

FARMACOCINÉTICA: MODELOS E CONCEITOS - UMA REVISÃO DE LITERATURA

PHARMACOKINETICS: MODELS AND CONCEPTS - A LITERATURE REVIEW

Amanda Henriques Cavalheiro

Farmacêutica Bioquímica graduada pela USP-RP e doutoranda pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto – USP
amanda-ahc@hotmail.com

Larissa Comarella

Mestrado em Ciências - Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná

RESUMO

A farmacocinética é um dos principais ramos da farmacologia, que tem por objetivo estudar a absorção, distribuição, biotransformação e eliminação de fármacos. O conhecimento do comportamento do fármaco no organismo auxilia na análise dos dados farmacológicos/toxicológicos, no regime de dosagem e nos estudos clínicos de eficácia e toxicidade. O presente artigo tem por objetivo esclarecer como se desenvolveram os primeiros estudos em Farmacocinética, ressaltando os primeiros modelos e seus desenvolvimentos, até os dias atuais, abordando ainda termos conceituais e parâmetros analisados por estes modelos. Observou-se que com os avanços científicos e tecnológicos, pode-se esperar que novos modelos e experimentos sejam padronizados com o intuito de compreender melhor os mecanismos pelos quais o fármaco interage com o organismo tanto sadio quanto em estado patológico. Conclui-se deste estudo que esses modelos garantem maior segurança e eficácia do produto a ser comercializado, sendo necessário um constante aprimoramento das técnicas para que se possa obter a maior quantidade de informações possíveis.

Palavras-chave: Farmacocinética. Modelos de estudos. Desenvolvimento de fármacos.

ABSTRACT

Pharmacokinetics is one of the main branches of pharmacology, which aims to study the absorption, distribution, biotransformation and elimination of drugs. Drug behavior awareness in the body helps in the analysis of pharmacological / toxicological data, the dosage policy, and efficacy and toxicity clinical studies. The following study aims to clarify how the first studies in Pharmacokinetics were developed, highlighting the first models and their developments, to the present day. It also covers concepts and parameters analyzed for such models. It was observed that with scientific and technological advances, it is expected that new models and experiments are standardized in order to better understand the mechanisms by which drugs interacts with a healthy body or one in a pathological state. It is concluded from this study that these models provide greater safety and efficacy of the product to be marketed, requiring constant improvement of techniques so that one can get most information possible.

Keywords: Pharmacokinetics. Study models. Drug Development

INTRODUÇÃO

O termo farmacocinética foi introduzido pela primeira vez pelo alemão F.H.Dost, em 1953 (1953 apud WAGNER, 1981). A palavra significa literalmente a cinética dos fármacos e seus primeiros estudos derivaram da equação utilizada para descrever a cinética enzimática de Michaelis-Menten (WAGNER, 1981).

O conhecimento do comportamento da droga no organismo auxilia na análise dos dados farmacológicos e toxicológicos e para decidir o regime de dosagem nos estudos clínicos de eficácia e toxicidade (URSO; BLARDI; GIORGI, 2002). A farmacocinética de uma droga inclui os processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação, enquanto que a farmacodinâmica compreende a resposta fisiológica. Na prática, farmacocinética é o que o corpo faz com a droga enquanto que farmacodinâmica é o que a droga faz para o corpo (ROBERTS, TACCONI, LIPMAN, 2015).

O principal objetivo dos modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos é identificar propriedades chave de uma droga *in vivo*, o qual permite a caracterização e predição do curso da droga e seus efeitos no corpo humano sadio e nas condições patológicas (URSO; BLARDI; GIORGI, 2002). Para entender como os modelos funcionam e o que avaliam, deve-se compreender primeiramente, os conceitos principais em farmacocinética.

Os modelos matemáticos para estudo da farmacocinética são essenciais, uma vez que é impossível ter o controle da concentração da droga no organismo sem afetar o indivíduo estudado (HIMMELSTEIN e LUTZ, 1979). Infelizmente, não existe um modelo universal. Cada modelo irá abranger uma área específica de dados farmacocinéticos.

O intuito deste artigo foi apresentar conceitos em farmacocinética para melhor compreensão de como os métodos e modelos de farmacocinética foram desenvolvendo-se ao longo dos últimos 50 anos e como esses estudos são realizados hoje em dia.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico, tipo revisão de literatura, descritivo, de natureza básica e aplicada. Para tal, foi realizado um levantamento bibliográfico, por meio

de consulta eletrônica, utilizando-se as bases de dados do Pubmed, além de uma extensa consulta em livros especializados no tema, como Portarias do Ministério da Saúde, Leis Federais e recomendações da ANVISA e do Conselho Federal de Farmácia, por meio de palavras contempladas na Biblioteca Virtual em Saúde: “pharmacokinetic”, que significa farmacocinética em português, foram obtidos 456.009 artigos científicos. Tendo “Pharmacokinetic” no título dos trabalhos, foram encontrados 19.911. Com a palavra “literature review” e “pharmacokinetics”, no título, obteve-se apenas 4 artigos que se referiam apenas a medicamentos específicos, nada de forma geral.

Apenas com a palavra “revisão” e “farmacocinética”, em português, foram apresentados 384 artigos, todos referindo-se a um fármaco específico, exceto 8 artigos, que abordavam os estudos farmacocinéticos de uma forma geral ou especificamente de um método de análise, sendo o mais antigo de 1976 e o mais recente de 2015 (KOZLEV e RUDZIT, 1976; SAGER *et al.*, 2015). Os critérios de inclusão determinados foram: artigos que retratam farmacocinética ou revisão de literatura em farmacocinética. Estudos que não se enquadravam nos critérios destacados acima foram excluídos. As pesquisas incluíram manuscritos em inglês e português, publicados em bases de dados até março de 2016.

Estudos farmacocinéticos

Desenvolvimento de fármacos

O processo de desenvolvimento de fármacos é longo, complexo e de alto custo (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVEIRA, 2010). Existem 4 passos fundamentais para o alcance do resultado positivo na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos: bioanalítico, matemático, experimental e conceitual. A parte bioanalítica está diretamente relacionada às técnicas analíticas, como uso de HPLCs e espectrômetros de massa. A parte matemática trabalha com conceitos farmacocinéticos, como *clearance* e área sobre a curva (ASC), que é derivada da dose. A parte experimental está relacionada com o desenvolvimento de sistemas metabólicos *in vitro*. Já o passo conceitual se refere às propriedades físico-químicas (WEBBORN, 2014).

O desenvolvimento de fármacos é tradicionalmente feito em fases sequenciais, da fase pré-clínica à fase clínica de I a IV. Conceituando, a fase pré-clínica são os estudos *in vitro* e *in vivo* em animais. Estudos de fase I são realizados pela primeira vez em seres humanos, geralmente indivíduos saudáveis. O foco é avaliar as diferentes vias de administração e diferentes doses, iniciando-se testes preliminares de segurança e interação com outras drogas ou álcool (ANVISA, -).

Estudos de fase II são realizados com mais indivíduos que tenham a doença ou condição para desenvolvimento da doença, tendo como maior objetivo avaliar a eficácia do medicamento além de obter mais dados de segurança. Nesta fase, geralmente, são testadas diferentes dosagens também (ANVISA, -).

Estudos de fase III são definidos com estudos multicêntricos, testando em milhares de pacientes e por um período bem maior. Espera-se obter maiores informações de segurança e eficácia e interação entre drogas. Contudo, o que diferencia principalmente das outras fases é a questão de comparação desses dados com o tratamento comumente utilizado para a patologia em questão. Além disso, os estudos farmacocinéticos fornecem todos os dados necessários para a elaboração da bula e do rótulo, podendo ser aprovado ou não pelas autoridades sanitárias (ANVISA).

Estudos de fase IV são também chamados de fase de farmacovigilância. Serve para acompanhar o medicamento já no mercado, possibilitando o conhecimento de detalhes adicionais sobre segurança e a eficácia do produto, assim como efeitos colaterais desconhecidos (ANVISA, 2016).

METODOLOGIAS

Existem três grandes áreas de estudo quando se fala de metodologias de estudo farmacocinético. São elas: alometria, extrapolação *in vitro-in vivo* e farmacocinética baseada na fisiologia (ROWLAND e BENET, 2011). A alometria usa modelos escalonados em animais, sendo o mais utilizado pela indústria.

Ensaio de extrapolação *in vitro-in vivo*, que predizem parâmetros como *clearance* hepático, é um modelo mais recente. Já o último modelo (farmacocinética baseada na

fisiologia) que combina dados físico-químicos e dados *in vitro*, permite uma obtenção de informações mais completas e auxilia na predição do comportamento do composto nos fluidos corporais e de tecidos. Este modelo usa recursos como extrapolações de ensaios *in vivo-in vitro* também (ROWLAND e BENET, 2011).

Como esperado, a predição da cinética de um fármaco será melhor para uma administração intravenosa do que pela administração oral. Isso ocorre porque na administração oral existe uma complexa fisiologia gastrointestinal (ROWLAND e BENET, 2011).

Conceitos em farmacocinética

Os primeiros conceitos que devem ser compreendidos são os que constituem a Farmacocinética em si, ou seja, a absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. Nem todos os fármacos passam pela fase de absorção, uma vez que dependendo da via (intravenosa ou intra-arterial) o fármaco cai direto na corrente sanguínea (WILSON, FRANTZ, KEIFER, 1994). Os fatores que influenciam na absorção são relativamente simples de serem avaliados, pois depende da concentração da droga administrada, do fluxo sanguíneo local, da superfície de absorção, da forma farmacêutica e das propriedades físico-químicas do princípio ativo e do medicamento em si. Tanto a via oral quanto a via retal passam pelo efeito de primeira passagem, que é a metabolização pelo fígado e pela microbiota intestinal, para depois cair na circulação sistêmica (WILSON, FRANTZ, KEIFER, 1994).

O processo de distribuição é feito quando o fármaco cai na corrente sanguínea. O processo de distribuição é feito em fases, sendo que primeiro passam por órgãos com maior vascularização, como SNC, pulmão e coração. Depois, passa por regiões de menor irrigação, como tecido adiposo, por exemplo. Os processos de distribuição podem ter como interferentes a ligação às proteínas plasmáticas, por exemplo.

A extensão da distribuição da droga em tecidos depende do grau de partição plasma/tecido (POULIN, 2015). Na corrente sanguínea, os fármacos são transportados na forma livre e parcialmente ligada a componentes sanguíneos. Somente fármacos não

ligados estão disponíveis para passar pelo tecido por difusão passiva. Portanto, a quantidade de droga livre na circulação é o que tipicamente determina a concentração da droga no sítio ativo, levando à resposta farmacológica ou efeitos tóxicos (farmacodinâmica). Assim, a concentração dos fármacos no tecido por inteiro, de forma homogênea, não é muito informativa, pois não se refere à concentração da droga no local de ação exatamente. Contudo, torna-se possível avaliar em quais locais do tecido a droga está ligada ou não (POULIN, 2015).

As crianças, bebês e idosos possuem um metabolismo diferenciado dos adultos e essas diferenças podem causar diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica da droga. Ou seja, o parâmetro farmacocinético varia com a idade (GOLAN, 2009). Isso acontece porque a maturação de enzimas, desenvolvimento de receptores, variação da concentração de água corpórea, pH nos diversos compartimentos e de tecido adiposo varia conforme a idade (GOLAN, 2009). Dessa forma, podem ocorrer severos problemas relacionados aos efeitos adversos ou até mesmo fatalidades, como acontece por exemplo com o cloranfenicol, que pode causar a síndrome do bebê cinza (COCK *et al.*, 2011).

Biodisponibilidade é um termo usado para indicar a medida tanto da quantidade administrada de droga que chega na circulação sanguínea intacta quanto a taxa com que isto ocorre. O conceito foi introduzido por Oser e colaboradores em 1945 e o trabalho envolvia em medir a biodisponibilidade de vitaminas administrada por comprimidos e em solução. (1945 apud WAGNER, 1981).

A área sob a curva é uma medida indireta da Biodisponibilidade. O termo *Clearance*, também traduzido como Depuração, trata de quanto uma droga é depurada pelos rins, ou seja, quanto que a droga é excretada e devolvida para a corrente sanguínea (GOLAN, 2009).

Volume de distribuição é todo o fluido corpóreo, tanto dentro dos órgãos quanto a corrente sanguínea (URSO, BLARDI, GIORGI, 2002). Fatores como ligação a proteínas plasmáticas e ligação em tecidos, interferem no Volume de distribuição. O Tempo de meia vida refere-se ao tempo gasto pelo organismo para eliminar metade da concentração da droga administrada (URSO; BLARDI; GIORGI, 2002).

A biotransformação, também chamada de metabolização, é a fase que o fármaco sofre reações enzimáticas ou é modificado, tendo como resultado final a inativação

completa ou parcial do fármaco (RANG e DALE, 1993). Contudo, existem casos que o medicamento é um pró-fármaco, e sua forma metabolizada é a forma ativa. Fatores como idade, sexo, patologias e uso de outros fármacos, podem interferir na biotransformação (RANG e DALE, 1993).

A excreção do fármaco é fundamental no processo farmacocinético. Os principais órgãos responsáveis pela eliminação são os rins e fígado, podendo ser excretado também pelas fezes (BRUNTON, LAZO, PARKER, 2004).

A bioequivalência é um parâmetro usado entre fármacos, que usa parâmetros farmacocinéticos para seu cálculo. É o estudo comparativo entre as biodisponibilidades do medicamento de referência e, do genérico correspondente, sob a mesma forma farmacêutica, e, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s) (KATZUNG, 2006). Dois fármacos são bio-equivalentes quando apresentam biodisponibilidades e Concentração máxima semelhantes.

Modelos farmacocinéticos

Um recente trabalho, publicado em 2015 buscou revisar todos os modelos que são utilizados hoje em dia e mostrou que na época, existiam cerca de 106 modelos farmacocinéticos (SAGER *et al.*, 2015)

O modelo de Teorell foi um dos primeiros modelos fisiológicos para estudos de farmacocinética e é composto por 5 compartimentos, representando o corpo humano e com volumes fisiológicos reais (sistema circulatório, volume do fluido, eliminação renal, inativação tecidual e depósito – depot- da droga). Os componentes dos sistemas são baseados em conhecimentos de fluidos como o gástrico, bile, sanguíneo e urina (ZHAO, 2011). O uso de isótopos radioativos contribuiu muito para o desenvolvimento desse modelo.

Bellman desenvolveu um modelo espacial com diferenças longitudinais de concentração da droga através das várias regiões teciduais. Contudo, esse modelo era matematicamente difícil de ser resolvido. Outros modelos posteriores tentavam equacionar melhor essas questões de distribuição tecidual, tentando calcular a passagem

dos fármacos nos fluidos intersticiais, intracelulares e capilares. Todos esses conhecimentos dificultavam o desenvolvimento de um modelo único que explicasse como o fármaco se comportaria no corpo (HIMMELSTEIN e LUTZ, 1979)

Os modelos farmacocinéticos por simulação podem ser usados como ferramentas para se saber a segurança e eficácia de um fármaco de forma rápida e a baixo custo (RAJAM, 2008). Esses modelos podem ser usados desde a fase pré-clínica até fase clínica, auxiliando na escolha dos melhores compostos, diminuindo a quantidade de outros estudos que seriam necessários para o registro (RAJMAN, 2008). Trata-se de um modelo que utiliza informações físico-químicas da droga e de informações físicas e biológicas do organismo humano, simulando, por bioinformática, quais os prováveis comportamentos e reações no organismo.

Uma das grandes dificuldades dos modelos farmacocinéticos são para drogas que não permeiam as membranas por difusão passiva, mas que tem que atravessar barreiras mais complexas, como a hematoencefálica (BREIMER, 2008). Interessante observar também que apesar do que se imagina realmente, mudanças na ligação de proteínas causadas pelas interações fármaco-fármaco ou interações fármaco-doença normalmente não influenciará a exposição clínica do paciente a um agente terapêutico. Portanto, não é necessário ajuste do regime de dosagem, exceto em raras exceções. (BENET e HOENER, 2002).

Os coeficientes de partição entre o tecido e o plasma são bons indicadores da extensão da distribuição da droga pelo tecido (KATZUNG, 2006). Portanto, avanços nos modelos baseados na composição de tecidos auxiliam na melhor compreensão da atividade farmacocinética da droga nos tecidos. Contudo, esses modelos usam tecido animal, não sendo totalmente fieis em seus resultados ao predizer se tais dados seriam iguais no tecido humano (POULIN, 2015). É claro que o modelo usando tecido é aplicável a humanos, uma vez que se seguem parâmetros da fisiologia humana, mas não exclui a necessidade de se testar em humanos diretamente (POULIN, 2015).

Dessa forma, torna-se essencial o desenvolvimento de modelos farmacocinéticos para esses grupos que diferem dos adultos. Contudo, estudos em crianças são apenas conduzidos se após várias informações sobre a população adulta seja obtida, para aumentar a segurança dos estudos pediátricos. Outro exemplo de diferenças

farmacocinéticas entre adultos e bebês é a administração oral de penicilina G, quando administrada oralmente. Os neonatos possuem um pH gástrico maior que 4, aumentando a biodisponibilidade da penicilina G no organismo. (COCK *et al.*, 2009)

É interessante lembrar que quando um modelo farmacocinético/farmacodinâmico é desenvolvido, validações devem ser feitas, para averiguar se o método é preciso e exato iniciando-se nos animais e depois em humanos. Um bom modelo farmacocinético deve levar em consideração aspectos anatômicos, fisiológicos, termodinâmicos e de transporte (BREIMER, 2008).

Exemplificando, devemos conhecer o volume e tamanho dos órgãos e tecidos, taxas de fluxo sanguíneo e reações enzimáticas, ligação fármaco-proteínas permeabilidade de membranas. Mesmo assim, essas informações variam muito de organismo para organismo assim como a interação entre o corpo e o fármaco, sendo difícil estabelecer uma equação matemática ou apenas um modelo único para avaliar a farmacocinética de um fármaco. Até porque um fármaco pode alterar o fluxo sanguíneo ou o *clearance* renal e isso deve ser incorporado no modelo farmacocinético (HIMMELSTEIN e LUTZ, 1979).

Além disso, deve ser um modelo que possa ser usado rotineiramente e não muito caro. Modelos farmacocinéticos fisiológicos são bons modelos. Contudo, grande quantidade de informações é necessária para validar o método, o que é praticamente impossível tratando-se do corpo humano e sua complexidade. Assim, os estudos são direcionados para *in vivo* e *in vitro* e análises computacionais são frequentes para calcular as equações complexas desses modelos. (HIMMELSTEIN e LUTZ, 1979)

Atualmente, a melhor forma de descobrir qual modelo usar é analisando quais os parâmetros que serão avaliados. A concentração sanguínea como medida da biodisponibilidade é considerada como parâmetro representativo do efeito da droga no sistema (HIMMELSTEIN e LUTZ, 1979). Contudo, esse tipo de medida está longe de representar a concentração da droga no local de ação ou no tecido específico onde a droga deveria atuar. Esses modelos levam em consideração os conhecimentos de fisiologia, anatomia, transporte de membranas, fluxo sanguíneo e reações de espécies químicas (HIMMELSTEIN e LUTZ, 1979).

As equações matemáticas simples mais usadas atualmente são para modelos lineares abertos (de 1 a 2 compartimentos) usados para vias orais e intravenosas. O modelo

não compartimentado, como o próprio nome já diz, não trabalha com nenhum compartimento e não obedece a nenhum modelo específico, sendo que a curva é ajustada aos dados (WAGNER, 1981).

No modelo linear aberto de um compartimento para vias intravenosas tem como características a absorção instantânea, com eliminação de primeira ordem e distribuição instantânea. Já o modelo linear aberto de dois compartimentos para vias intravenosas, também possuem absorção instantânea e eliminação de primeira ordem. Contudo, a distribuição é lenta, diferenciando-se do modelo anterior. (WAGNER, 1981).

Dessa forma, o objetivo ao se pensar em um modelo farmacocinético é o de se estabelecer uma hipótese simples para descrever um sistema biológico complexo de tal forma que se possa desenvolver equações matemáticas que descrevam a concentração de um fármaco no corpo (BREIMER, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os modelos farmacocinéticos são essenciais para o devido desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que estes modelos podem auxiliar na predição dos efeitos delas no organismo, por meio de testes *in vivo* e *in vitro*. Esses modelos garantem maior segurança e eficácia do produto a ser comercializado, sendo necessário um constante aprimoramento das técnicas para que se possa obter a maior quantidade de informações possíveis. Interessante ressaltar que as técnicas e instrumentos utilizados para a obtenção dos dados são de diversas áreas do conhecimento, mostrando como a interdisciplinaridade é essencial para um progresso científico e da saúde.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Pesquisa clínica: Considerações e definições para Pesquisa Clínica. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>. Acessado em 13 julh. 2016.

BENET, L. Z.;HOENER, B.. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 71, n. 3, p. 115–121, mar. 2002.

BREIMER, D.D. PK/PD Modelling and Beyond: Impact on Drug Development **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 12, 2008.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.;PARKER, K. L. **Goodman & Gilman – as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2004.

COCK, R. F. W. D. et al. The role of population PK–PD modelling in paediatric clinical research. **Eur J Clin Pharmacol**, [S.L], v. 67, n. 1, p. 5-16, 2011.

GOLAN, David E. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estud. av.**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

HIMMELSTEIN, K. J; LUTZ,R. J. A review of the applications of physiologically based pharmacokinetic modeling. **J Pharmacokinet Biopharm**, v. 7, n. 2, p. 127-145, 1979.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KOZLEV, S.T.; RUDZIT, E.A. Use of chromat-mass-spectrometry in pharmacokinetic research (review of the literature). **Farmakol Toksikol**, v.39, n. 6 , p. 750-755 , 1976.

POULIN, P. Drug distribution to human tissues: prediction and examination of the basic assumption in vivo pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK/PD) research. **J. Pharm. Scie**, v. 104, n. 6, p. 2110-8, 2015.

RAJMAN, I. PK/PD modelling and simulations: utility in drug development. **Drug Discov. Today**, v.13, n.7-8 , p. 341-346 , 2008

RANG, H.P.; DALE, M.M.: **Farmacologia**, 2ª.edição, Rio de Janeiro: Guabanara, Koogan AS., pp. 202 - 205, 1993.

ROBERTS, J.A; TACCONE, F.S.; LIPMAN, J. Understanding PK/PD. **Intensive Care Med.**, v. 41, n.1 , p.1-4, 2015.

ROWLAND, M.; BENET, L.Z. Lead PK commentary: predicting human pharmacokinetics. **J. Pharm. Sci.**, v. 100, n. 10, p.4047-4049, 2011.

SAGER, J.E., YU, J., RAGUENEAU-MAJLESSI, I., ISOHERRANEN, N. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation Approaches: A Systematic Review of Published Models, Applications, and Model Verification. **Drug Metab. Dispos.**, n. 43, p. 1823-1837, 2015.

URSO, R.; BLARDI, P.; GIORGI, G. A short introduction to pharmacokinetics. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, n. 6, p. 33-44, 2002.

WAGNER, J. G. "History of pharmacokinetics".**Pharmacol Ther**, v.12, n.3, p. 537-562, 1981.

WEBBORN, P.J.H. The role of pharmacokinetic studies in drug discovery: where are we now, how did we get here and where are we going?**Future Med. Chem.** n. 6, v. 11, p. 1233-1235, 2014.

WILSON, A.G.E.; FRANTZ, S.W; KEIFER, L.C. A tiered approach to pharmacokinetic studies. **Environmental Health Perspectives**, v. 102, n. 11, p. 5-11, 1994.

ZHAO, P. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) Modeling and simulation during regulatory review. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, p. 259-267, 2011.