

ÍNDICE

RESUMO/ABSTRACT	27
SIGLAS E ABREVIATURAS	33
CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO GERAL	37
1. A EPILEPSIA E SUAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS	39
1.1 – Perspectiva Histórica	39
1.2 – Considerações acerca da Epilepsia	42
1.2.1 – Classificação das crises epiléticas	43
1.2.2 – Classificação das epilepsias e síndromes epiléticas	47
1.2.3 – Aspectos fisiopatológicos das crises epiléticas e epilepsias	50
1.3 – Opções Terapêuticas	55
1.3.1 – Fármacos antiepiléticos	56
1.3.2 – Cirurgia	61
1.3.3 – Estimulação do nervo vago	64
1.3.4 – Dieta cetogénica	66
CAPÍTULO II – TRÊS GERAÇÕES DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS: CARBAMAZEPINA, OXCARBAZEPINA E ACETATO DE ESLICARBAZEPINA	69
1. ENQUADRAMENTO	71
2. ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS	74
2.1 – Farmacodinamia	75
2.1.1 – Mecanismo de acção	77
2.2 – Farmacocinética	79
3. ESTUDOS E EFEITOS NO HOMEM	83
3.1 – Farmacocinética	83
3.2 – Utilidade Clínica	96
4. OBJECTIVOS DA DISSERTAÇÃO	100
CAPÍTULO III – DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO QUIRAL DE LC-UV PARA A QUANTIFICAÇÃO DO ACETATO DE ESLICARBAZEPINA E DOS SEUS METABOLITOS EM PLASMA HUMANO	103
1. INTRODUÇÃO	105
1.1 – Desenvolvimento e Validação de um Método Analítico Cromatográfico	106
1.1.1 – Selectividade	108
1.1.2 – Curva de calibração	109
1.1.3 – Limites de quantificação e de detecção	110
1.1.4 – Precisão e exactidão	111
1.1.5 – Influência da diluição	112
1.1.6 – Recuperação	112

1.1.7 – Estabilidade na matriz biológica	113
2. MATERIAL E MÉTODOS	115
2.1 – Fármacos e Reagentes	115
2.2 – Matriz Biológica	116
2.3 – Soluções <i>Stock</i> , Padrões de Calibração e Amostras de Controlo de Qualidade	117
2.4 – Preparação das Amostras	118
2.5 – Equipamento e Condições Cromatográficas	121
2.6 – Validação do Método Quiral de LC-UV em Plasma Humano	122
2.6.1 – Selectividade	122
2.6.2 – Curvas de calibração e limites de quantificação e detecção	122
2.6.3 – Precisão e exactidão	123
2.6.4 – Influência da diluição	123
2.6.5 – Recuperação	124
2.6.6 – Estabilidade na matriz biológica	124
3. RESULTADOS	125
3.1 – Separação Cromatográfica e Selectividade	125
3.2 – Curvas de Calibração e Limites de Quantificação e Detecção	127
3.3 – Precisão e Exactidão	127
3.4 – Recuperação	128
3.5 – Estabilidade	129
4. DISCUSSÃO	130
CAPÍTULO IV – MÉTODO QUIRAL DE LC-UV PARA A QUANTIFICAR O ACETATO DE ESLICARBAZEPINA E OS SEUS METABOLITOS EM MATRIZES BIOLÓGICAS DE MURGANHO	135
1. INTRODUÇÃO	137
2. MATERIAL E MÉTODOS	138
2.1 – Fármacos e Reagentes	138
2.2 – Matrizes Biológicas	138
2.3 – Soluções <i>Stock</i> , Padrões de Calibração e Amostras de Controlo de Qualidade	139
2.4 – Preparação das Amostras	141
2.5 – Equipamento e Condições Cromatográficas	142
2.6 – Validação do Método Quiral de LC-UV em Matrizes de Murganho	142
2.6.1 – Selectividade	143
2.6.2 – Curvas de calibração e limites de quantificação e detecção	143
2.6.3 – Precisão e exactidão	144
2.6.4 – Influência da diluição	144
2.6.5 – Recuperação	145
2.6.6 – Estabilidade nas matrizes biológicas	145
3. RESULTADOS	147
3.1 – Selectividade	147
3.2 – Curvas de Calibração e Limites de Quantificação e Detecção	152

3.3 – Precisão e Exactidão	153
3.4 – Recuperação	155
3.5 – Estabilidade	157
3.6 – Aplicação do método	158
4. DISCUSSÃO	160
CAPÍTULO V – FARMACOCINÉTICA E BIODISPOSIÇÃO DO ACETATO DE ESLICARBAZEPINA NO MURGANHO	163
1. INTRODUÇÃO	165
2. MATERIAL E MÉTODOS	169
2.1 – Fármacos e Excipientes	169
2.2 – Animais e Desenho Experimental	169
2.3 – Método de Quantificação do ESL e dos seus Metabolitos	170
2.4 – Análise Farmacocinética	170
3. RESULTADOS	173
3.1 – Farmacocinética do ESL no Murganho	173
3.1.1 – Biodisposição no plasma	173
3.1.1.1 – Análise farmacocinética	175
3.1.2 – Biodisposição no cérebro	176
3.1.2.1 – Análise farmacocinética	178
3.1.3 – Biodisposição no fígado	179
3.1.3.1 – Análise farmacocinética	181
3.1.4 – Distribuição plasma-cérebro dos metabolitos S-Lic e OXC	182
3.1.5 – Relação entre as concentrações hepáticas e plasmáticas para os metabolitos S-Lic e OXC	185
4. DISCUSSÃO	188
4.1 – Farmacocinética do ESL no Murganho	188
4.1.1 – Biodisposição no plasma	190
4.1.2 – Biodisposição no cérebro	192
4.1.3 – Biodisposição no fígado	193
4.1.4 – Distribuição plasma-cérebro dos metabolitos S-Lic e OXC	195
4.1.5 – Relação entre as concentrações hepáticas e plasmáticas para os metabolitos S-Lic e OXC	197
CAPÍTULO VI – FARMACOCINÉTICA E BIODISPOSIÇÃO DOS ENANTIÓMEROS S-LICARBAZEPINA E R-LICARBAZEPINA NO MURGANHO	199
1. INTRODUÇÃO	201
2. MATERIAL E MÉTODOS	206
2.1 – Fármacos e Excipientes	206
2.2 – Animais e Desenho Experimental	206
2.3 – Método de Quantificação dos Enantiómeros Lic e do Metabolito OXC	207
2.4 – Análise Farmacocinética	207
3. RESULTADOS	208
3.1 – Farmacocinética dos Enantiómeros S-Lic e R-Lic no Murganho	208

3.1.1 – Biodisposição do enantiómero S-Lic no plasma	208
3.1.1.1 – Análise farmacocinética	210
3.1.2 – Biodisposição do enantiómero S-Lic no cérebro	211
3.1.2.1 – Análise farmacocinética	214
3.1.3 – Biodisposição do enantiómero S-Lic no fígado	215
3.1.3.1 – Análise farmacocinética	218
3.1.4 – Biodisposição do enantiómero S-Lic no rim	219
3.1.4.1 – Análise farmacocinética	222
3.1.5 – Distribuição tecidual do enantiómero S-Lic e dos seus metabolitos	223
3.1.6 – Biodisposição do enantiómero R-Lic no plasma	228
3.1.6.1 – Análise farmacocinética	231
3.1.7 – Biodisposição do enantiómero R-Lic no cérebro	232
3.1.7.1 – Análise farmacocinética	235
3.1.8 – Biodisposição do enantiómero R-Lic no fígado	236
3.1.8.1 – Análise farmacocinética	239
3.1.9 – Biodisposição do enantiómero R-Lic no rim	240
3.1.9.1 – Análise farmacocinética	243
3.1.10 – Distribuição tecidual do enantiómero R-Lic e dos seus metabolitos	244
3.1.11 – Estereoselectividade na exposição aos enantiómeros S-Lic e R-Lic	249
3.1.12 – Estereoselectividade no metabolismo dos enantiómeros S-Lic e R-Lic e inversão enantiomérica	250
4. DISCUSSÃO	253
4.1 – Farmacocinética dos Enantiómeros S-Lic e R-Lic no Murganho	254
4.1.1 – Biodisposição do enantiómero S-Lic no plasma	254
4.1.2 – Biodisposição do enantiómero S-Lic no cérebro	256
4.1.3 – Biodisposição do enantiómero S-Lic no fígado	257
4.1.4 – Biodisposição do enantiómero S-Lic no rim	258
4.1.5 – Distribuição tecidual do enantiómero S-Lic e dos seus metabolitos	259
4.1.6 – Biodisposição do enantiómero R-Lic no plasma	261
4.1.7 – Biodisposição do enantiómero R-Lic no cérebro	263
4.1.8 – Biodisposição do enantiómero R-Lic no fígado	263
4.1.9 – Biodisposição do enantiómero R-Lic no rim	265
4.1.10 – Distribuição tecidual do enantiómero R-Lic e dos seus metabolitos	266
4.1.11 – Estereoselectividade na exposição aos enantiómeros S-Lic e R-Lic	267
4.1.12 – Estereoselectividade no metabolismo dos enantiómeros S-Lic e R-Lic e inversão enantiomérica	268
CAPÍTULO VII – CONCLUSÕES	271
BIBLIOGRAFIA	275

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

TABELAS:

Tabela I.1	Classificação internacional das crises epiléticas.	44
Tabela I.2	Classificação internacional das epilepsias e síndromes epiléticas.	48
Tabela I.3	Tipos de crises epiléticas e principais opções farmacológicas.	58
Tabela I.4	Mecanismos de acção dos principais fármacos antiepiléticos.	60
Tabela III.1	Reagentes usados na quantificação do ESL, S-Lic, R-Lic e OXC em plasma humano pelo método de LC desenvolvido.	116
Tabela III.2	Condições cromatográficas do método de LC desenvolvido para a quantificação do ESL, S-Lic, R-Lic e OXC em plasma humano.	121
Tabela III.3	Curvas de calibração para o ESL, S-Lic, R-Lic e OXC em plasma humano.	127
Tabela III.4	Precisão e exactidão intra e interdia para a quantificação do ESL, S-Lic, R-Lic e OXC em plasma humano.	128
Tabela III.5	Recuperação do ESL, OXC, S-Lic e R-Lic em plasma humano.	128
Tabela III.6	Estabilidade do ESL, OXC, S-Lic e R-Lic em plasma humano.	129
Tabela IV.1	Curvas de calibração para o ESL, S-Lic, R-Lic e OXC em plasma e em sobrenadante dos homogeneizados de cérebro, fígado e rim de murganho.	152
Tabela IV.2	Precisão e exactidão intra e interdia para a quantificação do ESL, S-Lic, R-Lic e OXC em plasma e em sobrenadante dos homogeneizados de cérebro, fígado e rim de murganho.	154
Tabela IV.3	Recuperação do ESL, OXC, S-Lic e R-Lic em plasma e sobrenadante dos homogeneizados de cérebro, fígado e rim de murganho.	156
Tabela IV.4	Estabilidade do ESL, OXC, S-Lic e R-Lic em plasma e sobrenadante dos homogeneizados de cérebro, fígado e rim de murganho.	157
Tabela V.1	Concentrações plasmáticas em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	173
Tabela V.2	Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos do ESL e dos seus metabolitos S-Lic, R-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	176
Tabela V.3	Concentrações cerebrais em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	176
Tabela V.4	Parâmetros farmacocinéticos cerebrais do ESL e dos seus metabolitos S-Lic, R-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	179
Tabela V.5	Concentrações hepáticas em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	179
Tabela V.6	Parâmetros farmacocinéticos hepáticos do ESL e dos seus metabolitos S-Lic, R-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	182
Tabela V.7	Análises de correlação e de regressão linear entre as concentrações plasmáticas e cerebrais médias obtidas para os metabolitos S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	183

Tabela V.8	Análises de correlação e de regressão linear entre as concentrações plasmáticas e hepáticas médias obtidas para os metabolitos S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	186
Tabela VI.1	Concentrações plasmáticas em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg do enantiômero S-Lic.	208
Tabela VI.2	Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos referentes ao enantiômero S-Lic e aos seus metabolitos R-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	211
Tabela VI.3	Concentrações cerebrais em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg do enantiômero S-Lic.	212
Tabela VI.4	Parâmetros farmacocinéticos cerebrais relativos ao enantiômero S-Lic e aos seus metabolitos R-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	215
Tabela VI.5	Concentrações hepáticas em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg do enantiômero S-Lic.	215
Tabela VI.6	Parâmetros farmacocinéticos hepáticos referentes ao enantiômero S-Lic e aos seus metabolitos R-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	218
Tabela VI.7	Concentrações renais em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg do enantiômero S-Lic.	219
Tabela VI.8	Parâmetros farmacocinéticos renais relativos ao enantiômero S-Lic e aos seus metabolitos R-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	222
Tabela VI.9	Análises de correlação e de regressão linear entre as concentrações plasmáticas e cerebrais médias obtidas para o enantiômero S-Lic e para o metabolito OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	225
Tabela VI.10	Análises de correlação e de regressão linear entre as concentrações plasmáticas e hepáticas médias obtidas para o enantiômero S-Lic e para o metabolito OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	226
Tabela VI.11	Análises de correlação e de regressão linear entre as concentrações plasmáticas e renais médias obtidas para o enantiômero S-Lic e para o metabolito OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	227
Tabela VI.12	Razões tecidulares/plasmáticas para os enantiômeros S-Lic e R-Lic e para a OXC, usando os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ obtidos após a administração oral de S-Lic (350 mg/kg) em murganhos.	228
Tabela VI.13	Concentrações plasmáticas em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg do enantiômero R-Lic.	229
Tabela VI.14	Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos referentes ao enantiômero R-Lic e aos seus metabolitos S-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	232
Tabela VI.15	Concentrações cerebrais em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg do enantiômero R-Lic.	233
Tabela VI.16	Parâmetros farmacocinéticos cerebrais relativos ao enantiômero R-Lic e aos seus metabolitos S-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	235
Tabela VI.17	Concentrações hepáticas em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg do enantiômero R-Lic.	236
Tabela VI.18	Parâmetros farmacocinéticos hepáticos referentes ao enantiômero R-Lic e aos seus metabolitos S-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	239

Tabela VI.19	Concentrações renais em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg do enantiómero R-Lic.	240
Tabela VI.20	Parâmetros farmacocinéticos renais relativos ao enantiómero R-Lic e aos seus metabolitos S-Lic e OXC obtidos em murganhos após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	243
Tabela VI.21	Análises de correlação e de regressão linear entre as concentrações plasmáticas e cerebrais médias obtidas para o enantiómero R-Lic e para o metabolito OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	246
Tabela VI.22	Análises de correlação e de regressão linear entre as concentrações plasmáticas e hepáticas médias obtidas para o enantiómero R-Lic e para os metabolitos S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	247
Tabela VI.23	Análises de correlação e de regressão linear entre as concentrações plasmáticas e renais médias obtidas para o enantiómero R-Lic e para os metabolitos S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	248
Tabela VI.24	Razões tecidulares/plasmáticas para os enantiómeros R-Lic e S-Lic e para a OXC, usando os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ obtidos após a administração oral de R-Lic (350 mg/kg) em murganhos.	249
Tabela VI.25	Racemização dos enantiómeros S-Lic e R-Lic em murganhos após a administração oral e separada de cada um deles numa dose única de 350 mg/kg.	252

FIGURAS:

Figura I.1	Etapas no desenvolvimento e progressão da epilepsia.	54
Figura II.1	Novos fármacos em desenvolvimento derivados dos antiepilépticos CBZ e OXC.	73
Figura II.2	Principais vias metabólicas da CBZ identificadas no homem.	85
Figura II.3	Vias metabólicas da OXC no homem e respectivas percentagens da dose excretadas na urina.	91
Figura II.4	Vias metabólicas do ESL no homem e respectivas percentagens encontradas no plasma e na urina durante 24 h, após a administração oral de 800 mg de ESL, uma vez ao dia, durante 8 dias, em indivíduos saudáveis.	94
Figura III.1	Estruturas químicas do ESL (nome de código: BIA 2-093), S-Lic (nome de código: BIA 2-194), R-Lic (nome de código: BIA 2-195), OXC e Pi (nome de código: BIA 2-265).	115
Figura III.2	Preparação dos padrões de calibração em plasma humano usando 5 soluções combinadas como soluções intermédias.	118
Figura III.3	Esquema de preparação das amostras de plasma humano.	120
Figura III.4	Cromatogramas representativos de extractos de plasma humano: branco e fortificado.	126
Figura IV.1	Preparação dos padrões de calibração nas matrizes biológicas de murganho: plasma e no sobrenadante dos homogeneizados de cérebro, fígado e rim.	140
Figura IV.2	Cromatogramas representativos de extractos de plasma de murganho: branco e fortificado.	148
Figura IV.3	Cromatogramas representativos de extractos de sobrenadante do homogeneizado de cérebro de murganho: branco e fortificado.	149
Figura IV.4	Cromatogramas representativos de extractos de sobrenadante do homogeneizado de fígado de murganho: branco e fortificado.	150

Figura IV.5	Cromatogramas representativos de extractos de sobrenadante do homogeneizado de rim de murganho: branco e fortificado.	151
Figura IV.6	Cromatogramas obtidos a partir de amostras de murganho 0,5 h após a administração oral de 500 mg/kg de ESL.	159
Figura V.1	Perfis plasmáticos concentração-tempo obtidos para o ESL, S-Lic, R-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	174
Figura V.2	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações plasmáticas de S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	175
Figura V.3	Perfis cerebrais concentração-tempo obtidos para o ESL, S-Lic, R-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	177
Figura V.4	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações cerebrais de S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	178
Figura V.5	Perfis hepáticos concentração-tempo obtidos para o ESL, S-Lic, R-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	180
Figura V.6	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações hepáticas de S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	181
Figura V.7	Perfis plasmáticos e cerebrais concentração-tempo obtidos para os metabolitos S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	182
Figura V.8	Razões cérebro/plasma obtidas para os metabolitos S-Lic e OXC em função dos valores estimados para os parâmetros farmacocinéticos correspondentes C_{max} e $AUC_{0-\infty}$, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL em murganhos.	184
Figura V.9	Perfis hepáticos e plasmáticos concentração-tempo obtidos para os metabolitos S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL.	185
Figura V.10	Razões hepáticas/plasmáticas obtidas para os metabolitos S-Lic e OXC em função dos valores estimados para os parâmetros farmacocinéticos correspondentes C_{max} e $AUC_{0-\infty}$, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de ESL em murganhos.	187
Figura VI.1	Perfis plasmáticos concentração-tempo obtidos para os enantiómeros S-Lic e R-Lic e para a OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	209
Figura VI.2	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações plasmáticas de S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	210
Figura VI.3	Perfis cerebrais concentração-tempo obtidos para os enantiómeros S-Lic e R-Lic e para a OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	213
Figura VI.4	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações cerebrais de S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	214
Figura VI.5	Perfis hepáticos concentração-tempo obtidos para os enantiómeros S-Lic e R-Lic e para a OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	217
Figura VI.6	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações hepáticas de S-Lic e dos seus metabolitos OXC e R-Lic, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	218

Figura VI.7	Perfis renais concentração-tempo obtidos para os enantiómeros S-Lic e R-Lic e para a OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	221
Figura VI.8	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações renais de S-Lic e dos seus metabolitos OXC e R-Lic, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic.	222
Figura VI.9	Perfis concentração-tempo obtidos para o enantiómero S-Lic e para os metabolitos R-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de S-Lic: plasmáticos e cerebrais, plasmáticos e hepáticos, e plasmáticos e renais.	223
Figura VI.10	Perfis plasmáticos concentração-tempo obtidos para os enantiómeros R-Lic e S-Lic e para a OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	230
Figura VI.11	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações plasmáticas de R-Lic e dos seus metabolitos OXC e S-Lic, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	231
Figura VI.12	Perfis cerebrais concentração-tempo obtidos para os enantiómeros R-Lic e S-Lic e para a OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	234
Figura VI.13	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações cerebrais de R-Lic e OXC em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	235
Figura VI.14	Perfis hepáticos concentração-tempo obtidos para os enantiómeros R-Lic e S-Lic e para a OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	238
Figura VI.15	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações hepáticas de R-Lic e dos seus metabolitos OXC e S-Lic, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	239
Figura VI.16	Perfis renais concentração-tempo obtidos para os enantiómeros R-Lic e S-Lic e para a OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	242
Figura VI.17	Evolução em função do tempo das razões entre as concentrações renais de R-Lic e dos seus metabolitos OXC e S-Lic, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic.	243
Figura VI.18	Perfis concentração-tempo obtidos para o enantiómero R-Lic e para os metabolitos S-Lic e OXC, em murganhos, após a administração oral de uma dose única de 350 mg/kg de R-Lic: plasmáticos e cerebrais, plasmáticos e hepáticos, e plasmáticos e renais.	244
Figura VI.19	Razão enantiomérica S/R para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ obtidos no plasma, no cérebro, no fígado e nos rins de murganho, após a administração oral e separada dos enantiómeros S-Lic e R-Lic numa dose de 350 mg/kg.	250
Figura VI.20	Razão para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ obtidos para a OXC no plasma, no cérebro, no fígado e nos rins de murganho, após a administração oral e separada dos enantiómeros S-Lic e R-Lic numa dose de 350 mg/kg.	251
Figura VI.21	Principais vias metabólicas propostas para o metabolismo dos enantiómeros S-Lic e R-Lic no murganho.	270