

El Inicio de la Farmacocinética Clínica

Paulo Arturo CÁCERES GUIDO

*Unidad de Farmacocinética Clínica. Área de Farmacia.
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.
Combate de los Pozos 1881 (CV: C1245AAM). Ciudad de Buenos Aires. Argentina.*

RESUMEN. El origen de la Farmacocinética Clínica es multidisciplinario. En el siglo XX Widmark expresa matemáticamente la relación entre concentración plasmática y actividad farmacológica. Desde la fisiología Teorell publica en 1937 dos artículos, mostrando modelos con base fisiológica. De 1940 a 1960 se desarrollan las bases fisiológico-matemáticas de la farmacocinética. En 1953 Dost introduce la palabra "Pharmakokinetik". En 1962, en Alemania, tiene lugar el primer simposio que lo incorpora en su título. Desde la década del 1960 hasta comienzos del siglo XXI, la aplicación de nuevos descubrimientos en el campo de la química y la informática desencadenará un incremento en cantidad y calidad de trabajos farmacocinéticos. Así, no es aventurado afirmar que la Farmacocinética Clínica, junto a aportes de otras disciplinas de las Ciencias Farmacéuticas, se desarrollará aún mucho más en el futuro próximo, dando herramientas muy útiles para el crecimiento de la farmacoterapia.

SUMMARY. "The Beginning of Clinical Pharmacokinetics". The origin of Clinical Pharmacokinetics is multidisciplinary. In 20th century Widmark expresses mathematically the relationship between plasma concentration and pharmacological activity. From physiology additional steps for this discipline are given when Teorell (1937) publishes two articles that show pharmacokinetic models with physiological base. From 1940 to 1960 the physiological-mathematical bases of Clinical Pharmacokinetics are developed. Dost introduced in 1953 the word "Pharmakokinetik". In 1962, in Germany, takes place the first symposium that incorporates this term officially. From 1960 to beginnings of XXIth century, the application of new discoveries in the field of chemistry and computer science triggered a substantial increase in the amount and quality of work about pharmacokinetics. It is possible to anticipate that Clinical Pharmacokinetics, together with other pharmaceutical scientific disciplines, will be developed still much more in the next future, giving very useful tools for the development of pharmacotherapy.

INTRODUCCIÓN

Luego de la Revolución Científica de mediados del siglo XVII, donde se produjo la ruptura entre los fundamentos metodológicos y epistemológicos que procedían de la Grecia clásica, aparecieron las primeras tentativas para elaborar teorías médicas y filosofías novedosas. En aquellos años William Harvey confirma la circulación de la sangre y la existencia de los capilares (1628), Antonie Van Leeuwenhoek enfoca glóbulos rojos y espermatozoides entre una miríada de maravillosas observaciones (1673), François Delaboë estudia el papel de la bilis y la saliva y René Antoine Ferchauld de Réaumur's progresa en el conocimiento de los mecanismos de la digestión (1713) ¹.

El crecimiento del conocimiento científico es lento hasta mitad del siglo XIX, exceptuando algunos casos como el de Marie François Xavier Bichat, médico francés que a fines del siglo XVIII refunda la biología, la anatomía y la fisiología, despojándola de ideas preconcebidas, impuestas por siglos ("creaciones brillantes de la imaginación, nacidas en los gabinetes, pero nunca junto al lecho del enfermo") ¹.

LOS PRIMEROS TRABAJOS SOBRE DISOLUCIÓN, ABSORCIÓN Y CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA

En 1847 Buchanan describe la actividad anestésica del éter en "*Physiologic effects of the inhalation of ether*", entendiéndolo que su acción

PALABRAS CLAVE: Farmacología, Farmacocinética, Historia, Monitoreo Terapéutico de Drogas.
KEY WORDS: Drug Monitoring, History, Pharmacokinetics, Pharmacology.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. *E-mail:* pcaceres@garrahan.gov.ar

dependía de la concentración arterial y de la cantidad inhalada ².

En 1862, William Proctor, el llamado Padre de la Farmacia Norteamericana, afirma que “la razón por la cual las píldoras podían atravesar el estómago sin disolverse dependía del estado del paciente, de la composición de la píldora y de la naturaleza de la cubierta”. En 1897, Noyes y Whitney publican en “*The Rate of Solution of Solid Substances in Their Own Solution*”, las leyes sobre los factores que afectan a la velocidad de disolución y la ecuación lleva sus nombres ³. Estos autores postulan que el rango de disolución se controla a través de la capa de solución saturada que rodea inmediatamente la superficie de la partícula sólida. Esta teoría es optimizada por Nerst y Brumer en 1904, quienes aplican la ley de difusión de Fick, que relaciona el gradiente de concentraciones a ambos lados de una membrana, las características de la misma y si el soluto es un ión, el gradiente eléctrico.

En 1902, Hance sugiere que el hecho de que un comprimido contenga la dosis de fármaco apropiada no significa necesariamente que se vaya a producir el efecto terapéutico previsto ³.

Por otro lado, en 1913, Lenor Michaelis y Maude Menten publicarán la ecuación cinética que describe la hidrólisis enzimática de la sacarosa en fructosa y glucosa, aunque el estudio experimental comienza con Adrian Brown, quien en 1902 ensayó su proceso bioquímico ².

FISIOLOGÍA, MATEMÁTICA, METABOLISMO Y FÁRMACOCINÉTICA

En 1919, el investigador sueco E. M. Widmark expresa en lenguaje matemático la relación entre concentración plasmática y actividad farmacológica. En los años 20 desarrolla ideas sobre el análisis cinético de la eliminación de fármacos y el estudio de dosis múltiples, publicando en 1932 una monografía sobre la cinética del metanol y los procesos saturables, con conceptos que serían base del desarrollo de la cinética no lineal ^{3,4}.

En 1924, Widmark junto al también sueco J. Tandberg elaboran las ecuaciones de modelos monocompartmentales, tanto para dosis múltiples en bolo como para infusión continua ². En marzo de ese año, en su Laboratorio de Fisiología Aplicada de la Universidad de Yale, Howard Haggard escribe sus hoy clásicos artículos que son parte de la historia contemporánea de la fisiología y la farmacocinética, analizando los mecanismos de absorción, distribución y eliminación del éter etílico, ahondando en los procesos

de redistribución en el sistema nervioso central y en su relación cinético-dinámica ⁵.

En 1929, uno de los años más trascendentes en la historia moderna de las ciencias biomédicas, cuando Alexander Fleming comunica el hallazgo de la penicilina, nace uno de los conceptos más importantes en el área de la cinética de drogas, la eliminación o clearance renal, de la mano de Moller, Jolliffe, Smith y Hamilton. En 1931 W. F. Hamilton introduce el concepto de Tiempo Medio de Residencia, lo que involucra tanto a los procesos de liberación-absorción, como a los de disposición (distribución, metabolismo y excreción), significando el tiempo medio estadístico que insumen las moléculas administradas en su pasaje por el organismo ².

Widmark teoriza, en 1932, sobre la expresión matemática que refleja la eliminación del etanol desde la sangre, definiéndola como de velocidad constante. Identifica un proceso farmacológico de eliminación de orden cero, (mecanismo saturable) eliminándose una cantidad constante de fármaco por unidad de tiempo (velocidad de eliminación constante). Esto lo hace en el contexto de sus trabajos sobre “principios y aplicaciones de la regulación médico-legal del alcohol”, en Berlín ^{2,4}.

En la sucesión de hechos que alimentaron el crecimiento de esta rama de la farmacología durante las décadas del 20 al 40, aparece la figura del patólogo Rafael Domínguez, prolífico científico de principios del siglo XX, quien estudió la farmacocinética de sustancias como manitol, xilosa, galactosa, urea y creatinina. Sobre esta última, se basó en los trabajos de determinación en orina y sangre que realizaba Otto Folin en la década de 1910 en su Laboratorio de Bioquímica de la Escuela de Medicina de Harvard ⁶.

En el Hospital Saint Luke de Cleveland (EE.UU.), Domínguez introduce conceptos fundamentales de la farmacocinética y puede atribuírsele la definición de volumen de distribución, así como la formulación matemática de la estimación del rango de absorción de sustancias en función del tiempo ⁷.

Paralelamente a estos desarrollos, desde la década de 1920, químicos como Eduard Kendall, Ortiz de Montellanos y A. Correa comenzaron estudios que serían la base para que farmacólogos como Bernard Brodie y Julius Axelrod, entre 1930 a 1950, sentaran, con numerosísimos trabajos en animales y seres humanos, los pilares del conocimiento respecto del metabolismo de los fármacos. Brodie, considerado por muchos como el iniciador de la farmacología clíni-

ca y quien se desempeñara durante el período post Segunda Guerra Mundial como jefe del Departamento de Farmacología Clínica del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU., recibe el Premio Lasker en 1967 (un equivalente norteamericano del Premio Nobel) por sus extraordinarias contribuciones a esta rama de la ciencia. Cabe mencionar que Axelrod, quien había comenzado sus estudios sobre metabolismo “*in vitro*” e “*in vivo*” hacia mitad del siglo XX con anfetaminas y catecolaminas, recibe en 1970 el Premio Nobel de Medicina ⁸.

UNA NUEVA DISCIPLINA

Así es como se van sucediendo aportes importantes hasta la que hoy día es considerada la piedra fundacional de la farmacocinética clínica moderna. Esto se da con los trabajos publicados por el biofísico y fisiólogo sueco Torsten Teorell, quien en 1937 publica dos artículos, los primeros en mostrar un modelo farmacocinético con base fisiológica. La integración con el modelo compartimental permite diseñarlos sobre la base de una estructura fisiológica y anatómica real, incorporando aquellos órganos, tejidos y regiones corporales de interés farmacológico y/o toxicológico. Una vez desarrollado un modelo adecuado, se pueden extrapolar resultados de una especie animal a otra, cambiando valores de parámetros anatómicos y fisiológicos correspondientes a la especie considerada. Teorell demuestra que este modelo reflejaba más fielmente la realidad anatómico-fisiológica del organismo. Su objetivo fue “desarrollar relaciones matemáticas generales desde las cuales fuera posible, para propósitos prácticos, describir la cinética de distribución de sustancias en el cuerpo”. Enfatiza sobre los cambios que la absorción podía generar en las concentraciones de sustancias en la sangre y en diversos tejidos, por lo que “las conclusiones de este tema podría tener consecuencias prácticas farmacológicas y terapéuticas” ⁹.

A pesar de expresarse con suficiente claridad, los dos trabajos que Teorell publica en 1937 no son seriamente considerados por la elite de la fisiología de la época, siendo olvidados hasta 25 años más tarde, cuando son reevaluados por sus aportes. Un primer reconocimiento internacional de sus contribuciones se dio en 1972 en la Conferencia Internacional sobre Farmacología y Farmacocinética que organizó el Centro Internacional Fogerty, del Instituto Nacional de Salud (EEUU), en Bethesda ².

Aunque los modelos compartimentales tie-

nen aún muchas aplicaciones, actualmente la teoría en la que se basan los modelos farmacocinéticos fisiológicos (Physiologically Based Pharmacokinetic Models) es motivo de múltiples artículos de investigación en diversas disciplinas relacionadas a la medicina, como así también a otras ramas del conocimiento, como la ingeniería, especialmente en el área aeronáutica ¹⁰.

En términos de absorción, la terminología ha ido evolucionando con el correr de los años. Así, disponibilidad fisiológica es lo que hoy conocemos como biodisponibilidad, es decir: la cantidad (o fracción de dosis administrada) y velocidad a la que un fármaco inalterado alcanza un líquido biológico ¹¹.

La historia específica de este punto, se remonta a los trabajos que realizan en EE.UU. Daniel Melnick y Henry Field Jr., en parte gracias a subsidios de la Upjohn Company. En el Departamento de Medicina Interna de la Escuela de Medicina de la Universidad de Michigan determinan la estabilidad de la tiamina en orina. Más tarde, ya trasladados a una compañía de investigación de alimentos en Long Island, a principios de los 40, junto a Melvin Hochberg y Bernard Oser, Melnick estudia las vitaminas del complejo B. Luego, el propio Oser, junto a Melnick y Hochberg y otros colaboradores encaran los primeros estudios sistemáticos sobre biodisponibilidad en el área de las vitaminas, entendiendo que la normativa de calidad entonces vigente, de las formas de dosificación basada en estándares de contenido, pureza y potencia es insuficiente, e introducen el concepto de “disponibilidad fisiológica” ^{12,13}.

Hoy la fracción molar terapéuticamente activa de la dosis administrada y la velocidad a la que ésta alcanza sus sitios de acción representa la “biodisponibilidad terapéutica”, concepto eminentemente teórico dado que aún no es posible verificar experimentalmente el acceso a cada uno de los sitios de acción farmacológica. Se apunta, con esta definición, a la calidad total de los medicamentos, incluyendo eficacia y seguridad ¹⁴.

Surge el campo de investigación con radioisótopos cuando Marie y Pierre Curie descubren el radio y el polonio en 1898, abriéndose de esta manera un nuevo campo de investigación. Si bien Pierre Curie estaba desde 1901 contactado con los médicos del Hospital Saint-Louis de París en aplicaciones terapéuticas del radio, no fue sino hasta los años 1910-1920 en los que su uso en el dominio médico tomó relevancia ¹⁵.

Años después, el biofísico A. K. Solomon in-

vestiga con radioisótopos en la Escuela de Medicina de Harvard, quien a fines de los 40 publica algunos trabajos utilizando trazadores isotópicos. En sus estudios busca “detallar las ecuaciones matemáticas que gobiernan las transferencias de fluidos de una parte a otra del cuerpo y también la transformación de un compuesto en otro y sus síntesis, mostrando así que muchos de estos principios, que son comunes a la física y la química, también son aplicables a las disciplinas biológicas”. Sus trabajos incluían el uso de deuterio para observar la síntesis de colesterol y el pasaje de sodio del plasma al líquido cefalorraquídeo ¹⁶. Solomon basó parte de su análisis en las ecuaciones que casi un siglo antes (1866) realizara el químico británico Vernon Harcourt, que en la Universidad de Oxford hiciera trascendentes aportes al desarrollo de esa área, trabajando junto al matemático William Esson. Curiosamente, Esson y Charles Lutwidge Dodgson eran potenciales competidores para el puesto de colaborador de Harcourt en sus estudios químicos. Finalmente Dodgson se inclina totalmente por su veta artística y, ya con el seudónimo de Lewis Carroll, llega a hacerse famoso por obras como “Alicia en el País de la Maravillas”. Poco después, los trabajos de Harcourt y Esson servían de base para la recién nacida cinética química, luego llamada fisicoquímica ¹⁷.

En Europa, por su parte, los avances tampoco cesaban. Vale destacar a C. Lapp, quien desde 1948 a 1956, en Francia, trabaja intensamente sobre la cinética de absorción y eliminación de drogas y metabolitos. Ensayando con una importante variedad de sustancias busca, en sus escritos esencialmente matemáticos, un acercamiento a la aplicación clínica de los resultados experimentales ^{2,4}.

Apenas cuatro años después que en 1943 un joven investigador norteamericano descendiente de rusos, Albert Schwarz, junto a un grupo de colaboradores coordinados por el Profesor Selman Abraham Waksman, descubriera la estreptomycinina aislándola de cultivos de *Streptomyces griseus*, George Boxer y Viola Jelinek comienzan a estudiar la forma de determinarla químicamente ¹⁸.

En los laboratorios de Merck, en New Jersey, Boxer y Jelinek desarrollan un método químico de determinación de estreptomycinina en sangre y líquido cefalorraquídeo. Con estos resultados, en 1948, ahondan en el análisis de sus características cinéticas en administraciones repetidas. Ambos deducen la ecuación que permite el cálculo de las concentraciones máximas y mínimas

del fármaco para el modelo de un compartimento, cuando se administran por vía intramuscular dosis múltiples a iguales intervalos de tiempo ^{19,20}.

Un año más tarde en EEUU, A. Goldstein publica el primer review específico sobre proteínas plasmáticas e interacción de drogas en el *Pharmacological Reviews*. También en 1949 Gaudino trabaja en cinética de inulina, definiendo su volumen extracelular y publicando las ecuaciones que definen un modelo bicompartimental abierto ².

En 1949, Drukerei y Kuepfmüller de la Universidad de Friburg (Alemania) publican una monografía incluyendo conceptos sobre la relación entre la teoría de los receptores y las ecuaciones farmacocinéticas ². Aquí irrumpe en escena la escuela alemana ya que en dos trabajos presentados en el mismo número de la revista *Acta Physiologica et Pharmacologica Neerlandica*, De Jongh, Wijnans y simultáneamente Van Gemert y Duyff, plantean ecuaciones matemáticas sobre la relación dosis - respuesta farmacológica. Estos trabajos serían los primeros que aplican la modelización farmacocinética/farmacodinámica, siendo precursores en optimización de regímenes farmacoterapéuticos ^{2,5}.

En 1950, De Jongh y Wijnans compararon la duración y acción farmacológica de dosis altas, bajas intermitentes y continuas en un modelo monocompartimental. Ese mismo año Van Gemert and Duyff desarrollaron modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos comparando distintos esquemas de dosis y trabajando también con variables que hoy se definen como farmacoeconómicas ³.

CONTINUA LA MODERNIZACIÓN

Estos avances en diversos campos, llevan a que en 1953 Friedrich Hartmut Dost (1910-1985) publique *Der Blütspiegel: kinetic der konzentrationsabläufe in der krieslanfflüssigkeit* (De los Niveles Sanguíneos...), afrontando la problemática del llamado modelo monocompartimental abierto, a la vez que define el término “*Pharmakokinetik*” ²⁻⁴.

Dost era un pediatra con excelente formación matemática, por lo que pudo hacer mano de herramientas de su formación básica para redactar adecuadamente este tipo de texto. Es interesante destacar que tanto Teorell como Dost utilizaron mucho del tiempo en el que prestaron servicio militar para profundizar sus conocimientos matemáticos ⁴.

En 1968, Dost publica una edición actualiza-

da de su primer libro, al que llamó “Bases de la Farmacocinética” (*“Grundlagen der Pharmakokinetik”*), un escrito técnica e históricamente fundamental de la farmacología ^{2,4}. En 1954, Buttler y colaboradores publican, en el *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, un importante artículo sobre la eliminación, acumulación y pautas de dosificación del fenobarbital ^{2,4}.

A mediados de la década del 50, el Profesor Edward Garrett realiza importantes estudios farmacocinéticos en hombres y animales, como los referentes a antibióticos e hipoglucemiantes y los que evalúan el efecto de esteroides en la disposición del calcio. Estos se profundizarán durante las próximas dos décadas, convirtiendo a E. Garrett en un referente en la etapa de mayor complejidad de la farmacocinética, en la década de 1960 ³.

En 1954 se publican dos artículos clásicos de la literatura fisiológica y farmacocinética. S.G. Jokipii y O. Turpeinen escriben “Cinética de la eliminación de glucosa desde la sangre, durante y luego de una infusión intravenosa continua” en *The Journal of Clinical Investigation* y J. F. Acholar junto a C. F. Code redactan, para *Gastroenterology*, “Rango de absorción de agua desde el estómago y el intestino delgado de seres humanos” ².

Hacia 1955, Joseph Swintosky, farmacéutico de la Universidad de Wisconsin, quien descolló en numerosos estudios sobre la “física farmacéutica” ó farmacotecnia y que llegara a obtener más de 40 patentes en ese campo, aborda la problemática relacionada a la semivida de eliminación y la duración de acción. Swintosky también ayudó a desarrollar el concepto de biodisponibilidad para drogas de liberación prolongada ²¹.

En 1958 en la Facultad de Farmacia de la Universidad de California, San Francisco, Sydney Riegelman inicia, junto a Wilfred Cromwell, sus publicaciones sobre farmacocinética. Por estos artículos en el *Journal of the American Pharmaceutical Association*, titulados en su conjunto “La Cinética de la Absorción Rectal” obtuvo el Ebert Prize en 1959, galardón que se otorga desde 1873, y es administrado por la American Pharmaceutical Association, siendo el más antiguo e importante del área farmacéutica en los EE.UU. ²².

Uno de los primeros trabajos que correlacionan la respuesta clínica con las concentraciones séricas de una droga, fue publicado en 1958 por P. J. Schiller y F. Buchthal. En el *Danish Medical Bulletin* muestran su trabajo sobre la acción de

la fenitoína en anomalías electroencefalográficas de pacientes epilépticos, a la vez que correlaciona las mismas con la dosis, la evolución de su concentración sérica y el tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario ².

Desde 1960, Ekkehard Krüger-Thiemer, quien trabajó durante muchos años en el Instituto de Investigación de Borstel, Alemania, establece las bases cinéticas para la dosificación de fármacos, publicando varios artículos relacionados con la teoría y aplicación de la farmacocinética a los regímenes de dosificación de sulfonamidas y antibióticos ².

REVISIONES, PRIMEROS CONGRESOS Y PERSPECTIVA

En 1961, E. Nelson, quien dos años antes había publicado, entre otros, un trabajo sobre absorción de tetraciclina, escribe la primera revisión sobre Farmacocinética con el título de “*Kinetic of drug absorption, distribution, metabolism and excretion*” en el *Journal of Pharmaceutical Science*.

El impulso que en estas últimas décadas había tenido la farmacocinética en Alemania hizo que en 1962 tuviera lugar, en Borstel, el primer simposio que incorpora en su título el término “Farmacocinética”, pudiendo ser considerada como la primera reunión científica internacional de interés en esta disciplina.

Para terminar, podemos afirmar que desde finales de la década de 1960 hasta la actualidad, fundamentalmente las aplicaciones de nuevos descubrimientos en el campo de la química (distintos tipos de cromatografía) y de la informática (nuevos microprocesadores) desencadenarán un sustancial incremento, desde el punto de vista de su aplicabilidad, en la cantidad y calidad de trabajos sobre farmacocinética en las más diversas áreas de la farmacoterapia.

La Farmacocinética comienza así a reconocerse claramente en forma diferenciada por estudiar los procesos cinéticos de los fármacos en los seres vivos y se define hoy como la sucesión de procesos tales como la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, estableciendo leyes que rigen estos comportamientos.

La farmacocinética básica encontraría su desarrollo más aplicado a la terapéutica de la mano de la Farmacocinética Clínica, acercando elementos de Biofarmacia y Farmacotecnia. Esta rama relativamente nueva de la farmacocinética se identifica con la tarea asistencial en el Monitoreo Terapéutico de Drogas (MTD).

El MTD puede definirse como una especiali-

dad clínica multidisciplinaria cuyo objetivo es mejorar la calidad de atención del paciente a través del ajuste individualizado de las dosis de drogas para las cuales, la experiencia clínica o los ensayos clínicos han mostrado mejorar la respuesta, ya sea en la población general ó en poblaciones especiales ²³.

Aquí concluye la primera etapa de lo que ha sido el nacimiento de un nuevo hijo de la far-

macología clásica, la farmacocinética clínica, siendo posible prever que dará aún mucho más al desarrollo de la historia de la farmacoterapia.

Agradecimientos. A los profesores Guillermo Bramuglia (Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, Argentina) y Pietro Fagiolino (Cátedra de Farmacología y Biofarmacia, Facultad de Química, Universidad de la República, Uruguay).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sendrail, M. (1983) *"Historia Cultural de la Enfermedad"* Ed. Espasa Calpe S.A., Madrid España, págs. 213-44 y 329-60.
- Wagner, J.G. (1981) *Pharmac. Ther.* **12**: 537-62.
- Mariño Hernández, E.L., C. Fernández Lastra & P. Modamio Charles (1998) *Farm. Hosp.* **22**: 197-204.
- Hochhaus, G. (2000) *J. Clin. Pharmacol.* **40**: 908-17
- Haggard, H.W. (1924) *J. Biol. Chem.* **59**: 737-802.
- Folin, O. (1914) *J. Biol. Chem.* **17**: 469-73; 475-81.
- Domínguez, R. & E. Pomerene (1934) *J. Biol. Chem.* **104**: 449-71.
- Axelrod, J. (1970) "Nobel Lecture", Nobel Foundation, Suecia.
- Paalzow, L.K. (1995) *Upsala J. Med. Sci.* **100**: 41-6.
- Leahy, D.E. (2004) *Biosilico* **2**: 78-84.
- Obach Vidal, R. & Doménech Berrozpe J. (1997) *"Biodisponibilidad"* en "Farmacocinética" Volumen I. "Biofarmacia y Farmacocinética". Ed. Síntesis. Madrid, págs. 19-41.
- Melnick, D, & H. Field (1939) *J. Biol. Chem.* **130**: 97-107.
- Melnick, D., M.Hochberg, H.W.Himes & B.L. Oser (1945) *J. Biol. Chem.* **160**: 1-14.
- Fagiolino, P. (1999) *"Farmacocinética y Terapéutica"*. Ed. Asociación Pro-Fundación para el Progreso de la Química. Montevideo, págs. 9-22.
- Boudia, S. (1997) *La Recherche* **183**: 845-9.
- Solomon, A.K. (1949) *J. Clin. Invest.* **28**: 1297-307.
- Wayne, R.P. (2006) Research. Physical and Theoretical Chemistry Laboratory. Oxford.
- Lawrence, F.L. (1997) *Fluoride* **30**: 140.
- Boxer, G.E. & Jelinek, V.C. (1947) *J. Biol. Chem.* **170**: 491-500.
- Boxer G.E, Jelinek V.C., Tompsett R., Dubois R. & Edison A.O. (1948) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **92**: 226-35.
- Swintosky, J.V. (1999) Curriculum Vitae. University of Kentucky (<http://www.uky.edu/Pharmacy/ps/psfaculty/jvscv.pdf>)
- Benet, L.Z. (1986) Sidney Riegelman. In Memoriam, in University of California History Digital Archives (<http://content.cdlib.org/xtf/view?docId=hb767nb3z6&doc.view=frames&chunk.id=div00100&toc.depth=1&toc.id=&brand=calisphere>).
- Gross A.S. (1998) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **46**: 95-9.