

## Maropitant – a novel antiemetic drug from the group of neurokinin type-1 (NK<sub>1</sub>) antagonists. Part I. Mechanisms of action, pharmacological effects and pharmacokinetics

Lewicki J., Division of Pharmacology and Toxicology, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW.

Maropitant (CJ-11,972, Cerenia™) is the first selective nonpeptide NK<sub>1</sub>-neurokinin receptor antagonist developed to treat and prevent vomiting in dogs. It is thought to act primarily at NK<sub>1</sub> receptors located in the emetic centre, particularly in the nucleus tractus solitarius. By inhibiting the binding of substance P within the emetic centre, maropitant is effective against many peripheral and central emetics including cisplatin, apomorphine and ipecac. Results of pharmacokinetic studies in dogs show that the absolute bioavailability of maropitant was markedly higher (F = 90.7%) following subcutaneous (s.c.) injection than after oral administration (F = 23.7–37.0%). Moreover, hepatic first-pass effect contributes to the low oral bioavailability of maropitant in dogs. The three intravenous dosages of maropitant (1, 2 and 8 mg/kg b.w.) did not differ significantly with regard to steady-state volume of distribution (Vd<sub>ss</sub>) with least squares means of 4.38, 5.71 and 5.47 l/kg, respectively. However, the elimination half-life (t<sub>1/2</sub>) increased from 4.36 h (1 mg/kg b.w.) to 6.3 h (8 mg/kg b.w.), whereas total body clearance decreased from 16.2 ml/min/kg (1 mg/kg b.w.) to 8.9 ml/min/kg (8 mg/kg b.w.). Urinary recovery of maropitant and its main metabolite (CJ-18,518) in dogs was minimal (<1% of the total multiple dose), thus supporting the evidence that maropitant total body clearance is primarily hepatic.

**Keywords:** maropitant, CJ-11,972, neurokinin NK<sub>1</sub> receptor blocker, tachykinin NK<sub>1</sub> receptor antagonist, substance P, antiemetic drugs.

Wymioty są złożonym odruchem fizjologicznym, który w toku ewolucji najlepiej rozwinął się u naczelnych, łasicowatych, psów, kotów oraz świń. Odruch wymiotny ma głównie na celu ochronę przed toksynami przedostającymi się do organizmu drogą pokarmową. Wymioty mogą być także objawem towarzyszącym chorobom, m.in. mocznicy, tyreotoksykozie, ropomaciczu, parwowirozie oraz robaczycom przewodu pokarmowego. Jedną z częstszych przyczyn wymiotów u psów i kotów są leki. Silne wymioty są przede wszystkim rezultatem działania leków wymiotnych (*emetica*), takich jak apomorfina, emetyna lub siarczan miedziowy. Wymioty mogą towarzyszyć podawaniu m.in. morfiny, ksylazyny, glikozydów nasteroidowych, niesteroidowych leków przeciwbólowych lub antybiotyków. Szczególnie silne

## Maropitant – nowy lek przeciwwymiotny z grupy antagonistów receptora neurokininowego typu-1.

### Część I. Mechanizmy działania, efekty farmakologiczne i farmakokinetyka

Jacek Lewicki

z Zakładu Farmakologii i Toksykologii Katedry Nauk Przedklinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

wymioty mogą być następstwem działania chemioterapeutyków przeciwnowotworowych, zwłaszcza cis-platyny, cyklofosfamid, dakarbazyny oraz metotreksatu. Ponadto towarzyszą one radioterapii (1, 2, 3).

Odruch wymiotny jest realizowany i kontrolowany przez ośrodek wymiotny, położony w obrębie tworu siatkowatego rdzenia przedłużonego. Do ośrodka wymiotnego impulsy aferentne docierają za pośrednictwem neuronów z czterech podstawowych obszarów: 1) strefy chemoreceptorowej, położonej w obrębie pola najdalszego na dnie IV komory mózgu; 2) ośrodków korowych i układu limbicznego; 3) aparatu przedsionkowego oraz 4) narządów wewnętrznych – za pośrednictwem nerwów autonomicznych (ryc. 1). Aferentna część łuku odruchowego może być stymulowana przez bodźce chemiczne, nerwowe lub psychiczne. Rozciąganie ściany przewodu pokarmowego lub mechaniczne drażnienie np. podniebienia miękkiego, otrzewnej, szyjki macicy oraz wzrost ciśnienia śródczaszkowego, także mogą wywołać reakcję wymiotną. Impulsy eferentne są przekazywane do mięśni przełyku, żołądka, jelita cienkiego oraz mięśni tłoczni brzusznej za pośrednictwem nerwów autonomicznych oraz somatycznych.

Podstawowym założeniem przedstawionego wyżej modelu odruchu wymiotnego jest to, że reakcja wymiotna może być wywołana pobudzeniem strefy chemoreceptorowej przez toksyny lub leki obecne we krwi (aktywacja humoralna), jak również pobudzeniem ośrodka wymiotnego za pośrednictwem neuronów układu autonomicznego, strefy chemoreceptorowej, aparatu przedsionkowego lub kory mózgu (aktywacja neuronalna). Opisany model zakłada więc istnienie dwóch odrębnych mechanizmów dla zapoczątkowania wymiotów. W zgodnej opinii neurofarmakologów są to jednak mechanizmy funkcjonujące równolegle, a reakcja wymiotna jest następstwem sumy pobudzeń różnych receptorów powstałych na drogach humoralnej i neuronalnej (4, 5). Taki model nie

jest pozbawiony wad i ograniczeń, dlatego coraz częściej znajduje wielu krytyków, kwestionujących dominującą rolę pojedynczego ośrodka wymiotnego (6, 7). Ponadto u poszczególnych gatunków zwierząt oraz ludzi stwierdza się znaczne różnice w zakresie mechanizmów stymulacji oraz przebiegu reakcji wymiotnej (3, 8, 9). Udział różnych neuroprzebieżników oraz odpowiadających im receptorów w regulacji odruchu wymiotnego u psów i kotów przedstawiono w tabeli 1. Szczegółowe omówienie roli poszczególnych neuroprzebieżników i receptorów w przebiegu nudności/wymiotów u ludzi i zwierząt zawierają liczne publikacje przeglądowe (10, 11, 12).

Szczególną rolę w indukowaniu wymiotów na poziomie ośrodka wymiotnego przypisuje się obecnie substancji P, będącej agonistą receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego. W marcu 2003 r. w USA po raz pierwszy dopuszczono do stosowania w profilaktyce wymiotów wywołanych chemioterapią onkologiczną u ludzi specyficznego antagonistę receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego o nazwie aprepitant (Emend™). We wrześniu 2006 r. we wszystkich krajach Unii Europejskiej dopuszczono do stosowania u psów antagonistę receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego o nazwie maropitant (Cerenia™). Lek ten może być stosowany u psów w profilaktyce oraz terapii wymiotów wywołanych różnymi czynnikami. Jednak szczególnie polecany jest w profilaktyce wymiotów będących następstwem chemioterapii onkologicznej lub choroby lokomocyjnej (13, 14).

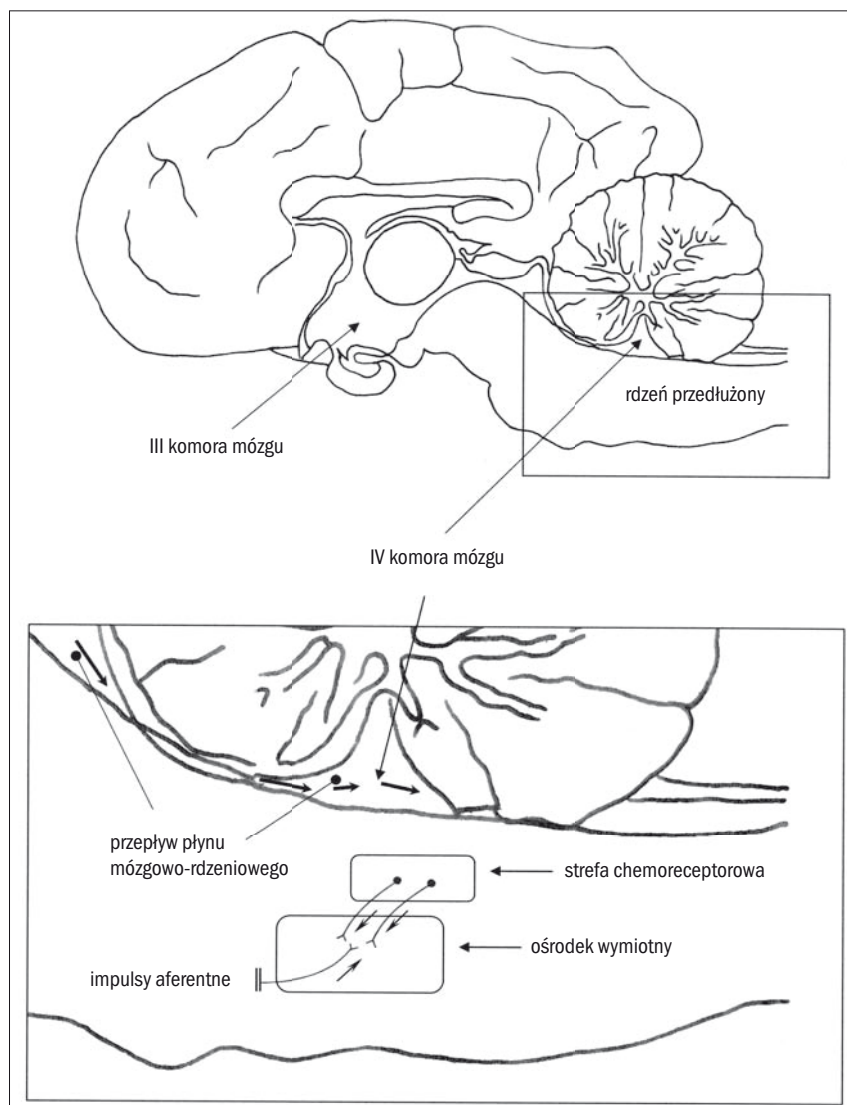
#### Substancja P i receptory NK<sub>1</sub>-neurokininowe

Substancja P (SP) jest tachykininą (neuropeptyd), złożoną z 11 aminokwasów (Arg-Pro-Liz-Pro-Gli-Gli-Fen-Fen-Gli-Leu-Met-NH<sub>2</sub>). Substancja P jest przede wszystkim agonistą receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego. Ponadto SP stymuluje receptory neurokininowe NK<sub>2</sub> oraz NK<sub>3</sub>, dla których głównymi ligandami są odpowiednio neurokinina

A (NKA) oraz neurokinina B (NKB). Obecnie znanych jest wiele innych tachykinin – m.in. neuropeptyd  $\kappa$  (NP $\kappa$ ) oraz neuropeptyd  $\gamma$  (NP $\gamma$ ). Znane są także hemokininy oraz endokininy, które swoje efekty również wywierają za pośrednictwem receptorów NK<sub>1</sub>-neurokininowych (15, 16, 17).

Receptory neurokininowe należą do rodziny błonowo-powierzchniowych receptorów metabotropowych, związanych z białkami G (dla receptora NK<sub>1</sub> są to białka G<sub>o</sub>, G<sub>i</sub>, G<sub>q</sub>, G<sub>11</sub>). Stymulacja białek G prowadzi np. do zmiany aktywności enzymów wewnątrzkomórkowych (m.in. fosfolipazy C, fosfolipazy A<sub>2</sub> oraz cykazy adenylanowej), w wyniku czego dochodzi do generowania substancji chemicznych, pełniących rolę wtórnych przekazników sygnałów wewnątrzkomórkowych. Następnym tworzenia wtórnych przekazników jest z kolei fosforylacja białek (enzymów/receptorów) przez odpowiednie kinazy białkowe albo modulacja funkcji kanałów jonowych. Stymulacja fosfolipazy C prowadzi do hydrolizy błonowego difosforanu fosfatydyloinozytolu oraz powstania trifosforanu inozytolu (IP<sub>3</sub>) i diacyloglicerolu (DAG). Aktywacja fosfolipazy A<sub>2</sub> prowadzi do mobilizacji kwasu arachidonowego. Pobudzenie zaś cykazy adenylanowej powoduje wzrost stężenia cyklicznego AMP (cAMP). Jednym z najważniejszych następstw działania IP<sub>3</sub> i DAG, będących skutkiem aktywacji receptorów NK<sub>1</sub>-neurokininowych przez tachykininy, jest wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. Jest on rezultatem uwolnienia jonów Ca<sup>2+</sup> z siateczki śródplazmatycznej, jak również wynika z napływu jonów Ca<sup>2+</sup> z przestrzeni zewnątrzkomórkowej – w następstwie otwarcia kanałów wapniowych typu L (18, 19).

Właściwości farmakologiczne substancji P oraz jej udział w czuciowej transmisji bodźców bólowych zostały po raz pierwszy opisane w 1953 r. przez Lambecka (20). Do końca XX w. szeroko opisana została także rola SP, m.in. w regulacji procesów autonomicznych, zaburzeniach psychicznych, przebiegu zapalenia oraz rozwoju nowotworów (21, 22, 23). W ostatnich latach szczególnie wiele uwagi poświęcono udziałowi SP oraz receptorów NK<sub>1</sub>-neurokininowych w regulacji odruchu wymiotnego (10, 24, 25). Ponadto przedstawiono dokładną charakterystykę farmakologiczną aprepitantu – pierwszego, specyficznego antagonisty receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego, wprowadzonego do praktyki klinicznej u ludzi (26). Należy jednak przypomnieć, że działanie wymiotne substancji P zostało po raz pierwszy opisane (u psów!) już w 1983 r. przez Carpentera i wsp. (27). Pierwsze publikacje opisujące możliwości hamowania odruchu wymiotnego u zwierząt laboratoryjnych pojawiły się natomiast dopiero 10 lat później

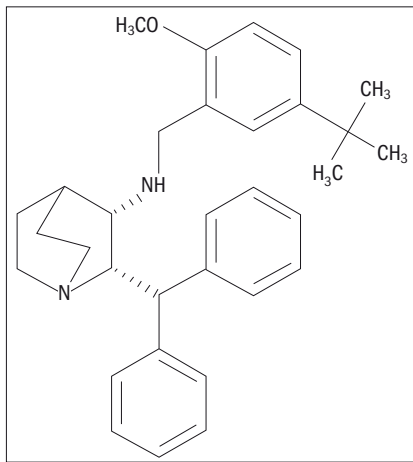


Ryc. 1. Lokalizacja ośrodka wymiotnego i strefy chemoreceptorowej w mózgu psa

Do ośrodka wymiotnego impulsy aferentne docierają za pośrednictwem neuronów z czterech podstawowych obszarów: 1) strefy chemoreceptorowej, położonej w obrębie pola najdalszego na dnie IV komory mózgu; 2) ośrodków korowych i układu limbicznego; 3) aparatu przedsionkowego oraz 4) narządów wewnętrznych – za pośrednictwem nerwów autonomicznych

(28, 29, 30). W 1995 r. po raz pierwszy opisano działanie przeciwwymiotne antagonistów receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego (CP-99,994 i GR203040) u psów. Wykazano wtedy m.in., że CP-99,994 skutecznie hamował wymioty indukowane działaniem apomorfiny lub CuSO<sub>4</sub> (31). Z kolei GR203040 okazał się skuteczny w hamowaniu odruchu wymiotnego u psów, po podaniu wyciągu z korzenia wymiotnicy (32). W 1997 r. po raz pierwszy opisano działanie przeciwwymiotne CP-99,994 w modelu choroby lokomocyjnej u kotów (33). Dopiero jednak w 2001 r. dowiedziano, że działanie przeciwwymiotne CP-99,994 u psów jest następstwem blokowania receptorów NK<sub>1</sub>-neurokininowych na poziomie ośrodka wymiotnego (m.in. jądra pasma samotnego), a nie strefy chemoreceptorowej. U psów, którym chirurgicznie zniszczono obszar strefy chemoreceptorowej obserwowano bowiem wymioty po

doustnym podaniu CuSO<sub>4</sub> lub brak wymiotów po dożylniej iniekcji apomorfiny. Jednocześnie wykazano, że u psów ze zniszczoną strefą chemoreceptorową dożylna iniekcja CP-99,994 zapobiegała wystąpieniu reakcji wymiotnej indukowanej doustnym podaniem CuSO<sub>4</sub> (34). Dlaczego jednak musiało minąć aż 20 lat od odkrycia Carpentera i wsp., aby wprowadzić na rynek nowe leki przeciwwymiotne z grupy antagonistów receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego, trudno jest jednoznacznie ocenić. Być może jedną z istotnych przyczyn tego stanu rzeczy były inne odkrycia naukowe z lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych XX w., kiedy to firmy farmaceutyczne zaczęły szeroko wprowadzać na rynek jako leki przeciwwymiotne (również w medycynie weterynaryjnej) licznych antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>-serotonergicznego, takich jak np. ondansetron, granisetron, tropisetron i dolasetron (35).



Ryc. 2. Budowa chemiczna maropitantu

### Maropitant – właściwości fizykochemiczne

Maropitant (CJ-11,972; CAS No: 359875-09-5; IUPAC: (7S,8S)-N-[(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl]-7-[di(phenyl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-8-amine; C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O; m.c. 468,6728 g/mol; ryc. 2) występuje w postaci cytrynianu (1% roztwór do iniekcji) lub cytrynianu jednowodnego (tabletki). Opis szczegółowych właściwości fizykochemicznych tego leku nie jest jednak znany, ponieważ substancja chemiczna objęta jest przez wytwórcę ścisłą ochroną patentową. Maropitant nie występuje obecnie w ogólnie dostępnych, chemicznych lub farmakologicznych bazach danych. Nie zamieszczono również charakterystyki właściwości fizykochemicznych tego leku w żadnej z dostępnych farmakopei. Z informacji zawartych w Europejskim Publicznym Raportie Oceniającym (European Public Assessment Report – EPAR) wynika, że cytrynian maropitantu jest słabo rozpuszczalny w wodzie, dlatego jako rozpuszczalnika w roztworze do iniekcji użyto mieszaniny wody i sulfobutylo-eteru-β-cyklodekstryny (SBECD). Standardowe testy stabilności dla substancji farmakologicznych wykazały, że cytrynian maropitantu jest związkiem stabilnym chemicznie. Podzielone (na pół) tabletki powinny jednak zostać zużyte w ciągu 2 dni. Roztwór do iniekcji należy zużyć w ciągu 28 dni od pierwszego nakłucia fiolki (13, 14).

### Mechanizmy działania, efekty farmakologiczne

Maropitant jest wysoko selektywnym (stała powinowactwa K<sub>i</sub> = 0,5 nM – dla receptorów NK<sub>1</sub> z obszaru prądkowia u psów), niepeptydowym antagonistą receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego, charakteryzującym się tylko niewielkim powinowactwem (IC<sub>50</sub> > 1000 nM) do receptorów NK<sub>2</sub> lub NK<sub>3</sub> (36). Maropitant, podobnie

jak inni antagoniści receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego, blokuje również kanały wapniowe typu L, chociaż jest to słabe działanie i obecnie nie przypisuje się mu istotnego znaczenia klinicznego (24, 26, 36). W dotychczasowych badaniach farmakologicznych z użyciem maropitantu, których celem było określenie charakteru i specyfiki działania przeciwwymiotnego, zamiast klasycznej reakcji wymiotnej wykorzystano model doświadczalny opisujący inną reakcję neurologiczną – tzw. stepowanie/tupanie kończynami (foot-tapping) u gerbili mongolskich (gatunek ten, podobnie jak inne gryzonie i zajęczaki, nie jest zdolny do wymiotowania). Wcześniejsze badania wykazały bowiem, że śródmózgowe (dokomorowe) infuzje selektywnego agonisty NK<sub>1</sub>-neurokininowego GR73632, będącego zmodyfikowanym analogiem substancji P (δ-Ava[L-Pro<sup>9</sup>, N-Me-Leu<sup>10</sup>] substance P-[7–11]), indukowały u gerbili rytmiczne stepowanie/tupanie tylnymi kończynami (37). Ponadto zastosowanie u gerbili specyficznych, antagonistów NK<sub>1</sub>-neurokininowych (m.in. CP-99,994 oraz L-742,694), hamowało występowanie tego odruchu. Wykazano jednocześnie, że specyficzni antagoniści receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego (na drodze mechanizmu ośrodkowego) zapobiegali występowaniu indukowanego działaniem cis-platyny wymiotów u fretek, oraz że istnieje dla tych

leków wysoka korelacja między siłą działania przeciwwymiotnego a stopniem zahamowania odruchu stepowania/tupania (38, 39).

Gerbilom mongolskim, które otrzymały pojedyncze, podskórne dawki maropitantu (1 mg/kg m.c.; n = 3) lub innego antagonisty NK<sub>1</sub>-neurokininowego – CP-122,721 (1 mg/kg m.c.; n = 2) po 2, 4 lub 8 godzinach od iniekcji blokerów NK<sub>1</sub> do bocznej komory mózgu (w celu wywołania odruchu stepowania/tupania) wstrzykiwano agonistę NK<sub>1</sub>-neurokininowego – GR73632. Następnie w odstępach 15-minutowych prowadzono obserwacje i rejestrowano obraz video z klitek, w których umieszczono pojedyncze zwierzęta. Gerbille kontrolne otrzymały wyłącznie GR73632 (n = 3) bądź tylko rozpuszczalnik (n = 2). Po 2 godzinach od iniekcji NK<sub>1</sub>-antagonistów u gerbili, którym wstrzykiwano GR73632, nastąpiło zahamowanie odruchu stepowania/tupania na poziomie 100% (maropitant) oraz ≈90% (CP-122,721). Po 4 i 8 godzinach stopień zahamowania tego odruchu wynosił odpowiednio ≈90 i 50% (maropitant) oraz ≈50% i jedynie 12% – CP-122,721 (36).

Badania farmakodynamiczne maropitantu zostały przeprowadzone także u psów (40). Celem doświadczeń, których wyniki opublikowano w 2007 r., było określenie efektywności maropitantu w modelu ostrych wymiotów

Tabela 1. Neuroprzekazniki/hormony oraz receptory uczestniczące w regulacji odruchu wymiotnego u psów i kotów (na podstawie pozycji piśmiennictwa 5; zmodyfikowano i uzupełniono)

Lokalizacja	Neuroprzekaznik/hormon	Receptor
Ośrodek wymiotny	5-hydrokсыtryptamina	5-HT <sub>1A</sub> -serotonergiczny <sup>2</sup>
	5-hydrokсыtryptamina	5-HT <sub>2/3/4</sub> -serotonergiczny <sup>3</sup>
	norepinefryna	α <sub>2</sub> -adrenergiczny <sup>3</sup>
	substancja P	NK <sub>1</sub> -neurokininowy <sup>3</sup>
	glikokortykosteroidy <sup>1</sup>	GK-glikokortykosteroidowy <sup>2</sup>
	endogenne kanabinoidy	CB <sub>1</sub> -kanabinoidowy <sup>2</sup>
Strefa chemoreceptorowa	dopamina	D <sub>2/3</sub> -dopaminergiczny <sup>3</sup>
	5-hydrokсыtryptamina	5-HT <sub>2/3/4</sub> -serotonergiczny <sup>3</sup>
	norepinefryna	α <sub>2</sub> -adrenergiczny <sup>3</sup>
	acetylocholina	M <sub>1</sub> -muskarynowy <sup>3</sup>
	histamina	H <sub>1/2</sub> -histaminergiczny <sup>3</sup>
	met- i leu-enkefalina	μ <sup>2</sup> /δ <sup>3</sup> -opioიდowy
Aparat przedsionkowy	histamina	H <sub>1/2</sub> -histaminergiczny <sup>3</sup>
	acetylocholina	M <sub>1</sub> -muskarynowy <sup>3</sup>
Kora mózgu	enkefaliny, endorfiny	μ-opioიდowy <sup>2</sup>
	endogenne benzodwazepiny	kompleks ω <sub>2</sub> /GABA <sub>A</sub> /Cl <sup>-2</sup>
Narządy wewnętrzne – zakończenia aferentne autonomicznego układu nerwowego	5-hydrokсыtryptamina	5-HT <sub>3/4</sub> -serotonergiczny <sup>3</sup>
Narządy wewnętrzne – zakończenia eferentne autonomicznego układu nerwowego oraz mięśniówka gładka przewodu pokarmowego	dopamina	D <sub>2</sub> -dopaminergiczny <sup>3</sup>
	acetylocholina	M <sub>1/2</sub> -muskarynowy <sup>3</sup>
	5-hydrokсыtryptamina	5-HT <sub>4</sub> -serotonergiczny <sup>2</sup>
	motylina	MTL-motylinowy <sup>2</sup>

<sup>1</sup> efekt przeciwwymiotny deksametazonu jest prawdopodobnie następstwem stymulacji metabotropowych (związanych z białkiem G), błonowych receptorów GK-glikokortykosteroidowych, co prowadzi do uwalniania endogennych kanabinoidów – substancji o działaniu neurodepresyjnym i przeciwwymiotnym

<sup>2</sup> efekt przeciwwymiotny wywierają agonści receptora

<sup>3</sup> efekt przeciwwymiotny wywierają antagoniści receptora



indukowanych działaniem cis-platyny (u psów w odruchu tym pośredniczą receptory 5-HT<sub>3</sub>-serotonergiczne umiejscowione na aferentnych włóknach autonomicznych oraz w ośrodku wymiotnym; u kotów natomiast, oprócz obwodowych receptorów 5-HT<sub>3</sub>, udział biorą również ośrodkowe receptory 5-HT<sub>3</sub>-serotonergiczne położone prawdopodobnie w obrębie strefy chemoreceptorowej oraz receptory 5-HT<sub>1A</sub> umiejscowione w ośrodku wymiotnym). W doświadczeniach, których celem było określenie skuteczności maropitantu w zapobieganiu wymiotom u psów, lek ten podawano doustnie w dawkach: 0 (*placebo*), 1, 2 i 3 mg/kg m.c., na 19 godzin przed dożylną infuzją cis-platyny (tab. 2). W doświadczeniach, w których badano efektywność terapeutyczną w trakcie wymiotowania (tj. zaraz po wystąpieniu pierwszego epizodu wymiotów), maropitant stosowano natomiast w postaci iniekcji podskórnej w dawce: 0 (*placebo*) i 1 mg/kg m.c. (tab. 3). W obydwu częściach doświadczenia zwierzęta były obserwowane przez 6 godzin po dożylną infuzję cis-platyny, po czym oceniano częstotliwość/czas występowania odruchu wymiotnego, jak również częstotliwość/czas występowania nudności (40).

We wszystkich grupach psów, które na 19 godzin przed dożylną infuzją cis-platyny otrzymały doustne dawki maropitantu (grupy 2–4), obserwowano zależne od dawki, istotne zmniejszenie średniej liczby epizodów wymiotowania/nudności (tab. 2), zwłaszcza w okresie 1,5–4,5 godziny po infuzji cis-platyny (40). U 8 spośród 30 psów należących do wszystkich trzech grup badawczych w ogóle nie stwierdzono wymiotów (tj. u 2, 2 i 4 psów odpowiednio z grupy 2, 3 i 4). Średnia liczba epizodów wymiotowania u psów zmniejszyła się z wartości 20,3 (grupa 1) do wartości 1,1 w grupie psów, które otrzymały maropitant w dawce 2 mg/kg m.c. (grupa 3). Nie stwierdzono jednocześnie różnicy statystycznej w wynikach uzyskanych w grupie 3 (2 mg/kg m.c.) oraz 4 (3 mg/kg m.c.). Na podstawie tej informacji oraz kryteriów selekcji dla minimalnej dawki efektywnej, doustną dawkę maropitantu wynoszącą 2 mg/kg m.c. uznano więc za optymalną w profilaktyce wymiotów, będących następstwem działania cis-platyny u psów (40). Niewiele mniejszą skuteczność przeciwwymiotną obserwowano także u psów, którym maropitant wstrzykiwano podskórnie (grupa 2) w chwili pojawienia się wymiotów (tab. 3). U badanych psów stwierdzono zmniejszenie średniej liczby epizodów wymiotowania z wartości 15,8 (grupa 1) do wartości 5,2 (grupa 2). Zaobserwowano jednocześnie, że u psów otrzymujących maropitant, średni czas zaniku odruchu wymiotnego po cis-platynie uległ niemal 2,5-krotnemu skróceniu, tj. do wartości

**Tabela 2.** Wpływ maropitantu podawanego profilaktycznie na liczbę epizodów wymiotowania/nudności po dożylną infuzję cis-platyny<sup>1</sup> u psów (40)

Nr grupy/leki	Dawka maropitantu, droga wprowadzenia, liczba zwierząt – n	Liczba epizodów wymiotowania <sup>2</sup>			Liczba epizodów nudności <sup>2</sup>	
		średnia <sup>3</sup>	95% PU <sup>4</sup>	zakres	średnia <sup>3</sup>	95% PU <sup>4</sup>
1 / <i>placebo</i> <sup>5</sup>	0 mg/kg m.c., <i>p.o.</i> , n = 10	20,3*	15,89–25,36	13–33	12,8*	9,83–15,87
2 / maropitant <sup>5</sup>	1 mg/kg m.c., <i>p.o.</i> , n = 10	2,7**	1,23–4,65	0–7	3,7	1,84–5,60
3 / maropitant <sup>5</sup>	2 mg/kg m.c., <i>p.o.</i> , n = 10	1,1	0,25–2,42	0–3	1,8	0,78–2,83
4 / maropitant <sup>5</sup>	3 mg/kg m.c., <i>p.o.</i> , n = 10	0,5	0,02–1,46	0–2	1,6	0,67–2,58

<sup>1</sup> dawka: 70 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 40 ml 0,9% NaCl (2 ml/min)

<sup>2</sup> obserwacje prowadzono w okresie do 6 godzin po rozpoczęciu infuzji cis-platyny

<sup>3</sup> średnia z modelu regresji – least squares mean (LS-mean)

<sup>4</sup> 95% przedział ufności

<sup>5</sup> tabletki podano 19 godzin przed infuzją cis-platyny

\* różnica istotna statystycznie (P < 0,05) wobec wyników w grupie 2, 3 i 4

\*\* różnica istotna statystycznie (P < 0,05) wobec wyników w grupie 3 i 4

**Tabela 3.** Wpływ maropitantu stosowanego terapeutycznie na liczbę epizodów wymiotowania oraz czas zaniku odruchu wymiotnego po dożylną infuzję cis-platyny<sup>1</sup> u psów (40)

Nr grupy/leki	Dawka, droga wprowadzenia, liczba zwierząt – n	Liczba epizodów wymiotowania <sup>2</sup>		Czas zaniku odruchu wymiotnego <sup>2</sup> (min)	
		średnia	zakres	średnia <sup>3</sup>	95% PU <sup>4</sup>
1 / 0,9% NaCl <sup>5</sup> ( <i>placebo</i> )	1 ml/kg m.c., <i>s.c.</i> , n = 12	15,8	6–31	96	69–133
2 / maropitant <sup>5</sup>	1 mg/kg m.c., <i>s.c.</i> , n = 12	5,2*	3–10	39*	28–54

Nr grupy/leki	Dawka, droga wprowadzenia, liczba zwierząt – n	Średnia <sup>3</sup> liczba epizodów wymiotowania (95% PU <sup>4</sup> ) w 30-minutowych przedziałach czasowych <sup>2</sup>			
		1–30 min	31–60 min	61–90 min	91–120 min
1 / 0,9% NaCl <sup>5</sup> ( <i>placebo</i> )	1 ml/kg m.c., <i>s.c.</i> , n = 12	5,2 (3,9–6,6)	5,9 (4,5–7,4)	2,7 (1,8–3,7)	0,3 (0,1–0,8)
2 / maropitant <sup>5</sup>	1 mg/kg m.c., <i>s.c.</i> , n = 12	4,1 (3,2–5,2)	0,3 (0,1–0,6)*	0,0 (0,0–0,1)*	0,0 (0,0–0,1)*

<sup>1</sup> dawka: 70 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 40 ml 0,9% NaCl (2 ml/min)

<sup>2</sup> obserwacje prowadzono w okresie do 6 godzin po rozpoczęciu infuzji cis-platyny

<sup>3</sup> średnia z modelu regresji – least squares mean (LS-mean)

<sup>4</sup> 95% przedział ufności

<sup>5</sup> iniekcje wykonywano zaraz po wystąpieniu pierwszego epizodu wymiotowania

\* różnica istotna statystycznie (P < 0,05) wobec wyników w grupie kontrolnej – 0,9% NaCl (*placebo*)

39 minut. Szczegółowa analiza stopnia zahamowania odruchu wymiotnego w zależności od upływu czasu wykazała jednak, że częste wymioty u psów stwierdzono tylko w ciągu pierwszych 30 minut po iniekcji maropitantu. Średnia liczba epizodów wymiotowania dla tego przedziału czasowego wynosiła wtedy 4,1 (grupa 2) i była tylko niewiele mniejsza od wartości 5,2 stwierdzonej w grupie kontrolnej (grupa 1). W okresie 31–120 min po iniekcji maropitantu, u badanych zwierząt

(grupa 2) wymioty uległy jednak niemal całkowitemu zahamowaniu u wszystkich psów, a po 2 godzinach w ogóle nie występowały (40).

Silne działanie przeciwwymiotne antagonisty NK<sub>1</sub>-neurokininowego u psów, którym wprowadzono dożylnie cis-platynę nie jest jednak obecnie żadnym zaskoczeniem, mimo że mechanizm indukcji wymiotów z użyciem tego leku jest związany przede wszystkim ze stymulacją obwodowych i ośrodkowych receptorów

Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne po dożylnym lub doustnym wprowadzeniu maropitantu<sup>1</sup> u psów (44)

Parametr	Jednostki	Wartości średnie parametrów <sup>2</sup> , dawki, drogi wprowadzenia, liczba zwierząt – n				
		1 mg/kg m.c.		2 mg/kg m.c.		8 mg/kg m.c.
		<i>i.v.</i> (n = 8)	<i>i.v.</i> (n = 8)	<i>p.o.</i> (n = 8)	<i>i.v.</i> (n = 8)	<i>p.o.</i> (n = 8)
C <sub>max</sub>	µg/l	–	–	81	–	776
t <sub>max</sub>	h	–	–	1,9	–	1,7
AUC <sub>0→∞</sub>	µg·h/l	1170	2210	561	16 900	7840
F	%	–	–	23,7	–	37,0
t <sub>1/2el</sub>	h	4,36	5,29	4,03	6,30	5,46
Cl <sub>B</sub>	ml/h/kg	970 (16,2*)	995 (16,6*)	–	533 (8,9*)	–
Vd <sub>ss</sub>	l/kg	4,38	5,71	–	5,47	–

<sup>1</sup> dożylnie wstrzykiwano roztwór maropitantu (2 lub 8 mg/ml) w 0,9% NaCl zawierającym 10% etanolu; doustnie podawano cytrynian maropitantu w postaci tabletek (prototyp tabletek komercyjnych)

<sup>2</sup> w oryginalnej publikacji podano również wartości dla odchylenia standardowego (±SD)

\* w nawiasach podano wartości wyrażone w ml/min/kg

Objaśnienia skrótów:

C<sub>max</sub> – stężenie maksymalne, t<sub>max</sub> – czas wystąpienia C<sub>max</sub>

AUC<sub>0→∞</sub> – pole pod krzywą zmian stężenia w czasie od t = 0 do t = ∞

F – ułamek dawki wchłoniętej do krwiobiegu, t<sub>1/2el</sub> – biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji,

Cl<sub>B</sub> – klirens całkowity (osocza), Vd<sub>ss</sub> – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym

Tabela 5. Parametry farmakokinetyczne po doustnym podaniu maropitantu<sup>1</sup> u psów głodzonych przez noc lub nakarmionych godzinę przed podaniem leku (44)

Parametr	Jednostki	Wartości średnie parametrów <sup>2</sup> , liczba zwierząt – n	
		psy głodzone (n = 8)	psy nakarmione (n = 8)
C <sub>max</sub>	µg/l	84,2*	82,5*
t <sub>max</sub>	h	1,50*	2,25*
AUC <sub>0-24h</sub>	µg·h/l	476*	535*

<sup>1</sup> dawka: 2 mg/kg m.c.

<sup>2</sup> w oryginalnej publikacji podano również wartości dla 95% przedziału ufności

\* nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie (P > 0,05) między grupami psów

Objaśnienia skrótów:

C<sub>max</sub> – stężenie maksymalne, t<sub>max</sub> – czas wystąpienia C<sub>max</sub>

AUC<sub>0-24h</sub> – pole pod krzywą zmian stężenia w czasie od t = 0 do t = 24h

Tabela 6. Parametry farmakokinetyczne po dożylnym lub podskórnym wprowadzeniu maropitantu<sup>1</sup> u psów (44)

Parametr	Jednostki	Wartości średnie parametrów <sup>2</sup> , dawki, drogi wprowadzenia, liczba zwierząt – n	
		1 mg/kg m.c., <i>i.v.</i>	
		(n = 8)	1 mg/kg m.c., <i>s.c.</i> (n = 8)
C <sub>max</sub>	µg/l	–	92
t <sub>max</sub>	h	–	0,75
AUC <sub>0→∞</sub>	µg·h/l	948	860
F	%	–	90,7
t <sub>1/2el</sub>	h	6,25	7,75
Cl <sub>B</sub>	ml/h/kg	1080 (18,0*)	–
Vd <sub>ss</sub>	l/kg	6,95	–

<sup>1</sup> dożylnie wstrzykiwano roztwór maropitantu (2 mg/ml) w 0,9% NaCl zawierającym 10% etanolu; podskórnie wstrzykiwano 1% roztwór cytrynianu maropitantu (prototypowy roztwór komercyjny)

<sup>2</sup> w oryginalnej publikacji podano również wartości dla odchylenia standardowego (±SD)

\* w nawiasie podano wartość wyrażoną w ml/min/kg

Objaśnienia skrótów:

C<sub>max</sub> – stężenie maksymalne, t<sub>max</sub> – czas wystąpienia C<sub>max</sub>

AUC<sub>0→∞</sub> – pole pod krzywą zmian stężenia w czasie od t = 0 do t = ∞

F – ułamek dawki wchłoniętej do krwiobiegu, t<sub>1/2el</sub> – biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji

Cl<sub>B</sub> – klirens całkowity (osocza), Vd<sub>ss</sub> – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym

5-HT<sub>3</sub>-serotonergicznymi (41, 42). Wyniki badań opublikowanych już w 2000 r. wykazały bowiem, że m.in. CP-122,721, będący wysoko specyficznym antagonistą receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego, powoduje u psów silne (86,7%) zahamowanie ostrych wymiotów indukowanych działaniem cisplatin (43). Ponadto w badaniach tych wykazano, że CP-122,721 jest u psów skutecznym lekiem również w modelu tzw. opóźnionych wymiotów, będących następstwem działania metotreksatu. Po dożylnych iniekcjach CP-122,721 stopień zahamowania odruchu wymiotowego u psów wynosił bowiem 78,2% (43).

## Farmakokinetyka

Oprócz zdolności do specyficznego blokowania receptorów oraz szlaków nerwowych biorących udział w powstawaniu wymiotów, jednym z głównych czynników decydujących o skuteczności leków przeciwwymiotnych jest ich zdolność do osiągnięcia efektywnych stężeń w tkankach lub narządach, a zwłaszcza specyficznymi ośrodkami czynnościowymi, odpowiedzialnymi za regulację odruchu wymiotowego. Szczególnie dotyczy to ich zdolności do pokonywania bariery krew-mózg. Ośrodek wymiotny, będący nadrzędną strukturą w regulacji odruchu wymiotowego, leży bowiem wewnątrz bariery krew-mózg, natomiast strefa chemoreceptorowa położona jest na zewnątrz tej bariery. Dlatego obecność we krwi nawet niewielkich ilości substancji chemicznych (toksyn, leków) łatwo prowadzi do powstania reakcji wymiotnej. Ponadto niezwykle istotną sprawą w farmakokinetyce leków przeciwwymiotnych jest poziom dostępności biologicznej po podaniu doustnym, szczególnie wtedy, gdy lek jest polecany do samodzielnego stosowania przez właściciela zwierzęcia w profilaktyce wymiotów o różnej etiologii. Maropitant jest nowym lekiem przeciwwymiotnym, objętym ścisłą ochroną patentową przez wytwórcę i niewiele wiadomo o jego właściwościach farmakokinetycznych u psów. W 2007 r. ukazał się pierwszy, jak dotąd jedyny, artykuł na ten temat (44).

## Wchłanianie

U psów maropitant jest dość szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, jednakże ilości zaabsorbowanej do krwiobiegu substancji czynnej są niewielkie (F = 23,7% – przy dawce 2 mg/kg m.c. oraz F = 37,0% – przy dawce 8 mg/kg m.c.), a wartości stężeń maksymalnych (C<sub>max</sub>) stosunkowo niskie (tab. 4). Po doustnym podaniu jednorazowych dawek maropitantu (2/8 mg/kg m.c.) w postaci tabletek, wartości stężeń maksymalnych C<sub>max</sub> = 81 i 776 µg/l stwierdzano w osoczu krwi po czasie (t<sub>max</sub>),

wynoszącym odpowiednio 1,9 i 1,7 h (44). Dla dawki 2 mg/kg m.c. podobne wartości tych parametrów ( $C_{\max} = 84,2$  i  $82,5 \mu\text{g/l}$  oraz  $t_{\max} = 1,5$  i  $2,25$  h) stwierdzono także w innej części doświadczeń, w której badano potencjalny wpływ pokarmu na biodostępność maropitantu podawanego doustnie. W doświadczeniach tych nie stwierdzono jednak, aby u psów obecność pokarmu w jakikolwiek sposób wpływała na stopień wchłaniania tego leku z przewodu pokarmowego, bowiem wszystkie parametry dostępności biologicznej ( $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ , oraz  $AUC_{0-\infty}$ ) nie różniły się w sposób istotny u psów głodzonych przez całą noc lub karmionych godzinę przed jego podaniem (tab. 5). Obliczone dla doustnej drogi podania maropitantu wartości biologicznego okresu półtrwania w fazie eliminacji, mimo 4-krotnej różnicy dawek, były zbliżone do siebie ( $t_{1/2el} = 4,03$  – dla 2 mg/kg m.c. oraz  $t_{1/2el} = 5,46$  h – dla 8 mg/kg m.c.) i nie stwierdzono dla nich różnicy w poziomie istotności statystycznej – tab. 4 (44).

Maropitant jest szybko wchłaniany do krwi po iniekcji podskórnej. U psów po iniekcji maropitantu w dawce 1 mg/kg m.c. obserwowane w osoczu wartości stężenia maksymalnego  $C_{\max} = 92 \mu\text{g/l}$  stwierdzano po czasie ( $t_{\max}$ ) wynoszącym zaledwie 0,75 h – tab. 6 (44). Szczególnie interesujące nie jest jednak wysokie tempo absorpcji tego leku z miejsca iniekcji, ale fakt, że obliczone dla iniekcji podskórnej parametry ( $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ ) są niemal identyczne z wartościami uzyskanymi u psów po doustnym podaniu dawki 2-krotnie większej (tab. 4-5), przy jednoczesnym 1,5-krotnym zwiększeniu wielkości pola pod krzywą po iniekcji podskórnej ( $AUC_{0-\infty} = 561 \mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  – tab. 4;  $AUC_{0-\infty} = 948 \mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  – tab. 6). Występowanie tego rodzaju wzajemnych zależności parametrów farmakokinetycznych w oczywisty sposób wskazuje na około 3-krotnie niższą biodostępność maropitantu po podaniu doustnym w porównaniu z iniekcją podskórną. Około 3-krotny wzrost wartości pola pod krzywą ( $AUC_{0-\infty} = 1839 \mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ ) po iniekcji podskórnej maropitantu w dawce 2 mg/kg m.c., w stosunku do wielkości pola pod krzywą ( $AUC_{0-\infty} = 561 \mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  – tab. 4) po doustnym podaniu takiej samej dawki maropitantu, obserwowano w innej części badań, w której analizowano liniość parametrów farmakokinetycznych (tab. 7). W doświadczeniu tym wykazano m.in., że wartość stężenia maksymalnego maropitantu w osoczu krwi może być uzależniona np. od płci, chociaż w treści artykułu nie przedstawiono do tego żadnego komentarza (44). U psów ułamek dawki (F) wchłoniętej do krwiobiegu po iniekcji podskórnej maropitantu (1 mg/kg m.c.) wynosi 90,7%, a więc jest około 3-krotnie

**Tabela 7.** Parametry farmakokinetyczne po podskórnym wprowadzeniu maropitantu<sup>1</sup> u psów (44)

Parametr	Jednostki	Wartości średnie parametrów <sup>2</sup> , dawki, liczba zwierząt – n		
		0,5 mg/kg m.c., (n = 6)	1 mg/kg m.c., (n = 6)	2 mg/kg m.c., (n = 6)
$C_{\max}$ (samce)*	$\mu\text{g/l}$	22,4	46,3	125,5
$C_{\max}$ (samice)*	$\mu\text{g/l}$	40,4	59,8	76,5
$t_{\max}$	h	1,6 (0,5–3,0**)	2,4 (1,0–6,0**)	3,3
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$	442	824	1839
$t_{1/2el}$	h	7,55	9,0	8,76

<sup>1</sup> podskórnie wstrzykiwano 1% roztwór cytrynianu maropitantu (prototypowy roztwór komercyjny)

<sup>2</sup> w oryginalnej publikacji podano również wartości dla 95% przedziału ufności

\* różnica istotna statystycznie ( $P = 0,044$ ) między samcami a samicami

\*\* w nawiasach podano zakres wartości

Objaśnienia skrótów:

$C_{\max}$  – stężenie maksymalne,  $t_{\max}$  – czas wystąpienia  $C_{\max}$

$AUC_{0-\infty}$  – pole pod krzywą zmian stężenia w czasie od  $t = 0$  do  $t = \infty$

$t_{1/2el}$  – biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji

**Tabela 8.** Stężenia antagonistów receptora  $NK_1$ -neurokininowego, tj. maropitantu, jego głównego metabolitu CJ-18,518 oraz CP-122,721 w osoczu krwi i tkance mózgowej, po jedнокrotnej, podskórnej iniekcji maropitantu lub CP-122,721 u gerbilii mongolskich<sup>1</sup> (36)

Czas po iniekcji <sup>2</sup> (h)	Tkanka mózgowa (TM) ( $\mu\text{g/kg}$ )		Osocze krwi (OK) ( $\mu\text{g/l}$ )		Stosunek stężeń TM/OK (średnia)			
	maropitant CJ-18,518	CP-122,721	maropitant CJ-18,518	CP-122,721	maropitant	CP-122,721		
2	36,5	-	141,0	25,4	1,2	10,6	1,76	8,89
2	33,1	-	105,3	15,8	1,1	23,5		
2	43,2	-	-	24,6	1,3	-		
4	14,5	-	17,5	22,5	2,5	5,6	1,49	2,58
4	20,2	0,9	19,4	10,0	1,8	9,5		
4	26,7	-	-	14,8	0,9	-		
8	5,2	-	7,9	1,2	-	7,2	3,59	1,07
8	5,9	-	4,8	1,8	-	4,6		
8	8,8	-	-	2,9	-	-		

<sup>1</sup> doświadczenie przeprowadzono na 5 gerbilach: (n = 3 – maropitant, s.c., 1 mg/kg m.c.) oraz (n = 2 – CP-122,721, s.c., 1 mg/kg m.c.)

<sup>2</sup> wartość nominalna, ponieważ 2/4/8 godzin przed pobraniem próbek (przed eutanazją) wstrzykiwano zwierzętom do bocznej komory mózgu agonistę  $NK_1$ -neurokininowego (GR73632), a następnie, już po wystąpieniu odruchu stepowania/tupania kończynami, gerbile obserwowano jeszcze przez 15 minut

mniej niż po podaniu doustnym; biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi natomiast  $t_{1/2el} = 7,75$  h (tab. 6) lub  $t_{1/2el} = 7,55-9,0$  h (tab. 7). Powodem stosunkowo małej biodostępności maropitantu z przewodu pokarmowego u psów nie jest jednak wyłącznie jego niedostateczne wchłanianie w jelitach, wynikające np. ze stosunkowo słabej rozpuszczalności cytrynianu maropitantu w wodzie. W doświadczeniach przeprowadzonych u psów z kateterami założonymi do żyły wrotnej (szczegółowych wyników nie podano) wykazano bowiem, że ilość wchłoniętego do krążenia wrotnego maropitantu wynosiła 50–55%, a współczynnik ekstrakcji wątrobowej<sup>1</sup> przy dawce 1 mg/kg m.c. wynosił 0,5 (44). W równym stopniu przyczyną małej dostępności biologicznej okazał się więc efekt pierwszego przejścia, będący

następstwem intensywnego metabolizmu wątrobowego maropitantu.

## Dystrybucja

Na podstawie nielicznych informacji dotyczących właściwości fizykochemicznych maropitantu można przypuszczać, że lek ten jest dobrze rozpuszczalny w niektórych rozpuszczalnikach organicznych, m.in. metanolu i etanolu. Pośrednim dowodem wysokiej lipofilności tego leku mogą być także wyniki badań poziomu jego dystrybucji do tkanki mózgowej u gerbilii mongolskich. W doświadczeniach tych wykazano, że po iniekcji podskórnej maropitantu lub innego antagonisty  $NK_1$ -neurokininowego – CP-122,721, obydwa związki szybko przechodzą przez barierę krew-mózg, przy czym obserwowane w tym samym czasie

<sup>1</sup> Współczynnik ekstrakcji wątrobowej = klirens wątrobowy/wątrobowy przyływ krwi



Tabela 9. Parametry farmakokinetyczne po doustnym podaniu maropitantu u psów (44)

Dawka, liczba zwierząt – n	Wartości średnie parametrów <sup>1</sup>			
	C <sub>max</sub> (µg/l)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/l)	t <sub>1/2el</sub> (h)
1 mg/kg m.c., (n = 6)	32,7	2,1	232	5,91
2 mg/kg m.c., (n = 6)	83,1	2,0	578	6,95
4 mg/kg m.c., (n = 6)	240,0	2,5	2453	6,92
8 mg/kg m.c., (n = 6)	612,6	1,8	6226	7,63
16 mg/kg m.c., (n = 6)	691,4	2,3	14 143	14,86*

<sup>1</sup> w oryginalnej publikacji podano również wartości dla 95% przedziału ufności

\* różnica istotna statystycznie (P ≤ 0,0077) w porównaniu z pozostałymi wynikami

Objaśnienia skrótów:

C<sub>max</sub> – stężenie maksymalne, t<sub>max</sub> – czas wystąpienia C<sub>max</sub>

AUC<sub>0-∞</sub> – pole pod krzywą zmian stężenia w czasie od t = 0 do t = ∞

t<sub>1/2el</sub> – biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji

stężenia maropitantu w postaci niezmiennionej osiągały w tkance mózgowej wartości znacznie wyższe niż w osoczu krwi (36). Przeprowadzona analiza wykazała, że już po około 2 godzinach od iniekcji, stężenia maropitantu w tkance mózgowej były 1,76-krotnie wyższe niż w osoczu krwi (tab. 8). W przypadku CP-122,721 stężenia te były jednak niemal 9-krotnie wyższe. Po 8 godzinach od iniekcji stosunek stężeń maropitantu w tkance mózgowej i osoczu był jednak jeszcze wyższy i wynosił 3,59, podczas gdy dla CP-122,721 wartość ta wynosiła już tylko 1,07. Przeprowadzona równocześnie analiza stężeń aktywnego farmakologicznie (posiadającego porównywalne działanie przeciwwymiotne), głównego metabolitu maropitantu (CJ-18,518), wykazała, że związek ten w niewielkich ilościach przechodzi przez barierę krew-mózg (tab. 8), co może potęgować działanie przeciwwymiotne substancji macierzystej (36). Podobna sugestia na temat aktywności przeciwwymiotnej głównego metabolitu została zamieszczona również w publikacji dotyczącej farmakokinetyki ezlopitantu u psów (45). Szczególnie interesującym w tym względzie wydaje się jednak fakt, że w porównaniu z CP-122,721, maropitant w okresie 2–8 godzin po iniekcji, mimo znacznie niższych wartości współczynnika stężeń tkanka mózgowa/osocze krwi, powodował jednak u gerbili o wiele silniejsze zahamowanie odruchu stepowania/tupania kończynami – tab. 3 (36). Być może jedną z istotnych przyczyn silniejszego działania maropitantu niż CP-122,721 było stosunkowo długie pozostawanie tego leku w strukturach ośrodkowego układu nerwowego (długotrwałe wiązanie receptorowe), ponieważ przy takim samym poziomie dawkowania obu leków (1 mg/kg m.c.) stosunek stężeń tkanka mózgowa/osocze krwi był po 8 godzinach dla maropitantu ponad 3-krotnie wyższy, chociaż jego stężenia w osoczu były w tym samym czasie 3-krotnie niższe (tab. 8). Ponadto u gerbili, które otrzymały dootrzewnowo aprepi-

tupania kończynami było związane z zajmowaniem 100% populacji receptorów NK<sub>1</sub>-neurokininowych w obrębie prądkowia przez ponad 48 godzin, chociaż stężenia aprepiantenu w tkance mózgowej były poniżej granicy wykrywalności metody analitycznej już po 24 godzinach od iniekcji (46).

Oprócz danych dotyczących dystrybucji maropitantu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u gerbili, nie są znane jakiegokolwiek informacje na temat jego dystrybucji do tkanek/narządów u innych gatunków zwierząt, zwłaszcza u psów. Na podstawie parametru, jakim jest objętość dystrybucji (V<sub>d</sub><sub>ss</sub> = 4,38–6,95 l/kg – tab. 4, 6), teoretycznie można zakładać, że stężenia maropitantu w różnych tkankach i narządach wewnętrznych będą wyższe niż w osoczu. Takie przypuszczenie jest jednak mało prawdopodobne, jeśli dodatkowo uwzględnimy fakt, że maropitant (podobnie jak większość innych antagonistów receptora NK<sub>1</sub>-neurokininowego) charakteryzuje się bardzo wysokim współczynnikiem wiązania z białkami osocza krwi, wynoszącym u psów powyżej 99% (36).

## Eliminacja

Maropitant jest lekiem charakteryzującym się u psów średnim tempem eliminacji z osocza, a wartości jego klirensu całkowitego (Cl<sub>B</sub>) w zakresie dawek 1–2 mg/kg m.c. wynoszą około 16–18 ml/min/kg. Po dożylniej iniekcji maropitantu w dawce 8 mg/kg m.c. wartość klirensu jest jednak 2-krotnie mniejsza i wynosi Cl<sub>B</sub> = 8,9 ml/min/kg (tab. 4, 6). Wartości biologicznego okresu półtrwania (t<sub>1/2el</sub>) maropitantu po jednokrotnej iniekcji dożylniej (1–2 mg/kg m.c.) lub podskórnej (0,5–2 mg/kg m.c.), lub po doustnym podaniu dawek w zakresie 1–8 mg/kg m.c., wynoszą u psów: 4,36–6,30 h (i.v.), 7,55–9,0 h (s.c.) oraz 4,03–7,63 h (p.o.) – tab. 4, 6, 7, 9. U psów po doustnym podaniu maropitantu w dawce 16 mg/kg m.c. wartość biologicznego

okresu półtrwania (t<sub>1/2el</sub>) wzrasta jednak aż do 14,86 h (tab. 9).

Nieliniową zależność tempa eliminacji maropitantu z osocza krwi, wskazującą na kumulowanie się leku wraz ze wzrostem jego dawki, stwierdzono także u psów po doustnym lub podskórnym zastosowaniu dawek wielokrotnych. Po podskórnych iniekcjach maropitantu w dawce 1 mg/kg m.c./dzień przez 5 kolejnych dni stężenia maropitantu w osoczu krwi, obserwowane 24 h po iniekcji pierwszej dawki (C<sub>24h</sub> = 10,4 µg/l – tab. 10), były bowiem znacznie niższe niż analogiczne stężenia obserwowane po piątej – ostatniej dawce tego leku (C<sub>24h</sub> = 15,4 µg/l). Po doustnym podaniu maropitantu w dawce 8 mg/kg m.c./dzień przez 2 dni stężenia maropitantu w osoczu, obserwowane 24 h po iniekcji pierwszej dawki (C<sub>24h</sub> = 83,1 µg/l), były również znacznie niższe niż analogiczne stężenia obserwowane po drugiej – ostatniej dawce tego leku (C<sub>24h</sub> = 270 µg/l). Podobną zależność stwierdzono także w odniesieniu do wielkości pola pod krzywą wyznaczonego w 24-godzinnym przedziale czasu (AUC<sub>0-24h</sub> – tab. 10).

Szczególnie interesujący jest fakt, że przy kumulowaniu się maropitantu w organizmie psa, zachodzącym na skutek zwiększania jego dawki całkowitej, wartość biologicznego okresu półtrwania (t<sub>1/2el</sub> = 7,78 h – tab. 10) obliczona dla ostatniej, doustnej dawki maropitantu (dawka całkowita = 16 mg/kg m.c.), była jednak 2-krotnie mniejsza od wartości t<sub>1/2el</sub> = 14,86 h, obliczonej dla takiej samej całkowitej dawki maropitantu – podanej u psów jednorazowo (tab. 9). Biorąc pod uwagę fakt, że jednym z głównych powodów stosunkowo niewielkiej doustnej biodostępności maropitantu u psów (F = 23,7–37,0%) jest intensywnie przebiegający metabolizm wątrobowy tego leku (współczynnik ekstrakcji wątrobowej = 0,5), można zakładać, że prawdopodobną przyczyną takiego zachowania się maropitantu w osoczu jest specyficznie przebiegający proces jego biotransformacji. Potwierdzeniem takiego scenariusza może być krótka informacja (szczegółowych wyników nie podano) zamieszczona w cytowanym artykule na temat metabolizmu wątrobowego maropitantu u psów (44). Głównym metabolitem maropitantu u psów (w sumie zidentyfikowano 21 metabolitów), osiągającym w osoczu krwi stężenia porównywalne ze stężeniami substancji macierzystej, jest aktywna farmakologicznie pochodna hydroksylowa o nazwie CJ-18,518. Według autorów publikacji w oksydacyjny metabolizm wątrobowy maropitantu *in vitro* zaangażowane są dwa izoenzymy cytochromu P-450, tj. CYP2D15 oraz CYP3A12. Pierwszy z nich (CYP2D15) jest izoenzymem o niskiej pojemności metabolicznej, który

Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne po podskórnym lub doustnym wprowadzeniu wielokrotnych dawek maropitantu u psów (44)

Dawka, droga wprowadzenia, liczba zwierząt - n	Wartości średnie parametrów <sup>1</sup>								
	C <sub>max</sub> (µg/l)		C <sub>24h</sub> (µg/l)		AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/l)		t <sub>1/2el</sub> (h)	Wydalenie nerkowe (%)	Cl <sub>R</sub> (ml/h/kg)
	1 dawka	ostatnia dawka	1 dawka	ostatnia dawka	1 dawka	ostatnia dawka			
1 mg/kg m.c./dzień, s.c., przez 5 dni, (n = 8)	86,7	112	10,4	15,4*	851	1240*	8,64	0,21 (0,25**) Σ = 0,46	1,70 (0,028†)
2 mg/kg m.c./dzień, p.o., przez 5 dni, (n = 8)	165	174	11,1	21,0	1240	1870	7,10	-	-
8 mg/kg m.c./dzień, p.o., przez 2 dni, (n = 8)	659	1120	83,1	270*	6750	14 700*	7,78	0,14 (0,65**) Σ = 0,79	1,40 (0,023†)

<sup>1</sup> w oryginalnej publikacji podano również wartości dla 95% przedziału ufności

\* różnica istotna statystycznie (P < 0,05) między pierwszą a ostatnią dawką

\*\* w nawiasach podano wartości dla głównego metabolitu - CJ-18,518

† w nawiasach podano wartości wyrażone w ml/min/kg

Objaśnienia skrótów:

C<sub>max</sub> - stężenie maksymalne, C<sub>24h</sub> - stężenie po 24 h, AUC<sub>0-24h</sub> - pole pod krzywą zmian stężenia w czasie od t = 0 do t = 24h, t<sub>1/2el</sub> - biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji, Cl<sub>R</sub> - klirens nerkowy

berze udział w eliminacji maropitantu z osocza krwi przy niskich dawkach maropitantu (≤ 16 mg/kg m.c.). Obserwowane *in vivo* (w przedziale dawek 1–16 mg/kg m.c.) zmniejszenie wartości klirensu całkowitego jest więc przede wszystkim następstwem saturacji CYP2D15. Przy wyższych dawkach, to CYP3A12 staje się głównym izoenzymem, odpowiedzialnym za metabolizm maropitantu u psów (44). Słusznym uzasadnieniem dla takiej argumentacji może być fakt, że w przedziale doustnych dawek maropitantu u psów, wynoszącym 1–16 mg/kg m.c., wykres przedstawiający zależność dawka/AUC przybiera kształt półparaboliczny; w przedziale dawek 16–50 mg/kg m.c. jest natomiast linią prostą (44).

Podobnie jak w przypadku metabolizmu, niewiele wiadomo na temat wydalania maropitantu. Wyniki analizy moczu pobieranego od psów w okresie stosowania dawek wielokrotnych oraz 96 godzin po ostatniej dawce maropitantu wykazały, że tylko niewielkie jego ilości (0,14–0,21%) są wydalane z moczem w postaci niezmiennionej (tab. 10). Ilości wydalonego z moczem głównego metabolitu (CJ-18,518) także były niewielkie i wynosiły 0,25–0,65% dawki. Łącznie (w postaci niezmiennionej oraz CJ-18,518) zostało wydalone z moczem tylko 0,46–0,79% dawki maropitantu. Obliczone na podstawie stężeń w moczu wartości klirensu nerkowego (Cl<sub>R</sub>) maropitantu były więc bardzo niskie i wynosiły u psów zaledwie 0,023–0,028 ml/min/kg (tab. 10). W praktyce oznacza to, że wartości klirensu całkowitego (Cl<sub>B</sub> = 16–18 ml/min/kg – tab. 4, 6) są równoznaczne z wartością klirensu wątrobowego (Cl<sub>H</sub>), ponieważ Cl<sub>B</sub> = Cl<sub>H</sub> + Cl<sub>R</sub>. Niestety nie są znane losy pozostałych 20 metabolitów,

które zostały zidentyfikowane u psów. Nie wiadomo również, jakimi drogami są one usuwane z organizmu, chociaż z pewnością badania takie zostały przeprowadzone. Z informacji zawartych w Europejskim Publicznym Raporcie Oceniającym (EPAR) wynika jednak, że u psów po doustnym podaniu wielokrotnych dawek maropitantu (5 mg/kg m.c./dzień) suma stężeń metabolitów obserwowanych w osoczu była około 2-krotnie większa niż stężenie związku w postaci niezmiennionej (14). Szczegółowe wyniki badań w zakresie metabolizmu/wydalania aprepitantu u psów (w sumie zidentyfikowano 18 metabolitów) wskazują, że ogólny charakter metabolizmu aprepitantu i maropitantu może być jednak podobny. Okazało się bowiem, że w moczu psów, w okresie 7 dni po dożylniej iniekcji znakowanego [<sup>14</sup>C]-aprepitantu w dawce 1 mg/kg m.c., w ogóle nie stwierdzono obecności aprepitantu w postaci niezmiennionej. Cztery metabolity obecne w moczu psów stanowiły jednak 34,7–40,8% dawki radioaktywności związku macierzystego. Osiem innych metabolitów obecnych w kale stanowiło natomiast kolejne 39,0–39,2% dawki [<sup>14</sup>C]. Łącznie, w okresie 7 dni od iniekcji [<sup>14</sup>C]-aprepitantu u psów, w moczu oraz kale odzyskano niemal 85% dawki radioaktywności związku macierzystego, przy czym 60–65% dawki [<sup>14</sup>C] zostało wydalone w ciągu pierwszych 3 dni (47). Badania metabolizmu wątrobowego *in vitro* przeprowadzone z użyciem ludzkich mikrosomów lub rekombinowanych ludzkich izoenzymów cytochromu P-450 (CYP3A4/3A5) wykazały, że u ludzi maropitant podlega intensywnej biotransformacji z wytworzeniem 14 metabolitów, będących głównie produktami procesów oksydacji i/lub demetylacji (48).

## Piśmiennictwo

- Berger A.M., Clark-Snow R.A.: Adverse effects of treatment. Nausea and vomiting. W *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, wyd. VII, pod red. DeVita V.T., Jr., Hellman S., Rosenberg S.A., Lippincott Williams & Wilkins 2005, str. 2515–2523.
- Quigley E.M.M., Hasler W.L., Parkman H.P.: AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2001, **120**, 263–286.
- Naylor R.J., Rudd J.A.: Mechanisms of chemotherapy/radiotherapy-induced emesis in animal models. *Oncology* 1996, **53**(Suppl. 1), 8–17.
- Harding R.K.: Concepts and conflicts in the mechanism of emesis. *Can J. Physiol. Pharmacol.* 1990, **68**, 218–220.
- Washabau R.J., Elie M.S.: Antiemetic therapy. W *Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Small Animal Practice*, pod red. Bonagura J.D., Kirk R.W., W.B. Saunders Company 1995, str. 679–684.
- Hornby P.J.: Central neurocircuitry associated with emesis. *Am. J. Med.* 2001, **111**(Suppl 8A), 106S–112S.
- Onishi T., Mori T., Yanagihara M., Furukawa N., Fukusa H.: Similarities of the neuronal circuit for the induction of fictive vomiting between ferrets and dogs. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 2007, **136**, 20–30.
- King G.L.: Animal models in the study of vomiting. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1990, **68**, 260–268.
- Veyrat-Follet C., Farinotti R., Palmer J.L.: Physiology of chemotherapy-induced emesis and antiemetic therapy. Predictive models for evaluation of new compounds. *Drugs* 1997, **53**, 206–234.
- Saito R., Takano Y., Kamiya H.: Roles of substance-P and NK<sub>1</sub> receptor in the brainstem in the development of emesis. *J. Pharmacol. Sci.* 2003, **91**, 87–94.
- Sanger G.J., Andrews P.L.R.: Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 2006, **129**, 3–16.
- Jordan K., Schmol H.J., Aapro M.S.: Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007, **61**, 162–175.
- EMA/CVMP: Cerenia. Product Information (EN). European Public Assessment Report (EPAR), 29/09/2006 Cerenia V-C-106-00-00, str. 1–42. <http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/cerenia/V-106-PI-en.pdf>
- EMA/CVMP: Cerenia. Scientific Discussion (EN). European Public Assessment Report (EPAR), EMEA/V/C/0106, EMA/CVMP/254129/2006, str. 1–22. <http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/cerenia/V-106-en6.pdf>
- Brain S.D., Cox H.M.: Neuropeptides and their receptors: innovative science providing novel therapeutic targets. *Br. J. Pharmacol.* 2006, **147**(Suppl. 1), S202–S211.
- Pennefather J.N., Lecci A., Candenias M.L., Patak E., Pinto F.M., Maggi C.A.: Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci.* 2004, **74**, 1445–1463.
- Almeida T.A., Rojo J., Nieto P.M., Pinto F.M., Hernandez M., Martin J.D., Candenias M.L.: Tachykinins and tachykinin receptors: structure and activity relationships. *Curr. Med. Chem.* 2004, **11**, 2045–2081.



18. Quartara L., Maggi C.A.: The tachykinin NK<sub>1</sub> receptor. Part I: ligands and mechanisms of cellular activation. *Neuropeptides* 1997, **31**, 537–563.
19. Satake H., Kawada T.: Overview of the primary structure, tissue-distribution, and functions of tachykinins and their receptors. *Curr. Drug Targets* 2006, **7**, 963–974.
20. Lambeck E.: Central transmission of afferent impulses. III. Incidence and significance of the substance P in the dorsal roots of the spinal cord. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1953, **219**, 197–213.
21. Quartara L., Maggi C.A.: The tachykinin NK<sub>1</sub> receptor. Part II: distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides* 1998, **32**, 1–49.
22. Saria A.: The tachykinin NK<sub>1</sub> receptor in the brain: pharmacology and putative functions. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, **375**, 51–60.
23. Severini C., Improta G., Falconieri-Ersamer G., Salvadori S., Ersamer V.: The tachykinin peptide family. *Pharmacol. Rev.* 2002, **54**, 285–322.
24. Diemunsch P., Grélot L.: Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs* 2000, **60**, 533–546.
25. Navari R.M.: Role of neurokinin-1 receptor antagonists in chemotherapy-induced emesis: summary of clinical trials. *Cancer Invest.* 2004, **22**, 569–576.
26. Dando T.M., Perry C.M.: Aprepitant. A review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004, **64**, 777–794.
27. Carpenter D.O., Briggs D.B., Strominger N.: Response of neurons of canine area postrema to neurotransmitters and peptides. *Cell Mol. Neurobiol.* 1983, **3**, 113–126.
28. Bountra C., Bunce K., Dale T., Gardner C., Jordan C., Twissell D., Ward P.: Anti-emetic profile of a non-peptide neurokinin NK<sub>1</sub> receptor antagonist, CP-99,994, in ferrets. *Eur. J. Pharmacol.* 1993, **249**, R3–R4.
29. McLean S., Ganong A., Seymour P.A., Snider R.M., Desai M.C., Rosen T., Bryce D.K., Longo K.P., Reynolds L.S., Robinson G., Schmidt A.W., Siok C., Heym J.: Pharmacology of CP-99,994: a nonpeptide antagonist of the tachykinin neurokinin-1 receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, **267**, 472–479.
30. Tattersall F.D., Rycroft W., Hargreaves R.J., Hill R.G.: The tachykinin NK<sub>1</sub> receptor antagonist CP-99,994 attenuates cisplatin induced emesis in the ferret. *Eur. J. Pharmacol.* 1993, **250**, R5–R6.
31. Watson J.W., Gonsalves S.F., Fossa A.A., McLean S., Seeger T., Obach S., Andrews P.L.: The anti-emetic effects of CP-99,994 in the ferret and the dog: role of the NK<sub>1</sub> receptor. *Br. J. Pharmacol.* 1995, **115**, 84–94.
32. Gardner C.J., Twissell D.J., Dale T.J., Gale J.D., Jordan C.C., Kilpatrick G.J., Bountra C., Ward P.: The broad-spectrum anti-emetic activity of the novel non-peptide tachykinin NK<sub>1</sub> receptor antagonist GR203040. *Br. J. Pharmacol.* 1995, **116**, 3158–3163.
33. Lucot J.B., Obach R.S., McLean S., Watson J.W.: The effect of CP-99994 on the responses to provocative motion in the cat. *Br. J. Pharmacol.* 1997, **120**, 116–120.
34. Andrews P.L.R., Kovacs M., Watson J.W.: The anti-emetic action of the neurokinin<sub>1</sub> receptor antagonist CP-99,994 does not require the presence of the area postrema in the dog. *Neurosci. Lett.* 2001, **314**, 102–104.
35. Lewicki J.: Ondansetron – nowy lek w terapii nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią lub radioterapią antynowotworową. *Życie Wet.* 2001, **76**, 323–328.
36. De la Puente-Redondo V., Tingley F.D., III, Schneider R.P., Hickman M.A.: The neurokinin-1 antagonist activity of maropitant, an antiemetic drug for dogs, in a gerbil model. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2007, **30**, 281–287.
37. Bristow L.J., Young L.: Chromodacryorrhea and repetitive hind paw tapping: models of peripheral and central tachykinin NK<sub>1</sub> receptor activation in gerbils. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, **253**, 245–252.
38. Rupniak N.M.J., Williams A.R.: Differential inhibition of foot tapping and chromodacryorrhea in gerbils by CNS penetrant and non-penetrant tachykinin NK<sub>1</sub> receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, **265**, 179–183.
39. Rupniak N.M.J., Tattersall F.D., Williams A.R., Rycroft W., Carlson E.J., Cascieri M.A., Sadowski S., Ber E., Hale J.J., Mills S.G., MacCoss M., Seward E., Huscroft I., Owen S., Swain C.J., Hill R.G., Hargreaves R.J.: In vitro and in vivo predictors of the anti-emetic activity of tachykinin NK<sub>1</sub> receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, **326**, 201–209.
40. De la Puente-Redondo V.A., Tilt N., Rowan T.G., Clemence R.G.: Efficacy of maropitant for treatment and prevention of emesis caused by intravenous infusion of cisplatin in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2007, **68**, 48–56.
41. Hesketh P.J., van Belle S., Aapro M., Tattersall F.D., Naylor R.J., Hargreaves R., Carides A.D., Evans J.K., Horgan K.J.: Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur. J. Cancer* 2003, **39**, 1074–1080.
42. Minami M., Endo T., Hirafuji M., Hamaue N., Liu Y., Hiroshige T., Nemoto M., Saito H., Yoshioka M.: Pharmacological aspects of anticancer drug-induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity. *Pharmacol. Ther.* 2003, **99**, 149–165.
43. Yamakuni H., Sawai H., Maeda Y., Imazumi K., Sakuma H., Matsuo M., Muton S., Seki J.: Probable involvement of the 5-hydroxytryptamine<sub>1</sub> receptor in methotrexate-induced delayed emesis in dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, **292**, 1002–1007.
44. Benchaoui H.A., Cox S.R., Schneider R.P., Boucher J.F., Clemence R.G.: The pharmacokinetics of maropitant, a novel neurokinin type-1 receptor antagonist, in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2007, **30**, 336–344.
45. Reed-Hagen A.E., Tsuchiya M., Shimada K., Wentland J.-A., Obach R.S.: Pharmacokinetics of ezlopitant, a novel non-peptidic neurokinin-1 receptor antagonist in preclinical species and metabolite kinetics of the pharmacologically active metabolites. *Biopharm. Drug Dispos.* 1999, **20**, 429–439.
46. Lindström E., von Mentzer B., Pählman I., Ahlstedt I., Uvebrant A., Kristensson E., Martinsson R., Novén A., de Verdier J., Vauquelin G.: Neurokinin 1 receptor antagonists: correlation between in vitro receptor interaction and in vivo efficacy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, **322**, 1286–1293.
47. Huskey S.-E.W., Dean B.J., Doss G.A., Wang Z., Hop C.E.-C.A., Anari R., Finke P.E., Robichaud A.J., Zhang M., Wang B., Strauss J.R., Cunningham P.K., Feeney W.P., Franklin R.B., Baillie T.A., Chiu S.-H.L.: The metabolic disposition of aprepitant, a substance P receptor antagonist, in rats and dogs. *Drug Metab. Dispos.* 2004, **32**, 246–258.
48. Prakash C., Lin J., Colizza K., Miao Z.: Characterization of metabolites of NK<sub>1</sub> receptor antagonist, CJ-11,972, in human liver microsomes and recombinant human CYP isoforms by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2007, **21**, 2822–2832.

Dr Jacek Lewicki, Zakład Farmakologii i Toksykologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa, e-mail: jacek\_lewicki@sggw.pl

ScanVet  
POLAND

## Suvaxyn® M. Hyo

Szczepionka dla świń przeciwko *Mycoplasma hyopneumoniae*  
Zawiesina do wstrzyknięć domięśniowych

### Skład

1 dawka (2 ml) szczepionki zawiera: inaktywowany antygen *Mycoplasma hyopneumoniae* 2×10<sup>9.0</sup> MHDCE (*Mycoplasma hyopneumoniae* DNA cell equivalents).

### Właściwości

Suvaxyn® M.Hyo jest inaktywowaną szczepionką zawierającą antygeny szczepów *Mycoplasma hyopneumoniae* izolowanych z tkanki płucnej chorych świń. Jako adiuwant zastosowano karbapol. Szczepienie prosiąt preparatem Suvaxyn® M.Hyo zabezpiecza zwierzęta przed *Mycoplasma hyopneumoniae* przez cały okres tuczu.

### Wskazania

Suvaxyn® M.Hyo jest inaktywowaną szczepionką przeznaczoną do czynnego uodparniania zdrowych świń przeciwko zakażeniom wywołanym przez *Mycoplasma hyopneumoniae*.

### Przeciwwskazania

Nie szczepić zwierząt chorych, zarobaczonych, w złym stanie ogólnym, niekompetentnych im-

munologicznie lub poddanych immunosupresji. Nie szczepić na 21 dni przed ubojem.

### Działania niepożądane

Szczepionka jest dobrze tolerowana przez zwierzęta, niekiedy w miejscu wstrzyknięcia może wystąpić obrzęk, bardzo rzadko może nastąpić wzrost ciepłoty ciała. Powyższe objawy ustępują samoistnie. Podanie szczepionki może wywołać reakcję anafilaktyczną, w takim wypadku stosować leczenie objawowe.

### Interakcje

Nie stwierdzono.

### Dawkowanie i stosowanie

Przed użyciem wstrząsnąć. Podawać prosiętom w 1 tygodniu życia, dwukrotnie, w odstępie 2 tygodni. Wstrzykiwać domięśniowo (w kark, za uchem), w dawce 2 ml na zwierzę. Szczepienie można wykonywać u zwierząt starszych, jednak jedynie do 10 tygodnia życia.

### Karencja

Nie obowiązuje.

### Warunki przechowywania

Przechowywać w ciemnym miejscu, w temperaturze 2–8°C.

### Trwałość

28 miesięcy od daty produkcji.

### Ostrzeżenia

Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci. Podczas podawania szczepionki przestrzegać zasad aseptyki. W okresie szczepienia chronić zwierzęta przed czynnikami stresowymi. W przypadku wstrzyknięcia szczepionki człowiekowi skontaktować się niezwłocznie z lekarzem.

### Opakowania

Polietylenowe flakony o pojemności 100 ml zawierające 50 dawek szczepionki pakowane po 10 sztuk w pudełko kartonowe.