9. Saenger, W., Jacob, J., Gessler, K., Steiner, T., Hoffmann, D., Sanbe, H., ... & Takaha, T. (1998). Structures of the common cyclodextrins and their larger analogues beyond the doughnut. *Chemical reviews*, 98(5), 1787-1802.
10. Bikádi, Z., Kurdi, R., Balogh, S., Szemán, J., & Hazai, E. (2006). Aggregation of cyclodextrins as an important factor to determine their complexation behavior. *Chemistry & biodiversity*, 3(11), 1266-1278.
11. Huang, T., Zhao, Q., Su, Y., & Ouyang, D. (2019). Investigation of molecular aggregation mechanism of glipizide/cyclodextrin complexation by combined experimental and molecular modeling approaches. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(6), 609-620.
12. Street Jr, K. W. (1987). Cyclodextrin cavity polarity and chromatographic implications. *Journal of liquid chromatography*, 10(4), 655-662.
13. Schönbeck, C. (2018). Charge determines guest orientation: a combined NMR and molecular dynamics study of β -cyclodextrins and adamantane derivatives. *The Journal of Physical Chemistry B*, 122(18), 4821-4827.
14. Béni, S., Szakács, Z., Csernák, O., Barcza, L., & Noszál, B. (2007). Cyclodextrin/imatinib complexation: binding mode and charge dependent stabilities. *European journal of pharmaceutical sciences*, 30(2), 167-174.
15. Buvári, A., & Barcza, L. (1988). Complex formation of phenol, aniline, and their nitro derivatives with β -cyclodextrin. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (4), 543-545.
16. Cai, W., Yu, Y., & Shao, X. (2006). Studies on the interaction of α -cyclodextrin with phospholipid by a flexible docking algorithm. *Chemometrics and intelligent laboratory systems*, 82(1-2), 260-268.

17. Wenz, G. (2000). An overview of host-guest chemistry and its application to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Drug Investigation*, 19(Suppl 2), 21-25.
18. Woodcock, B. G., Acerhiji, D., Merz, P. G., Riethrock, S., & Riethrock, N. (1993). Supramolecular inclusion of piroxicam with β -cyclodextrin: pharmacokinetic properties in man. *European Journal of Rheumatology and Inflammation Volume*, 12(4).