

Study of the Correlation between Thermodynamic parameters and some Physicochemical and Pharmacokinetic parameters

Zakeri-Milani P.^{1,2}, Barzgar-Jalali M.¹, Janatabadi E.³, Majidpour F.⁴, Islambulchilar Z.^{1,5}, Valizadeh H.^{1,6*}

¹Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ²Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ³ Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ⁴Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ⁵Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran. ⁶Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 16 Oct. 2010, Accepted: 6 June 2012

Objectives: This study was designed to investigate the correlation between thermodynamic parameters, ideal solubility and some pharmacokinetic parameters of the compounds. **Methods:** For thermodynamics analysis, 5 mg of pure drug was weighed in a aluminum pan. Thermodynamic parameters were used for determination of ideal solubility. Correlation between ideal solubility and physicochemical and pharmacokinetic parameters was investigated. **Results:** The results indicated that there is a linear correlation between ideal solubility and permeability with $R=0.8$. There are also meaningful correlation between ideal solubility and other physicochemical and pharmacokinetic parameters. **Conclusion:** This investigation revealed that the ideal solubility could be an appropriate parameter for prediction of drugs pharmacokinetics.

Key words: Thermodynamic, Ideal solubility, Permeability, Biopharmaceutical classification system.

بررسی ارتباط پارامترهای ترمودینامیک داروها با برخی پارامترهای فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیکی

پروین ذاکری میلانی^{۱,۲}، محمد برزگر جلالی^۱، انسیه جنت آبادی^۳، فاطمه مجیدپور^۴، زیبا اسلامبولچیلار^۵، هادی ولیزاده^{۱,۶*}
^۱دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۲مرکز تحقیقات بیماریهای کبد و گوارش دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۳ کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۴مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۵دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران. ^۶مرکز تحقیقات نانوتکنولوژی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۹/۷/۲۵، تاریخ پذیرش: ۹۱/۳/۱۷

زمینه و هدف: این مطالعه به منظور بررسی ارتباط پارامترهای ترمودینامیکی و محلولیت ایده آل داروها با برخی پارامترهای فارماکوکینتیکی و فیزیکوشیمیایی صورت گرفته است. برای این منظور از داروهایی با خصوصیات مختلف فیزیکوشیمیایی استفاده شد. روش ها: آنالیز ترمودینامیکی داروها با استفاده از ۵ میلی گرم پودر خالص هر دارو در پن های آلومینیومی انجام شد. از پارامترهای ترمودینامیکی برای محاسبه محلولیت ایده آل استفاده شد. ارتباط محلولیت ایده آل با پارامترهای فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیکی بررسی شد. یافته ها: نتایج حاصل از بررسی نشان داد بین نفوذپذیری و محلولیت ایده آل ارتباطی خطی ($R=0.8$) وجود دارد. همچنین ارتباط معنی داری بین محلولیت ایده آل و فراکسیون جذب شده دارو مشاهده شد. نتیجه گیری: نتایج بدست آمده نشان می دهد که محلولیت ایده آل می تواند بعنوان پارامتر مناسبی برای پیش بینی خصوصیات فارماکوکینتیک داروها بکار رود.
واژه های کلیدی: ترمودینامیک، محلولیت ایده آل، نفوذپذیری، طبقه بندی بیوفارماسیوتیکی.

*Corresponding Author: Hadi Valizadeh, Associate professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98 (411) 339-2649, Fax: +98 (411) 334-4798; Email: valizadeh@tbzmed.ac.ir

*نویسنده مسئول: هادی ولیزاده، دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۳۶۴۹، فاکس: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸، ایمیل: valizadeh@tbzmed.ac.ir

۱- مقدمه

راه مصرف خوراکی بدلیل سادگی روش و راحتی بیمار روشی انتخابی برای مصرف بسیاری از دسته های دارویی است. امروزه بدست آوردن تخمین قابل اعتماد از فراهمی زیستی داروهای خوراکی در انسان، عرصه رقابتی قوی در صنعت داروسازی برای توسعه داروهای جدید ایجاد نموده است. در حقیقت فراهمی زیستی بهینه داروهای خوراکی یکی از مهمترین اهداف صنعت داروسازی در طی مرحله توسعه داروهای جدید می باشد که نشان دهنده کارایی دارو پس از مصرف است و در برگزیده دو واژه وسعت و سرعت جذب دارو در بدن می باشد (۱، ۲) (BCS (Biopharmaceutical classification system). سیستم طبقه بندی داروها بر اساس محلولیت آبی و نفوذپذیری است (۳).

طبقه بندی داروها به طراحان دارو کمک می کند تا با تغییرات ساختمانی و یا اصلاح خواص فیزیوشیمیایی کاندیدهای دارویی به دارویی با کارایی بهتر دست یابند. با توجه به تعداد فراوان مولکولهای سنتز شده در مراحل اولیه تحقیقات دارویی، توجه شایانی به متدهای سریع جهت غربالگری مولکولهای کاندید و حذف مولکولهای نامناسب با استفاده از محلولیت و قابلیت نفوذ آنها میشود. هدف اصلی محققین طراحی دارو در بهینه سازی فارماکوکینتیکی، اصلاح ساختمان مولکول دارو است تا دارو بتواند خواص داروهای کلاس یک را از خود نشان دهد بدون آنکه خواص فارماکودینامیکی آن کاهش یابد (۳). BCS با ایجاد چشم اندازی مهم به سوی فرمولاسیون داروهای جدید تاثیر مهمی در مراحل اولیه تحقیقات بالینی دارد. در این طبقه بندی بر پارامترهایی مثل محلولیت، انحلال و نفوذپذیری گوارشی تأکید شده است (۴). انحلال پروسه ای است که طی آن دارو آزاد و حل شده و برای جذب آماده می شود. قابلیت نفوذ (Permeability) مربوط به توانایی مولکول دارو برای گذشتن از غشا و ورود به جریان خون است. برای اندازه گیری هر یک از این پارامترها متدهای مختلف زمان بر و پرهزینه ای وجود دارد. در این مطالعه سعی شده است تا ارتباط بین پارامترهای ترمودینامیک با برخی پارامترهای فیزیوشیمیایی و فارماکوکینتیکی داروها بررسی گردد. آنتالپی و انتروپی ذوب دو پارامتر ترمودینامیک اند که برای تعیین محلولیت ایده آل میتوان از آنها استفاده کرد. به این ترتیب که با معلوم بودن گرمای ذوب مولار و نقطه ذوب داروها میتوان انتروپی ذوب و محلولیت ایده آل آنها را محاسبه کرد (۵). چرا که اگر یک جسم جامد در یک مایع حل شود و تشکیل محلول ایده آل بدهد، در این صورت

محلولیت ایده آل با دما رابطه مستقیم و با نقطه ذوب و گرمای مولار رابطه معکوس دارد (۶). هر چه دما افزایش می یابد و هر چه نقطه ذوب و گرمای ذوب کمتر باشد، محلولیت بیشتر می شود. محلولیت ایده آل به نوع و ماهیت حلال بستگی ندارد. همچنین تجربیات نشان داده است که داروها و اکثر مواد آلی در اکتانل نرمال تشکیل محلول ایده آل یا تقریباً ایده آل می دهند زیرا پارامتر محلولیت اکتانل نرمال ۱۰/۳ هیلد برند و پارامتر محلولیت غالب داروها بین ۷ تا ۱۵ هیلد برند است. از طرف دیگر محلولیت دارو در اکتانل نرمال تا حدودی بیانگر محلولیت دارو در غشای بیوفاز که ماهیت لیپوئیدی دارد می باشد. بنابراین احتمال دارد که بین محلولیت ایده آل دارو و نفوذپذیری گوارشی آن ارتباط وجود داشته باشد که هدف مطالعه حاضر می باشد.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد

پودر خالص استامینوفن (ابوریحان، ایران)، پودر خالص کاربامازپین (ارسطو، ایران)، پودر خالص کلرپرومازین هیدروکلراید (BASF, Germany)، پودر خالص کلردیازپوکساید (عبیدی، ایران)، پودر خالص کلونازپام (PolfaTarchomin S.A)، پودر خالص کلیندامایسین (زهرای، ایران)، پودر خالص کلیندامایسین فسفات (زهرای، ایران)، پودر خالص دیازپام (اسوه، ایران)، پودر خالص دیکلوفناک (ابوریحان، ایران)، پودر خالص فاموتیدین (Uquifa, Spain)، پودر خالص فلوکونازول (زهرای، ایران)، پودر خالص گلی بنکلامید (اسوه، ایران)، پودر خالص (ShasunLTD, India)، پودر خالص ایمی پرامین (اکسیر، ایران)، پودر خالص ایندومتاسین (زهرای، ایران)، پودر خالص مفنمیک اسید (زهرای، ایران)، پودر خالص پیروکسیکام (داروپخش، ایران)، پودر خالص رانیتیدین هیدروکلراید (Uquifa, Spain)، پودر خالص تئوفیلین (BASF, Germany)، پودر خالص تری متوپریم (امین، ایران)، پودر خالص آنتی پیرین (Hoechst, Germany)، پودر خالص آتنولول (Shasun LTD, India)، پودر خالص کتوپروفن (Sigma, Canada)، پودر خالص آسیکلوویر (ارسطو، ایران)، پودر خالص دیپیریدامول (سبحان، ایران)، پودر خالص دی والپروئکس (زهرای، ایران)، پودر خالص کلرفنیرامین مالئات (امین، ایران)، پودر خالص بکلومتازون دی پروپیونات (جابران حیان، ایران)، پودر خالص اریترومایسین اتیل سوکسینات (لقمان، ایران)، پودر خالص

شاهد در دستگاه DSC در رنج حرارتی ۳۰-۴۰۰ درجه سانتی گراد با سرعت گرمایش ۲۰ درجه سانتی گراد بر ثانیه حرارت داده شدند. ترموگرامها توسط نرم افزار TA-60 آنالیز شد. پیک اندوترم در هر مورد معرف نقطه ذوب بوده و آنتالپی مولی ذوب از معادله ۱ به دست آمد.

$$\Delta H_f = \text{Heat/mol} \quad \text{معادله ۱}$$

در مرحله بعد با استفاده از معادله $\Delta S = \Delta / T H_f$ آنتروپی ذوب را بر حسب ژول بر کیلومول محاسبه کرده و سپس با داشتن نقطه ذوب، آنتالپی و آنتروپی طبق معادله ۲ محلولیت ایده آل محاسبه شد.

معادله ۲

$$\log X_2^i = \frac{-\Delta H_f}{T_m 2.303 RT} (T_m - T)$$

۴-۲: جمع آوری داده های مربوط به نفوذپذیری روده ای داروها

داده های مربوط به محلولیت آبی، نفوذپذیری روده ای در رت و انسان برای داروهای مورد مطالعه از منابع جمع آوری شد.

۳- نتایج

محلولیت ایده آل محاسبه شده برای داروهای کار شده از کلاس های مختلف BCS در جدول ۱ آورده شده است. داده های مربوط به نفوذپذیری داروها در روده رت که در این آزمایشگاه توسط نویسنده و همکاران تعیین شده و نیز نفوذپذیری داروها در روده انسان در جدول شماره ۲ آورده شده است. در جدول ۳ داده های مربوط به فراکسیون جذبی، محلولیت آبی و پتانسیل جذبی داروهای مورد بررسی آمده است.

فن فلورامین (BASF, Germany)، پودر خالص ناپروکسن (Shasun LTD, India)، پودر خالص نیفدیپین (زهراوی، ایران)، پودر خالص لورازپام (زهراوی، ایران)، پودر خالص کلاریترومایسین (Elder, India)، پودر خالص تولنفتات (Shasun LTD, India)، پودر خالص گریزوفلووین (زهراوی ایران)، پودر خالص مترونیدازول (البرز دارو، ایران)، پودر خالص فنی توئین سدیم (لقمان، ایران)، پودر خالص پردنیزولون (ابوریحان، ایران)، پودر خالص پروپرانولول هیدروکلراید (Shasun, India)، پودر خالص متوپرولول تارترات (Shasun LTD, India)، پودر خالص کافئین (BASF, Germany)، پودر خالص سایمتیدین (Uquifa, Spain)، پودر خالص آلفا متیل دوپا (EGIS, Hungary)، پودر خالص هیوسیامین سولفات (اکسیر، ایران)، پودر خالص وراپامیل هیدروکلراید (Shasun, India) پودر خالص کدئین فسفات (تماد، ایران)، پودر خالص الانزاپین (عبیدی، ایران)، پودر خالص پنتوکسی فیلین (فارابی، ایران)، پودر خالص دیتیازیم هیدروکلراید (داروپخش، ایران)، پودر خالص کتوکونازول (ارسطو، ایران)، پودر خالص والزارتان (Chemo S.A) پودر خالص تریامسینولون استوناید (ابوریحان، ایران)، پودر خالص آماتادین هیدروکلراید (Northeast, General).

۲-۲: دستگاه ها

دستگاه Differential scanning calorimeter (DSC-60) (Shimadzu-Japan)

۲-۳: مطالعات DSC و محاسبه پارامترهای ترمودینامیک داروها

برای داشتن یک مطالعه جامع، از داروهای مختلف در کلاس بندی های مختلف BCS استفاده شد. برای ثبت ترموگرام تک تک داروهای مورد مطالعه، پنج میلی گرم از هر دارو به دقت توزین و در پن های آلومینیومی قرار داده شد. پن های وزن شده پس از گذاشتن درب توسط دستگاهی پرس شدند تا سطح پن عاری از هر گونه پودر باشد. به عنوان شاهد از آلومینا (Al_2O_3) استفاده و در پن جداگانه ای به مقدار ۵ میلی گرم قرار داده شد. نمونه و

جدول ۱. محلولیت ایده آل محاسبه شده برای داروهای مورد مطالعه

Name	Ideal solubility (mole fraction)	Name	Ideal solubility (mole fraction)
Acetaminophen	0.11	Nifedipine	0.027
Acyclovir	0.02	Olanzapin	0.010
Alpha methyl dopa	0.00	Pentoxifyllin	0.197
Amantadine hydrochloride	0.39	Phenytoin sodium	0.721
Antipyrine	0.18	Piroxicam	0.026
Atenolol	0.02	Prednisolon	0.027
Beclometasone	0.01	Propranolol hydrochloride	0.020
Caffeine	0.05	Ranitidine hydrochloride	0.004
Carbamazepin	0.06	Theophyllin	0.012
Chlordiazpoxide	0.02	Tolnaftate	0.104
Chlorpheniramin maleate	0.02	Treiamsinolonacetone	0.007
Chlorpromazine	0.00	Trimethoprim	0.007
Cimetidine	0.02	Valzartan	0.441
Clarithromycin	0.01	Varapamil hydrochloride	0.006
Clindamycin phosphate	0.27	Metoprololtartrate	0.006
Diazepam	0.139	Metronidazol	0.046
Diclofenac sodium	0.009	Grisofulvin	0.009
Diltiazim hydrochloride	0.002	Hyosiamin sulfate	0.000
Dipyridamole	0.066	Ibuprofen	0.396
Divalproex sodium	0.418	Imipramine	0.064
Erythromycin	0.015	Indomethacin	0.042
Fluconazol	0.077	Ketoconazol	0.003
Famotidine	0.004	Lorazepam	0.000
Glibenclamide	0.017	Mefenamic acid	0.030
Naproxen	0.041	Codein phosphate	0.49
Ketoprofen	0.161	Nifedipine	0.027

جدول ۲. مقادیر نفوذپذیری مؤثر روده ای در انسان و رت برای داروهای مورد مطالعه

Permeability human ^b (cm/s)	Permeabilityrat ^a (cm/s)	Permeability human ^b (cm/s)
Acyclovir	7.00×10^{-6}	-
Alpha methyl dopa	2.31×10^{-5}	5.60×10^{-4}
Antipyrine	5.91×10^{-5}	1.20×10^{-5}
Atenolol	1.60×10^{-5}	4.30×10^{-4}
Carbamazepin	6.23×10^{-5}	3.00×10^{-5}
Cimetidine	4.33×10^{-5}	-
Diazepam	3.20×10^{-5}	-
Famotidine	3.7×10^{-6}	1.39×10^{-3}
Ibuprofen	2.00×10^{-4}	8.70×10^{-4}
Ketoprofen	9.64×10^{-5}	1.20×10^{-4}
Metoproltarerate	3.37×10^{-5}	1.00×10^{-3}
Naproxen	1.16×10^{-4}	7.80×10^{-4}
Piroxicam	3.50×10^{-5}	2.90×10^{-4}
Propranolol (HCl)	5.67×10^{-5}	2.70×10^{-5}
Ranitidine (HCl)	9.20×10^{-6}	5.00×10^{-4}
Verapamil (HCl)	7.00×10^{-5}	-

برگرفته از رفرانس (۷)^{a,b}

جدول ۳. فراکسیون جذب، محلولیت آبی و پتانسیل جذبی داروهای مورد مطالعه

Compound	Fa % ^a	Log Sw ^b (g/L)	AP ^c
Acyclovir	21	-0.25	-2.07
Diazepam	97	-3.73	3.11
Diclofenac sodium	100	-5.14	2.35
Famotidine	42	-1.15	0.26
Fluconazol	95	-1.11	0.47
Ibuprofen	63	-3.96	2.1
Imipramine	90	-6.01	2.18
Naproxen	98	-3.6	1.85
Phenytoin sodium	90	-4.19	0.09
Piroxicam	100	-3.13	1.89
Prednisolon	99	-2.98	1.38
Ranitidine	55	-0.58	0.63
Trimethoprim	97	-2.14	0.88
Acetaminophen	80	-1.44	0.49
Antipyrine	97	-0.57	0.2
Cimetidine	95	-1.02	0.35
Diltiazim	99	-4.78	2.11
Indomethacin	100	-4.98	2.45
Ketoprofen	100	-2.95	2.56
Carbamazepin	-	-3.13	1.32
Metoprolol	95	-0.95	1.35
Propranolol	93	-2.95	2.13

برگرفته از رفرانس (۸)^{a,b,c}، برگرفته از رفرانس (۹)^d

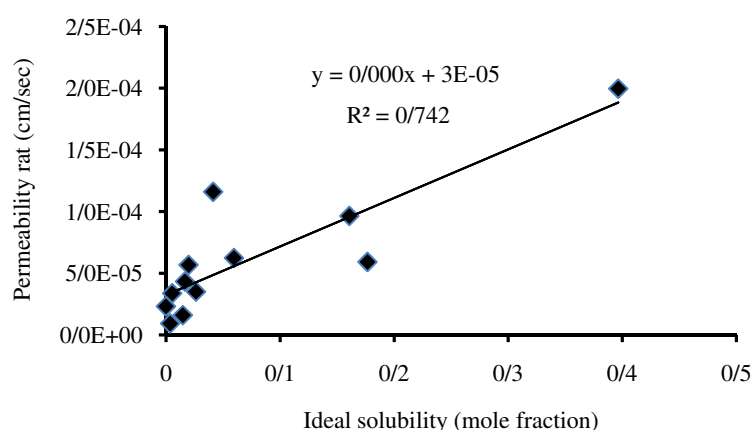
۴- بحث

۴-۱: ارتباط بین محلولیت ایده آل و نفوذپذیری

با توجه به نمودار (۱) با افزایش محلولیت ایده آل نفوذپذیری به صورت خطی ($R=0/۸۶$) افزایش می یابد. برای انتقال از سدهای غشایی لیپوفیلیسته مناسبی برای داروها مورد نیاز می باشد. محلولیت ایده آل تقریباً معادل محلولیت یک دارو در اکتانل است. همان طور که ذکر شد محلولیت داروها در اکتانل تا حدی رفتار جذبی آنها را پیش بینی می کند. به این دلیل که لیپوفیلیسته اکتانل مشابه

لیپوفیلیسته غشاهای جذبی می باشد. بنابراین محلولیت در اکتانل می تواند تا حدی بیانگر نفوذپذیری و به دنبال آن جذب در غشاهای زیستی باشد (۸).

بدین ترتیب با افزایش محلولیت یک ماده در اکتانل نفوذپذیری آن نیز افزایش می یابد. نتیجه مشابهی در مورد میزان جذب پوستی و ضریب توزیع اکتانول-آب دسته ای از داروها مشاهده شده است (۱۰).

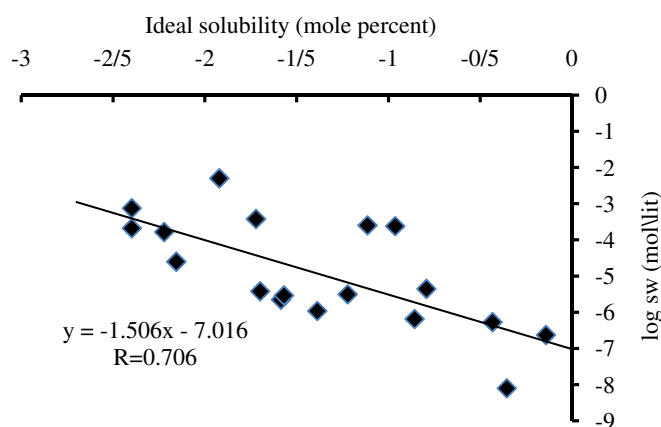


شکل ۱. ارتباط بین محلولیت ایده آل و نفوذپذیری

۴-۲: ارتباط بین محلولیت ایده آل و محلولیت آبی

محلولیت ایده آل به خاصیت بلوری جامد بستگی دارد در حالی که محلولیت تام آبی علاوه بر خواص بلوری به خاصیت مولکولی ماده حل شونده مانند وزن مولکولی، حجم مولکولی، آفینیته برای پیوند هیدروژنی، قطبیت و غیره

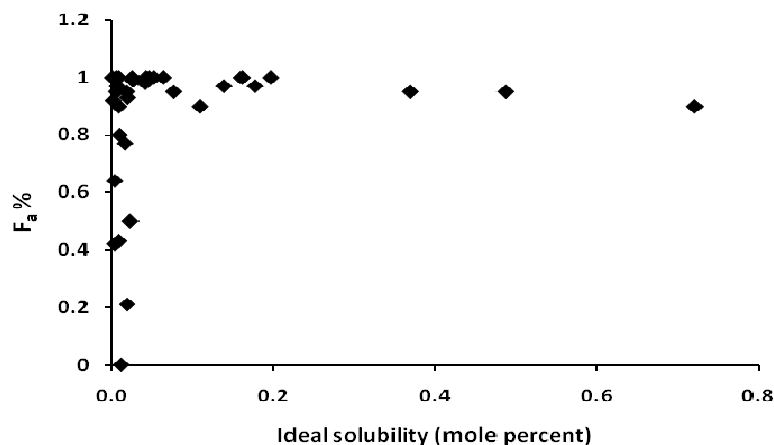
بستگی دارد. شکل ۲ نشان می دهد که ارتباط خطی بین محلولیت ایده آل و محلولیت آبی برای داروهای کلاس II و III وجود دارد ($R=0/۷۱$). این ارتباط با نتایج حاصل از مطالعات Yalkowsky و همکاران مطابقت دارد (۱۱، ۱۲).



شکل ۲. ارتباط بین محلولیت ایده آل و محلولیت آبی

۳-۴: ارتباط بین محلولیت ایده آل با فراکسیون داروی جذب شده ($F_a\%$) و پتانسیل جذبی (AP) داروها همانطور که در نمودار ۳ مشخص است با افزایش محلولیت ایده آل، فراکسیون داروی جذب شده افزایش می یابد. لیکن

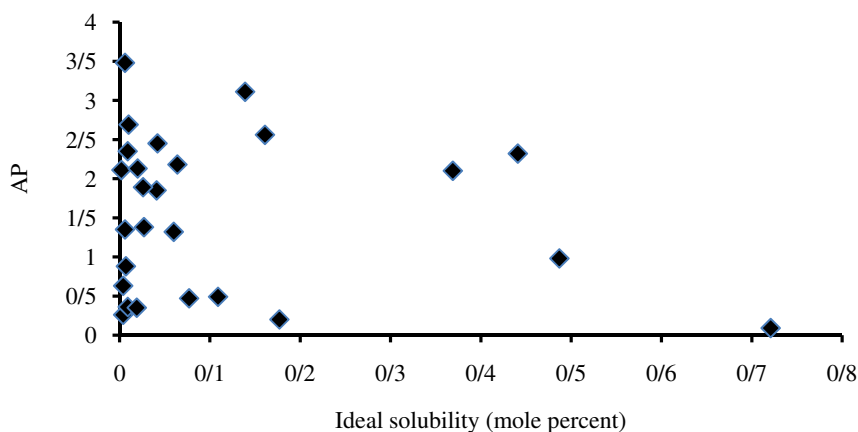
در مقادیر محلولیت ایده آل (درصد مولی) بالاتر از ۰/۲۳، حداکثر بازدهی بدنی به دست آمده و بعد از آن نمودار بصورت پلاتو پیش می رود.



شکل ۳. ارتباط بین محلولیت ایده آل و فراکسیون دوز داروی جذب شده

پتانسیل جذبی داروها در واقع همان استعداد داروی جامد برای جذب شدن است که به عوامل مختلفی از جمله محلولیت ذاتی دارو، ضریب توزیع ذاتی دارو، حجم مایعات معدی-رودی و دوز مصرف شده بستگی دارد (۱۳). این پارامتر به صورت فیزیکی تعریف شده و مبنای مشاهده عملی ندارد. در یک مطالعه ارتباط قوی بین پتانسیل جذبی و فراکسیون داروی جذب شده از روده برای تعدادی از داروها گزارش گردیده است (۱۴). لیکن بر اساس داده های حاصل از این تحقیق و با توجه به نمودار شکل ۴ ارتباط

معنی داری بین محلولیت ایده آل و پتانسیل جذبی داروها وجود ندارد. لذا می توان گفت داروهایی که از طرفی محلولیت ایده آل بالا و به دنبال آن ضریب توزیع بالا و از طرف دیگر محلولیت آبی پایین دارند از پتانسیل جذبی پایینی برخوردارند و برعکس برای داروهای با محلولیت ایده آل پایین و محلولیت آبی بالا پتانسیل جذبی بالایی مطرح است. احتمالاً محلولیت آبی نقش موثرتری در تعیین پتانسیل جذبی دارد.



شکل ۴. ارتباط بین محلولیت ایده آل و پتانسیل جذبی داروها

۵- نتیجه گیری

نتایج حاصل از بررسی ارتباط پارامترهای ترمودینامیک و به دنبال آن محلولیت ایده آل با پارامترهای فارماکوکینتیکی، ارتباط خطی خوبی بین محلولیت ایده آل و نفوذپذیری روده ای داروها و نیز بین محلولیت ایده آل و فراکسیون داروی جذب شده نشان داده است، بنابراین از محلولیت ایده آل بعنوان پارامتر مناسب برون تن برای پیش بینی خصوصیات فارماکوکینتیکی داروها می توان استفاده نمود.

۶- تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات کاربردی دارویی به جهت حمایت مالی این تحقیق، و نیز از شرکت های دارویی به جهت فراهم نمودن پودر خالص داروهای مطالعه شده، تقدیر و تشکر می گردد.

References

1. Zakeri-Milani P., Barzegar-Jalali M., Azimi M., Valizadeh H. Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, 73:102-106.
2. Barthe L., Woodly J. and Houin G., Gastrointestinal absorption of drugs: methods and studies, *Fundamental Clinical Pharmacology*, 1999, 13: 154-168.
3. Loebenberg R., Amidon G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2000, 50: 3-12.
4. Zakeri-Milani P., Valizadeh H., Tajerzadeh H., Islambolchilar Z. The utility of rat jejunal permeability for biopharmaceutics classification system. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(12): 1496-1502.
5. Florence A.T., Attwood D. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. 4th ed. London, 2006, 57-59
6. Sinko P.J. *Martin's Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 5th ed. London, 2006, 43-46, 241-243.
7. Zakeri-Milani P., Valizadeh H., Tajerzadeh H., Azarmi Y., Islambolchilar Z., Barzegar S., Barzegar-Jalali M. Predicting Human Intestinal Permeability using Single-pass Intestinal Perfusion in rat, *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2007, 10(3): 368-379.
8. Yalkowsky S.H., Janson L.H., Sanghvi T., Machatha S.G. A Rule of Unity for Human Intestinal Absorption, *Pharmaceutical Reseach*. 2006, 23(10):2475-2482.
9. Sanghvi T., Ni N., Yalkowsky S.H. A simple modified Absorption Potential. *Journal of Pharmaceutical Research*. 2001, 18(12), 1749-1751. *Toxicological Sciences*, 1993, 21(3):334-344.
10. Neera J., Yalkowsky S.H. Estimation of the Aqueous Solubility I: Application to Organic Nonelectrolytes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, 90(2): 234-252.
11. Patton J.S., Papa C., Abromowitz R., Salkowsky S.H. Solubility of Fatty Acids and other Hydrophobic Molecules in Liquid Trioleoylglycerol. *J. Lipid Res.*, 1984, 25: 189-197.
12. Dressman J.B., Amidon G.L., Fleisher D. Absorption Potential: Estimating the Fraction Absorption for Orally Administered Compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1985, 74(5): 588-589.
13. Sanghvi T., Ni N., and Yalkowsky S.H., A Simple Modified Absorption Potential, *Pharmaceutical Research*, 2001, 18 (12):1794-1796.