

Оценка фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости препарата Веспирейт® при его однократном и многократном приемах: результаты клинического исследования I фазы

Остроумова О.Д.¹, Максимов М.Л.^{1,2}, Замерград М.В.^{1,3}, Парфенов В.А.⁴,
Захарова Е.К.⁵, Владыкин А.Л.⁵, Глобенко А.А.⁵, Капашин А.В.⁵, Ищенко К.А.⁵

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ³Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁵АО «Валента Фарм», Москва
¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36;
³Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ⁴Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1;
⁵Россия, 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

Цель исследования — оценка фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости препарата Веспирейт® (МНН: бупирон), таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия), разрабатываемого в качестве препарата для лечения функционального головокружения, у здоровых добровольцев при однократном приеме внутрь в дозах 15 и 30 мг натощак или после приема пищи и многократном приеме в суточной дозе 15 мг.

Материал и методы. АО «Валента Фарм» было проведено открытое трехэтапное рандомизированное перекрестное с двумя периодами сравнительное клиническое исследование препарата Веспирейт®. На этапах 1 и 2 проводился скрининг здоровых добровольцев и рандомизация их на две равных группы (группа 1 и группа 2), а также распределение участников в группу 3. Затем на этапе 1 здоровые добровольцы (n=24) принимали препарат Веспирейт® однократно в дозе 15 мг натощак или после еды, на этапе 2 добровольцы (n=24) принимали Веспирейт® однократно в дозе 30 мг натощак или после еды. Этап 3 был проведен с участием 18 добровольцев как нерандомизированное несравнительное исследование с приемом Веспирейта в дозе 15 мг натощак 1 раз в сутки в течение 5 дней. В ходе исследования у каждого добровольца выполнялись отборы крови для определения концентрации исследуемых веществ в плазме крови с последующим расчетом их фармакокинетических параметров. Количественное определение бупирона и двух его метаболитов — 6-гидроксбупирона (6-ОН-бус) и 1-(2-пиримидинил)-пиперазина (1-ПП) — проводили валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. Во время исследования также оценивались переносимость и безопасность: регистрировались нежелательные явления, показатели жизненно важных функций, лабораторные показатели, параметры электрокардиограммы.

Результаты. При однократном приеме исследуемого препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, в дозе 15 мг здоровыми добровольцами после приема пищи по сравнению с приемом натощак наблюдалось повышение относительной биодоступности и относительной степени всасывания бупирона, сопровождавшееся увеличением AUC_{0-1} и C_{max} бупирона в 1,5 и 2,5 раза соответственно. Также отмечалось увеличение C_{max} 6-ОН-бус в 1,4 раза и C_{max} 1-ПП в 1,2 раза. Прием пищи не оказывал влияния на AUC_{0-1} 6-ОН-бус и 1-ПП. При однократном приеме исследуемого препарата в дозе 30 мг после приема пищи по сравнению с приемом натощак наблюдалось повышение относительной биодоступности и относительной степени всасывания бупирона, сопровождавшееся увеличением AUC_{0-1} и C_{max} в 1,5 и 2,1 раза соответственно. Также отмечалось увеличение C_{max} 6-ОН-бус в 1,2 раза. Прием пищи не оказывал влияния на AUC_{0-1} 6-ОН-бус, а также на AUC_{0-1} и C_{max} 1-ПП. При многократном приеме кумуляции бупирона и его метаболитов не отмечалось.

Заключение. В исследовании установлены значения фармакокинетических параметров нового лекарственного препарата Веспирейт® в лекарственной форме таблеток пролонгированного действия при его однократном приеме натощак и после еды, а также при его многократном приеме. Показаны его отличия и преимущества по сравнению с препаратами бупирона в форме таблеток немедленного высвобождения: более высокая относительная биодоступность бупирона с уменьшением межиндивидуальных различий биодоступности и C_{max} , более стабильная плазменная концентрация бупирона со сниженными пиковыми уровнями действующего вещества и метаболита 1-ПП, увеличение в 1,2 раза $AUC_{0-\infty}$, увеличение в 2 раза $T_{1/2}$ и увеличение в 2 раза степени ретардации (MRT) для бупирона, увеличение в 1,4 раза C_{max} и MRT 6-ОН-бус, снижение $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-1} и $T_{1/2}$ метаболита 1-ПП и уменьшение отношения концентрации 1-ПП к концентрации бупирона и к 6-ОН-бус. Продemonстрирован благоприятный профиль безопасности препарата Веспирейт®.

Ключевые слова: буспирон; фармакокинетика; 6-гидроксibusпирон; 1-(2-пиримидинил)-пиперазин; таблетки с пролонгированным высвобождением; переносимость; безопасность.

Контакты: Максим Валерьевич Замерград; zamergrad@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ОД, Максимов МЛ, Замерград МВ, Парфенов ВА, Захарова ЕК, Владыкин АЛ, Глобенко АА, Капашин АВ, Ищенко КА. Оценка фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости препарата Веспирейт® при его однократном и многократном приемах: результаты клинического исследования I фазы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):53–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-53-65

Evaluation of pharmacokinetic parameters, safety and tolerability of single and multiple doses of Vespireit®: results of phase I clinical trial.

Ostroumova O.D.¹, Maksimov M.L.^{1,2}, Zamergrad M.V.^{1,3}, Parfenov V.A.⁴,

Zaharova E.K.⁵, Vladyskin A.L.⁵, Globenko A.A.⁵, Kapashin A.V.⁵, Ishchenko K.A.⁵

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ³Russian Clinical and Research Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ⁵JSC Valenta Pharm, Moscow

^{1/2/1}, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ^{2/36}, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ^{3/16}, 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia; ^{4/11}, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ^{5/26}, Ryabinovaya St., Build. 10, Moscow 121471, Russia

Objective: to evaluate the pharmacokinetic parameters, safety and tolerability of Vespireit® (INN buspirone), prolonged-release tablets, 15 mg (JSC “Valenta Pharm”, Russia), which is being developed as a drug for the treatment of functional vertigo, in healthy volunteers with a single oral dose of 15 and 30 mg on an empty stomach or after meals and multiple doses in a daily dose of 15 mg.

Material and methods. JSC “Valenta Pharm” conducted an open-label, three-stage, randomized, two-periods, cross-over comparative clinical trial of Vespireit®. At stages 1 and 2, healthy volunteers were screened and randomized into two equal groups (Group 1 and Group 2), as well as the distribution of participants in Group 3. Then, at stage 1, healthy volunteers (n=24) took Vespireit® once at a dose of 15 mg on an empty stomach or after meals, at stage 2, volunteers (n=24) took Vespireit® once at a dose of 30 mg on an empty stomach or after meals. Stage 3 was conducted in 18 volunteers as a non-randomized, non-comparative study with Vespireit® 15 mg on an empty stomach once daily for 5 days. During the study, blood samples were collected from each subject to determine the concentration of test compounds in blood plasma and subsequently calculate their pharmacokinetic parameters. Quantitative determination of buspirone and its two metabolites, 6-hydroxybuspirone (6-OH-bus) and 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine (1-PP), was performed by a validated high-performance liquid chromatography method with tandem mass spectrometric detection. During the study, tolerability and safety were also evaluated: adverse events, vital signs, laboratory parameters and electrocardiogram parameters were recorded.

Results. When the study drug Vespireit®, prolonged-release tablets, was administered once at a dose of 15 mg to healthy volunteers after a meal, an increase in the relative bioavailability and relative degree of absorption of buspirone was observed compared with the fasting state, which was accompanied by a 1.5- and 2.5-fold increase in the AUC_{0-1} and C_{max} of buspirone, respectively. In addition, the C_{max} of 6-OH-bus increased 1.4-fold and the C_{max} of 1-PP increased 1.2-fold. Meal had no effect on the AUC_{0-1} of 6-OH-bus and 1-PP. When the study drug was administered once at a dose of 30 mg after a meal, an increase in the relative bioavailability and relative degree of absorption of buspirone was observed compared with fasting, which was accompanied by an increase in the AUC_{0-1} and C_{max} by 1.5- and 2.1-fold, respectively. A 1.2-fold increase in the C_{max} of 6-OH-bus was also observed. Food had no effect on the AUC_{0-1} of 6-OH-bus and on the AUC_{0-1} and C_{max} of 1-PP. No accumulation of buspirone and its metabolites was observed with repeated dosing.

Conclusion. In the study, the values of pharmacokinetic parameters of the new drug Vespireit® in the prolonged-release tablets dosage form were determined both with single administration on an empty stomach and after meals and with multiple administration. The differences and advantages over buspirone preparations in the form of immediate-release tablets are shown: higher relative bioavailability of buspirone with a reduction in interindividual differences in bioavailability and C_{max} , more stable plasma concentration of buspirone with reduced peak values of the active substance and metabolite 1-PP, a 1.2-fold increase in $AUC_{0-\infty}$, a 2-fold increase in $T_{1/2}$, and a 2-fold increase in the degree of retardation (MRT) for buspirone, a 1.4-fold increase in C_{max} and MRT of 6-OH-bus, a decrease in $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} and $T_{1/2}$ of metabolite 1-PP, and a decrease in the ratio of the concentration of 1-PP to the concentration of buspirone and to 6-OH-bus. A favorable safety profile of Vespireit® was demonstrated.

Keywords: buspirone; pharmacokinetics; 6-hydroxybuspirone; 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine; prolonged-release tablets; tolerability; safety.

Contact: Maxim Valerievich Zamergrad; zamergrad@gmail.com

For reference: Ostroumova OD, Maksimov ML, Zamergrad MV, Parfenov VA, Zaharova EK, Vladyskin AL, Globenko AA, Kapashin AV, Ishchenko KA. Evaluation of pharmacokinetic parameters, safety and tolerability of single and multiple doses of Vespireit®: results of phase I clinical trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(4):53–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-53-65

Буспирон (8-[4-(4-пиримидин-2-илпиперазин-1-ил)бутил]-8-азаспиро[4,5]декан-7,9-дион), представитель производных азаспиродекандиона, является известным ле-

карственным средством с уникальным рецепторным профилем в отношении серотонинергической системы, применяемым в лечении тревожно-депрессивных расстройств

[1–6]. В 1986 г. буспирон в форме таблеток немедленного высвобождения был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения пациентов с генерализованным тревожным расстройством и стал одним из наиболее широко назначаемых анксиолитических препаратов благодаря доказанной эффективности и безопасности, в частности, меньшему седативному эффекту и отсутствию риска развития физической зависимости в сравнении с бензодиазепинами [7].

Впервые молекула буспилона была синтезирована в начале 1970-х годов, и с тех пор его фармакодинамика и фармакокинетика широко изучались; были подтверждены особенности фармакологического механизма действия (агонист пресинаптических и постсинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов различных структур головного мозга) [8, 9]. При пероральном применении буспирон быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и подвергается экстенсивному пресистемному метаболизму при первом прохождении, проявляя биодоступность на уровне 4% [10–12]. В ряде клинических исследований (КИ) продемонстрированы значительные межиндивидуальные различия в абсорбции буспилона из ЖКТ с различиями в C_{max} до 10 раз [13]. Буспирон подвергается окислительному метаболизму, в основном с участием изоферментов CYP3A4 системы цитохрома P450. При этом образуются различные гидроксилированные метаболиты, в том числе фармакологически активный метаболит 6-гидроксипуспирон (6-ОН-бус), который вносит значительный вклад в терапевтические эффекты препарата. Метаболит 1-(2-пиримидинил)пиперазин (1-ПП) в меньшей степени обуславливает фармакологический эффект препарата (активен в отношении 5-HT₁-рецепторов, анксиолитическая активность этого метаболита составляет примерно 20–25% от таковой буспилона), однако высокоактивен в отношении взаимодействия с α_2 -адренорецепторами и их блокады [14, 15]. Было показано, что 1-ПП способен дозозависимо нивелировать анксиолитическое действие буспилона. Кроме того, 1-ПП вносит вклад в профиль нежелательных эффектов препарата, связанных с блокадой α_2 -адренорецепторов [15, 16].

Представленный на фармацевтическом рынке буспирон в форме таблеток немедленного высвобождения (BuSpar® и другие торговые наименования в США и странах Европейского союза, Спитомин® в Российской Федерации) обладает существенными недостатками фармакокинетического профиля — экстенсивный метаболизм первого прохождения, относительно низкая биодоступность, незначительная степень ретардации (MRT) и короткий период полувыведения ($T_{1/2}$), что в совокупности сокращает продолжительность клинической эффективности препарата и требует индивидуального подбора дозы и реализации режима дозирования 2–3 раза в сутки, ограничивающего целевые показатели комплаентности. Кроме того, для лекарственных форм буспилона немедленного высвобождения характерна высокая концентрация метаболита 1-ПП (связанная в том числе с более медленным выведением этого метаболита), что приводит к неоптимальному соотношению буспирон/1-ПП и находит отражение в профиле возникающих нежелатель-

ных явлений (НЯ). Принимая во внимание эти факторы и учитывая позитивный научный и клинический опыт создания лекарственных форм буспилона с модифицированным высвобождением [17, 18], с целью возможности эффективного применения молекулы буспилона для терапии функционального головокружения АО «Валента Фарм» была разработана новая лекарственная форма в виде таблеток с пролонгированным высвобождением. Выбор функционального головокружения в качестве основного показания для назначения буспилона обусловлен уникальными фармакологическими свойствами препарата, которые позволяют корректировать аффективные нарушения, почти во всех случаях сопутствующие этому заболеванию, не ухудшая при этом течение хронической вестибулярной дисфункции, лежащей в его основе.

Целью проведенного КИ фазы I являлась оценка фармакокинетических параметров, а также безопасности и переносимости лекарственного препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, у здоровых добровольцев [19].

Материал и методы. Исследование было проведено как открытое КИ фазы I на базе ООО «Центр неотложной кардиологии им. акад. Г. Чапидзе» (Тбилиси, Грузия) в период с 18.12.2018 по 11.03.2019. Разрешение на проведение КИ было выдано Агентством государственного регулирования медицинской деятельности Министерства труда, здоровья и социальной защиты Грузии на основании приказа № 02-2144/О от 13.12.2018 (сертификат К/К №000585). Этическую экспертизу КИ провел независимый этический комитет (НЭК) ООО «Центр неотложной кардиологии им. акад. Г. Чапидзе». Все необходимые документы были предоставлены в НЭК и в регуляторный орган и одобрены ими до начала КИ. Данное КИ проводили в соответствии с Руководством Международной конференции по гармонизации по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), принципами Хельсинкской декларации, локальным законодательством, а также другими применимыми местными этическими и правовыми требованиями.

В КИ участвовали здоровые добровольцы обоих полов в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующие критериям включения/невключения.

Критериями включения являлись: наличие письменного информированного согласия добровольца на участие в КИ; индекс массы тела (ИМТ) в пределах 18,5–30,0 кг/м² включительно; верифицированный диагноз «здоров» по заключению врача-исследователя согласно информации в анамнезе, результатам физикального обследования, электрокардиографии, измерения показателей жизнедеятельности (артериального давления — АД, частоты сердечных сокращений — ЧСС, частоты дыхательных движений — ЧДД, температуры тела) и лабораторных показателей; для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом — отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции с визита скрининга до 30 дней после последнего приема препарата включительно, либо отсутствие репродуктивного потенциала; в случае использования гормональных контрацептивов они должны быть отменены не менее чем за 2 мес до начала КИ; согласие придерживаться адекватных мето-

дов контрацепции с партнерами с сохраненным репродуктивным потенциалом с визита скрининга до 30 дней после последнего приема исследуемого препарата (ИП) Веспирейт®.

К критериям не включения относились: наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболеваний ЖКТ, печени, почек, крови; наличие положительного результата хотя бы одного из следующих тестов: анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В или С, мочи на содержание наркотических и сильнодействующих веществ, положительного результата теста на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе, теста на беременность у женщин; значения стандартных лабораторных и инструментальных показателей, выходящие за границы нормы и определяемые как «клинически значимые» врачом-исследователем; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед до начала КИ; любая диета, например вегетарианская, в течение 2 нед до начала КИ; наличие в период 7 дней до визита рандомизации КИ клинически значимых симптомов (например, рвота, диарея и т. д.) или патологии ЖКТ (например, хроническая диарея, хроническое воспаление кишечника и др.) или других состояний, которые могут повлиять на всасывание, распределение, метаболизм или выведение ИП Веспирейт® (по оценке врача-исследователя); наличие в анамнезе алкогольной зависимости или злоупотребления алкоголем (прием более чем 5 ед. алкоголя в неделю, где каждая единица равна эквиваленту 25 мл крепких напитков или 250 мл пива) в период ≤ 1 года до начала КИ, повышенной чувствительности к Веспирейту или любому из компонентов препарата, тяжелой печеночной недостаточности, тяжелой почечной недостаточности, глаукомы, миастении, непереносимости лактозы, дефицита лактазы и синдрома мальабсорбции глюкозы и галактозы; невозможность обходиться без пищи в течение по крайней мере 14 ч и приема ИП натошак; хирургические вмешательства на органах ЖКТ (за исключением аппендэктомии); донорская сдача крови (≥ 450 мл крови или плазмы) менее чем за 2 мес до начала КИ; для женщин: продолжающийся прием пероральных или трансдермальных гормональных контрацептивов либо их отмена менее чем за 60 дней до первого визита КИ; прием ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) менее чем за 28 дней до начала КИ; прием любых других лекарственных препаратов, в том числе витаминов, БАД, растительных препаратов, менее чем за 28 дней до начала КИ; употребление пищевых продуктов и/или напитков, содержащих кофеин, метилксантины, маковые зерна, и/или алкоголя за 48 ч до начала КИ и содержащих цитрусовые (в том числе грейпфрут) и/или клюкву за 7 дней до начала каждого визита КИ; для женщин: добровольцы с сохраненным репродуктивным потенциалом, имеющие незащищенный половой акт с нестерилизованным партнером мужского пола в течение 30 дней до начала КИ; для женщин: положительный тест на беременность, период лактации и/или грудного вскармливания; участие в любом другом КИ либо прием ИП менее чем за 3 мес до начала КИ; затрудненный доступ в вену, усложняющий или делающий невозможной установку катетера и частый отбор крови; курение более 10 сигарет в день; невозможность понимать инструкции протокола или следовать им.

КИ состояло из трех этапов. Этапы 1 и 2 имели аналогичный дизайн и представляли собой открытое рандомизированное перекрестное с двумя периодами сравнительное КИ с однократным приемом здоровыми добровольцами каждой дозы ИП (Веспирейт®) натошак или после еды. На этапе 1 добровольцы во время каждого из двух периодов однократно принимали ИП в дозе 15 мг (одну таблетку), а на этапе 2 — в дозе 30 мг (две таблетки). Каждый доброволец в одном периоде принимал ИП натошак, в другом — после высококалорийного стандартизированного завтрака с высоким содержанием жиров. В соответствии с рекомендациями руководства по оценке влияния приема пищи на биодоступность и биоэквивалентность лекарственных препаратов (FDA США) в качестве приема пищи был выбран высококалорийный стандартизированный завтрак с энергетической ценностью от 800 до 1000 ккал, из которых не менее 50% (500–600 ккал) составляли жиры, примерно 35% (250 ккал) — углеводы и примерно 15% (150 ккал) — белки [20]. Порядок приема ИП натошак или после еды определялся схемой рандомизации. Этап 3 являлся открытым нерандомизированным КИ с многократным приемом ИП здоровыми добровольцами один раз в день натошак. Добровольцы принимали на этапе 3 ИП в дозе 15 мг один раз в сутки натошак в течение 5 дней. Здоровые добровольцы на всех этапах принимали препарат Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг [производитель Доппель Фармацеутици С.р.Л., Италия (Doppel Farmaceutici S.R.L., Italy) для АО «Валента Фарм»].

Для участия в КИ были скринированы 77 здоровых добровольцев. На скрининге у 72 добровольцев было подтверждено соответствие критериям включения и отсутствие критериев не включения. У четырех скринированных добровольцев были выявлены отклонения лабораторных показателей от нормальных значений, что являлось критерием не включения, еще один доброволец не был включен из-за невозможности следовать процедурам протокола. Шестьдесят шесть из 72 добровольцев, полностью соответствующие критериям включения и не имеющие критериев не включения, были рандомизированы для получения ИП (24 добровольца на этапе 1; 24 добровольца — на этапе 2; 18 добровольцев — на этапе 3 КИ). На случай замены добровольцев, выбывших из КИ до приема препарата, еще шесть добровольцев были отобраны в качестве дублеров. Дублеры до момента дозирования проходили обследование и процедуры КИ в том же объеме, что и рандомизированные добровольцы. Схема проведения КИ представлена на рисунке.

На этапах 1 и 2 скрининг занимал от 1 до 14 дней до первого приема ИП (см. рисунок). Период 1 этапа 1 включал госпитализацию здоровых добровольцев, которая происходила не менее чем за 11 ч до начала дозирования ИП, после которой проводились рандомизация, исходный отбор крови, дозирование ИП. На этапе 1 добровольцы однократно получали одну таблетку ИП Веспирейт® (15 мг) перорально утром натошак или через 30 мин после приема пищи с высоким содержанием жиров и запивали 240 мл негазированной воды. Таким образом, каждый доброволец в одном периоде принимал препарат Веспирейт® натошак, а в другом — после высококалорийного стандартизированного завтрака с высоким

содержанием жиров. Далее в течение 48 ч после приема препарата отбирались 18 образцов крови: 0 ч (до приема лекарственного средства), через 0,33 (20 мин), 0,67 (40 мин), 1,00, 1,33 (1 ч 20 мин), 1,67 (1 ч 40 мин), 2,00, 2,50 (2 ч 30 мин), 3,00, 3,50 (3 ч 30 мин), 4,00, 5,00, 6,00, 8,00, 12,00, 24,00, 36,00 и 48,00 ч после приема ИП в каждом периоде. Доброволец выписывался из клиники не менее чем через 48 ч после приема ИП, после чего в течение 7–14 сут проводился период «отмывки», что составляло $\geq 6 T_{1/2}$ ИП. Процедуры периода II были аналогичны периоду I, за исключением процедуры рандомизации, которая в периоде II не проводилась. На этапе 2 добровольцы получали однократно две таблетки (30 мг) Веспирейта перорально утром натощак или через 30 мин после высококалорийного стандартизированного завтрака с высоким содержанием жиров. Далее у пациентов в течение 48 ч после приема ИП проводили отбор 18 образцов крови по графику, аналогичному этапу I. Для контроля параметров безопасности выполнялись дополнительные отборы крови на скрининге, по окончании периода I и при завершении КИ. Завершение КИ проходило не менее чем через 48 ч после приема препарата в периоде II или в день досрочного завершения добровольцем участия в КИ.

На этапе 3 скрининг в группе происходил также в течение от 1 до 14 дней до первого приема ИП. Госпитализация проводилась не менее чем за 11 ч до начала дозирования ИП Веспирейт®. Далее в течение последующих 5 дней добровольцы принимали Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, по одной таблетке 1 раз в день (перорально натощак, запивая 240 мл негазированной воды), так как согласно инструкции оригинального препарата BuSpar® (Bristol-Myers Squibb Company, США) равновесная концентрация буспилона может достигаться через 2 дня [21]. Предполагалось, что прием ИП в течение 5 дней позволит гарантированно достичь равновесной концентрации у всех субъектов КИ. Отборы 22 образцов крови на этапе 3 проводились по графику:

- исходный отбор крови (до приема ИП Веспирейт®);
- в течение последующих 5 дней:
 - дни 1–4 – 0 ч (до приема лекарственного средства);
 - день 5: 0 ч (до приема лекарственного средства), а также через 0,33 (20 мин), 0,67 (40 мин), 1,00, 1,33 (1 ч 20 мин), 1,67 (1 ч 40 мин), 2,00, 2,50 (2 ч 30 мин), 3,00, 3,50 (3 ч 30 мин), 4,00, 5,00, 6,00, 8,00, 12,00, 24,00, 36,00 и 48,00 ч после приема препарата.

Для контроля параметров безопасности выполнялись дополнительные отборы крови на скрининге, до приема ИП в день 5 и при завершении этапа 3. Завершение этапа 3 происходило через 48 ч после последнего приема ИП или в день досрочного завершения добровольцем КИ. Выписка из клиники проводилась не менее чем через 48 ч после последнего приема ИП.

Количественное определение буспилона и двух его метаболитов – 6-ОН-бус и 1-ПП – проведено с использованием предварительно валидированного метода селективной высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

На этапах 1 и 2 для каждого добровольца рассчитывались следующие фармакокинетические параметры: максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента (t) забора последнего образца крови с концентрацией выше предела количественного определения (AUC_{0-t}), площадь под кривой «концентрация – время» в интервале времени от 0 до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), период полувыведения ($T_{1/2}$), общий клиренс (Cl/F), кажущийся объем распределения (V_d/F),

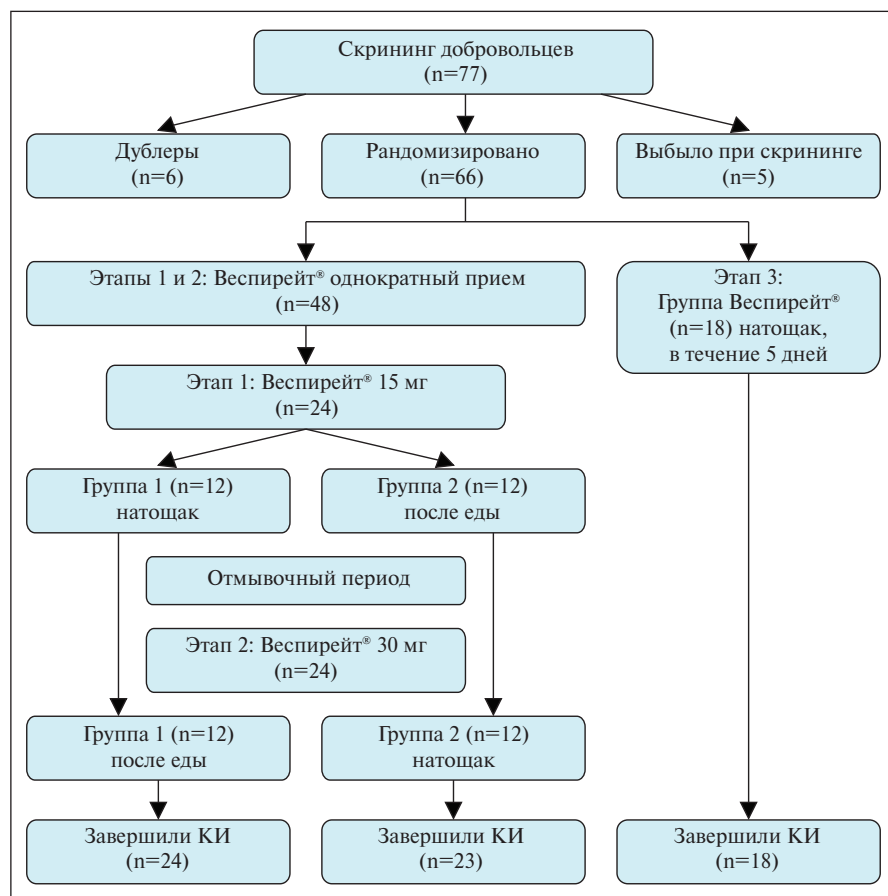


Схема проведения клинического исследования на этапах 1–3.
Распределение и динамика здоровых добровольцев в ходе исследования
Scheme of the clinical trial in stages 1, 2, and 3.
Distribution and dynamics of healthy volunteers in the clinical trial

константа элиминации (K_{el}). На этапе 3 рассчитывались фармакокинетические параметры: максимальная концентрация ($C_{max, ss}$) в интервале дозирования (день 5), остаточные концентрации при многократном введении (C_{trough} , дни 1–6 соответственно), время достижения максимальной концентрации в интервале дозирования ($T_{max, ss}$, день 5), площадь под кривой «концентрация – время» в интервале времени дозирования от 0 до $\tau = 24$ ч ($AUC_{0-\tau}$, день 5), площадь под кривой «концентрация – время» в интервале времени от 0 до момента (t) забора последнего образца крови с концентрацией выше предела количественного определения ($AUC_{0-t, ss}$, день 5), площадь под кривой «концентрация – время» в интервале времени от 0 до бесконечности ($AUC_{0-\infty, ss}$, день 5), общий клиренс (Cl_{ss}/F , день 5), период полувыведения ($T_{1/2, ss}$, день 5), константа элиминации ($K_{el, ss}$, день 5).

Оценку влияния приема пищи на биодоступность Веспирейта на этапах 1 и 2 проводили с помощью расчета 90% доверительного интервала (ДИ) для отношения геометрических средних значений AUC_{0-t} и C_{max} буспирона и метаболитов, полученных после приема препарата после завтрака (F), к параметрам, полученным после приема ИП натощак (N). Оценку кумуляции буспирона при многократном приеме проводили с помощью оценки отношения средних геометрических значений площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» в интервале дозирования от 0 до момента (τ) 24 ч ($AUC_{0-\tau}$ или AUC_{0-24}) и C_{max} и построения 90% ДИ для этих параметров, для сравнения использовались данные этапа 1 (AUC_{0-24} или $AUC_{0-\tau}$ и C_{max}).

Оценку безопасности и переносимости проводили на всех этапах КИ. Регистрацию НЯ проводили с момента подписания добровольцем информированного согласия и до завершения всех процедур через 48 ч после последнего приема ИП. Популяция оценки безопасности и переносимости включала данные всех добровольцев, получивших хотя бы одну дозу ИП, т. е. данные всех 66 добровольцев, включенных в КИ (см. рисунок).

Оценку безопасности проводили путем регистрации и мониторинга НЯ, оценки их типа, частоты и тяжести по данным: жалоб, результатов физикального обследования, результатов оценки ЧСС и АД, ЧДД, температуры тела, лабораторного мониторинга (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи); оценки параметров электрокардиограммы. Параметры безопасности были описаны при помощи описательной статистики. Статистической гипотезы о равенстве частот НЯ не выдвигалось, в связи с чем сравнительный анализ данных о НЯ не проводился. Для оценки причинно-следственной связи НЯ с приемом ИП использовали алгоритм Наранжо.

При анализе влияния приема пищи на фармакокинетику буспирона и его метаболитов (этапы 1 и 2) оценивали относительную биодоступность и относительную степень всасывания ИП натощак и после приема пищи. Сравнение средних

значений данных параметров проводилось на основе мультипликативной модели. После проведения логарифмического преобразования оценка исследуемых фармакокинетических параметров проводилась с помощью дисперсионного анализа ANOVA. Были оценены 90% ДИ для отношений скорректированных средних геометрических значений, вычисленных по методу наименьших квадратов (оцененные маргинальные средние геометрические значения) AUC_{0-t} и C_{max} . Нулевая гипотеза об отсутствии влияния фактора приема пищи должна была быть отвергнута, если ДИ для отношения генеральных средних будет лежать вне границ 80,00–125,00%. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) оценивали с помощью теста Вилкоксона–Манна–Уитни с построением 90% ДИ. При оценке кумуляции ИП при многократном приеме на этапе 3 предполагалось, что площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» в интервале дозирования от 0 до момента (τ) 24 ч ($AUC_{0-\tau}$) и C_{max} имеют ln-нормальное распределение. В соответствии с этим положением сравнение средних значений данных параметров проводилось на основе мультипликативной модели. Так как на этапе 3 не было предусмотрено использование повторного/перекрестного дизайна, для сравнения использовались данные этапа 1 (AUC_{0-24} и C_{max}). После проведения логарифмического преобразования сравнение исследуемых фармакокинетических параметров проводилось с помощью непарного t-теста в модификации Уэлча для учета неравных дисперсий. Были оценены 90% ДИ для отношений средних геометрических значений $AUC_{0-\tau}$ (AUC_{0-24}) и C_{max} .

Результаты. В КИ были скринированы 77 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно (см. рисунок). Для получения ИП (Веспирейт®) 66 здоровых добровольцев были рандомизированы в три группы: по 24 на этапах 1 и 2 (группы 1 и 2) и 18 на этапе 3 (группа 3). Еще шесть человек были отобраны в качестве дублеров на случай замены выбывших из КИ добровольцев.

Из 66 рандомизированных здоровых добровольцев КИ по протоколу завершили 65 человек. Один участник досрочно прекратил участие в КИ из-за заболевания корью, классифицированного как серьезное НЯ (СНЯ; см. рисунок). Из 24 здоровых добровольцев, рандомизированных в ходе этапов 1 и 2, и 18 человек, рандомизированных в ходе этапа 3, было 14 (58,3%) мужчин и 10 (41,7%) жен-

Таблица 1.

Демографические, биометрические данные и основные жизненные показатели на этапах 1–3, $M \pm SD$

Table 1.

Demographic, biometric, and vital characteristics of patients on stages 1–3, $M \pm SD$

Этап	Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧДД в минуту
1	30,8±9,939	25,6±3,090	74,5±6,53	118,8±8,60	75,7±4,97	17,1±0,85
2	29,8±7,656	25,6±3,705	71,6±7,03	120,3±5,97	76,4±5,10	17,9±1,47
3	29,2±6,437	25,0±2,943	71,8±7,23	118,9±6,52	75,6±4,80	17,0±1,03

Примечание. Данные представлены для популяции добровольцев, рандомизированных на этапе 1 (n=24), на этапе 2 (n=24) и на этапе 3 (n=18). М – среднее арифметическое; SD (standard deviation) – стандартное отклонение (здесь и в табл. 2–4).

щин; 10 (41,7%) мужчин и 14 (58,3%) женщин и 15 (83,3%) мужчин и 3 (16,7%) женщины соответственно. По демографическим характеристикам, биометрическим данным и основным жизненным показателям группы здоровых добровольцев на этапах 1–3 не имели значимых различий ($p > 0,05$; табл. 1).

Результаты фармакокинетического анализа. Этап 1. Фармакокинетические параметры для буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема одной таблетки Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, натошак или после приема пищи представлены в табл. 2.

Для буспилона среднее значение относительной биодоступности $AUC_{0-\infty}$ F (прием ИП после завтрака) / $AUC_{0-\infty}$ H (прием ИП натошак) (f) составило $157,90 \pm 59,62\%$, среднее значение AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натошак) (f') – $158,66 \pm 59,80\%$, а среднее значение C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натошак) (f'') – $276,107 \pm 120,070\%$. Отношение геометрических средних значений AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натошак) составило $148,56\%$ (90% ДИ $130,40-169,25\%$), отношение геометрических средних C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натошак) – $247,99\%$ (90% ДИ $207,30-296,66\%$; см. табл. 2).

Для 6-ОН-бус среднее значение относительной биодоступности $AUC_{0-\infty}$ F (прием ИП после завтрака) / $AUC_{0-\infty}$ H (прием ИП натошак) (f) составило $112,73 \pm 11,66\%$, среднее значение AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натошак) (f') – $112,66 \pm 11,73\%$, а среднее значение C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натошак) (f'') – $142,566 \pm 29,664\%$. Отношение геометрических средних значений AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натошак) составило $112,06\%$ (90% ДИ $107,85-116,43\%$), отношение геометрических средних C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натошак) – $139,56\%$ (90% ДИ $130,35-149,42\%$; см. табл. 2).

Для 1-ПП среднее значение относительной биодоступности $AUC_{0-\infty}$ F (прием ИП после завтрака) / $AUC_{0-\infty}$ H (прием ИП натошак) (f) составило $105,13 \pm 14,64\%$, среднее значение AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натошак) (f') – $106,51 \pm 16,49\%$, а среднее значение C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натошак) (f'') – $123,653 \pm 24,589$. Отношение геометрических средних значений AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натошак) составило $105,29\%$ (90% ДИ $99,72-111,17\%$), отношение геометрических средних C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натошак) – $121,54\%$ (90% ДИ $113,72-129,89\%$; см. табл. 2).

Таким образом, прием препарата Веспирейт® в дозе 15 мг после приема пищи сопровождался для буспилона увеличением площади под кривой «концентрация – время» AUC_{0-t} в 1,5 раза и максимальной концентрации C_{max} в 2,5 раза, а также увеличением C_{max} 6-ОН-бус в 1,4 раза и увеличением C_{max} 1-ПП в 1,2 раза и не оказывал влияния на AUC_{0-t} 6-ОН-бус и 1-ПП (см. табл. 2).

Этап 2. Фармакокинетические параметры буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема двух таблеток Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, на этапе 2 представлены в табл. 3.

Для буспилона среднее значение относительной биодоступности $AUC_{0-\infty}$ F (прием ИП после завтрака) / $AUC_{0-\infty}$ H (прием ИП натошак) (f) составило $165,29 \pm 83,10\%$, среднее значение AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натошак) (f') – $166,98 \pm 84,56\%$, а среднее значение C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натошак) (f'') – $236,444 \pm 118,176\%$. Отношение геометрических средних значений AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натошак) составило $150,63\%$ (90% ДИ $129,73-174,90\%$), отношение геометрических средних C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натошак) – $211,89\%$ (90% ДИ $178,74-251,20\%$).

Таблица 2. Фармакокинетические параметры буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема одной таблетки ИП Веспирейт® (15 мг), этап 1

Table 2. Pharmacokinetic parameters for buspirone, 6-OH-bus and 1-PP in blood plasma after single administration of one tablet (15 mg) of Vespireit® (buspirone) in healthy volunteers, stage 1

Параметр		C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч	AUC_{0-t} , ч • нг/мл	$AUC_{0-\infty}$, ч • нг/мл	V_d/F , л	Cl/F , л/ч
Натошак								
Буспирон	M±SD	$1,227 \pm 0,91$	$3,67 \pm 2,46$	$5,86 \pm 1,62$	$10,07 \pm 6,49$	$10,46 \pm 6,52$	$15\ 880,00 \pm 9049,98$	$1881,37 \pm 984,29$
	Медиана	1,017	2,50	5,77	8,82	9,01	13597,87	1664,06
6-ОН-бус	M±SD	$9,851 \pm 3,05$	$2,88 \pm 0,79$	$7,57 \pm 1,22$	$113,24 \pm 34,90$	$115,00 \pm 36,09$	$1534,09 \pm 463,04$	$142,23 \pm 41,75$
	Медиана	9,047	2,75	7,26	106,49	107,46	1429,01	139,61
1-ПП	M±SD	$3,138 \pm 1,49$	$3,67 \pm 1,19$	$4,98 \pm 1,72$	$37,95 \pm 31,85$	$38,99 \pm 32,45$	$3726,11 \pm 1925,70$	$601,84 \pm 394,63$
	Медиана	2,791	4,00	4,45	28,48	29,20	3551,50	513,79
После приема пищи								
Буспирон	M±SD	$2,914 \pm 1,87$	$2,32 \pm 0,61$	$6,07 \pm 2,19$	$15,66 \pm 11,55$	$15,81 \pm 11,56$	$11\ 563,94 \pm 7313,89$	$1356,45 \pm 761,00$
	Медиана	2,332	2,25	5,87	12,43	12,56	9867,32	1198,70
6-ОН-бус	M±SD	$13,500 \pm 3,22$	$3,06 \pm 0,90$	$7,55 \pm 1,64$	$127,01 \pm 40,19$	$129,22 \pm 42,47$	$1328,86 \pm 282,94$	$126,82 \pm 36,22$
	Медиана	13,010	2,75	7,27	115,08	116,25	1312,81	129,06
1-ПП	M±SD	$3,696 \pm 1,48$	$3,57 \pm 1,51$	$4,73 \pm 1,59$	$38,48 \pm 30,55$	$39,40 \pm 31,22$	$3357,94 \pm 1635,29$	$556,52 \pm 311,76$
	Медиана	3,375	3,50	4,09	29,18	29,64	2931,06	506,85

Для 6-ОН-бус среднее значение относительной биодоступности $AUC_{0-\infty}$ F (прием ИП после завтрака) / $AUC_{0-\infty}$ H (прием ИП натощак) (f) составило $117,74 \pm 20,12\%$, среднее значение AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натощак) (f') – $117,86 \pm 19,66\%$, среднее значение C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натощак) (f'') – $126,366 \pm 22,949\%$. Отношение геометрических средних значений AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натощак) – $116,32\%$ (90% ДИ $109,49-123,58\%$), отношение геометрических средних C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натощак) – $124,36\%$ (90% ДИ $115,93-133,41\%$).

Для 1-ПП среднее значение относительной биодоступности $AUC_{0-\infty}$ F (прием ИП после завтрака) / $AUC_{0-\infty}$ H (прием ИП натощак) (f) составило $106,37 \pm 19,04\%$, среднее значение AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натощак) (f') – $106,32 \pm 19,09\%$, а среднее значение C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натощак) (f'') – $113,016 \pm 20,608\%$. Отношение геометрических средних значений AUC_{0-t} F (после завтрака) / AUC_{0-t} H (натощак) составило $104,66\%$ (90% ДИ $97,72-112,09\%$), отношение геометрических средних C_{max} F (после завтрака) / C_{max} H (натощак) – $111,28\%$ (90% ДИ $104,06-119,00\%$).

Таким образом, прием препарата Веспирейт® в дозе 30 мг (две таблетки) после приема пищи характеризовался повышением относительной биодоступности и относительной степени всасывания буспилона, по сравнению с приемом натощак, сопровождавшимися увеличением площади под кривой «концентрация – время» AUC_{0-t} буспилона в 1,5 раза, увеличением максимальной концентрации C_{max} буспилона в 2,1 раза и 6-ОН-бус в 1,2 раза. Увеличение дозы ИП до 30 мг (натощак и после еды) по сравнению с 15 мг сопровождалось увеличением (почти в 2 раза) $AUC_{0-\infty}$ буспилона и 6-ОН-бус, а также непропорциональным (в 2,5 раза) повышением экспозиции ($AUC_{0-\infty}$) 1-ПП

(см. табл. 2 и 3); эти данные указывают на то, что повышение суточной дозы препарата не приведет к повышению величин клинического эффекта, что подтверждается данными КИ фазы II. Прием пищи не оказывал влияния на AUC_{0-t} 6-ОН-бус и 1-ПП, а также на C_{max} 1-ПП (см. табл. 3). Полученные результаты позволяют признать более оптимальным режим применения препарата в клинической практике после еды.

Этап 3. Фармакокинетические параметры буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после многократного приема (в течение 5 дней) одной таблетки препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, на этапе 3 представлены в табл. 4.

Установлено, что динамика остаточной концентрации при многократном введении (C_{trough}) с момента первого приема препарата до точки 120 ч указывает на достижение равновесного состояния буспилона. Кумуляция (накопление препарата и/или его метаболитов при многократном применении и соответственно возможное нарастание фармакологического действия), рассчитанная как отношение средних геометрических параметров AUC_{0-tau}/AUC_{0-24} и C_{max} , составляла: для буспилона – $113,07\%$ (90% ДИ $84,11-151,99\%$) и $119,79\%$ (90% ДИ $84,61-169,59\%$), для 6-ОН-бус – $108,32\%$ (90% ДИ $92,85-126,38\%$) и $115,00\%$ (90% ДИ $98,31-134,52\%$) и для 1-ПП – $104,02\%$ (90% ДИ $75,27-143,74\%$) и $104,89\%$ (90% ДИ $83,58-131,64\%$), что свидетельствует об отсутствии статистически и клинически значимой кумуляции (см. табл. 4).

Результаты оценки безопасности. За время КИ всего было зарегистрировано 19 НЯ (табл. 5). НЯ были зарегистрированы у 13 (19,7%) из 66 добровольцев: у одного (1,5%) – четыре НЯ, у трех (4,5%) – по два НЯ и у девяти

Таблица 3. *Фармакокинетические параметры буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема двух таблеток (30 мг) ИП Веспирейт®, этап 2*
Table 3. *Pharmacokinetic parameters of buspirone, 6-OH-bus and 1-PP in blood plasma after single administration of two tablets (30 mg) of Vespireit® (buspirone), in healthy volunteers, stage 2*

Параметр		C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч	AUC_{0-t} , ч • нг/мл	$AUC_{0-\infty}$, ч • нг/мл	V_d/F , л	Cl/F , л/ч
Натощак								
Буспирон	M±SD	$2,422 \pm 1,89$	$3,25 \pm 1,53$	$7,76 \pm 3,39$	$18,83 \pm 10,30$	$19,11 \pm 10,32$	$12\ 822,93 \pm 10\ 795,78$	$1165,32 \pm 832,58$
	Медиана	1,820	3,00	7,05	20,22	20,67	8704,73	725,62
6-ОН-бус	M±SD	$21,035 \pm 6,60$	$3,12 \pm 1,00$	$8,10 \pm 1,68$	$224,36 \pm 67,44$	$228,12 \pm 68,86$	$832,55 \pm 310,83$	$70,83 \pm 18,37$
	Медиана	19,640	3,00	8,22	205,04	211,39	787,10	70,96
1-ПП	M±SD	$7,694 \pm 3,35$	$4,09 \pm 1,34$	$5,85 \pm 1,62$	$96,16 \pm 64,84$	$97,55 \pm 66,48$	$1869,25 \pm 1461,39$	$251,67 \pm 237,93$
	Медиана	8,142	3,58	5,23	71,94	72,95	1465,82	205,62
После приема пищи								
Буспирон	M±SD	$4,456 \pm 2,11$	$3,00 \pm 1,14$	$6,75 \pm 2,16$	$27,04 \pm 13,69$	$27,28 \pm 13,80$	$6537,12 \pm 3553,30$	$704,61 \pm 377,66$
	Медиана	4,164	2,75	6,57	24,19	24,31	5895,21	618,55
6-ОН-бус	M±SD	$25,774 \pm 5,64$	$4,00 \pm 1,06$	$7,38 \pm 1,44$	$253,51 \pm 56,29$	$257,47 \pm 58,73$	$637,99 \pm 140,01$	$60,92 \pm 12,80$
	Медиана	25,695	4,00	7,13	242,12	244,03	617,22	61,47
1-ПП	M±SD	$8,372 \pm 3,94$	$4,56 \pm 1,10$	$5,54 \pm 1,76$	$95,87 \pm 62,64$	$97,48 \pm 64,94$	$1700,28 \pm 1227,14$	$245,87 \pm 222,18$
	Медиана	7,728	4,50	5,22	77,61	78,11	1400,43	192,35

Таблица 4. *Фармакокинетические параметры буспирона, 6-ОН-бус и 1-ПП в плазме крови здоровых добровольцев после многократного приема одной таблетки (15 мг) ИП Веспирейт®, этап 3*
 Table 4. *Pharmacokinetic parameters of buspirone, 6-OH-bus and 1-PP in blood plasma after multiple administration of one tablet (15 mg) of Vespireit® (buspirone), in healthy volunteers, stage 3*

Параметр		$C_{\max, ss}$, нг/мл	$T_{\max, ss}$, ч	$T_{1/2, ss}$, ч	$AUC_{0-t, ss}$, ч • нг/мл	$AUC_{0-\infty, ss}$, ч • нг/мл	CL_{ss}/F , л/ч	AUC_{0-tau} , ч • нг/мл
Буспирон	M±SD	1,397±0,86	2,87±2,21	7,89±2,49	11,83±6,92	12,36±7,06	1855,77±1001,85	10,97±6,41
	Медиана	1,273	2,00	7,11	9,91	10,74	1642,38	9,21
6-ОН-бус	M±SD	11,27±3,40	2,68±0,60	8,04±1,30	125,14±40,19	127,64±41,15	147,84±42,25	110,81±35,30
	Медиана	10,09	2,50	7,82	103,27	106,85	161,90	92,65
1-ПП	M±SD	3,276±1,63	3,20±0,99	6,41±2,45	42,22±39,31	44,56±39,42	570,57±267,48	37,55±31,29
	Медиана	2,665	3,00	5,75	29,93	30,89	565,64	26,56

(13,6%) — по одному НЯ, в том числе одно СНЯ у одного добровольца (1,5%). Во всех остальных случаях НЯ были средней степени тяжести. Наиболее часто встречающимися НЯ являлись: сонливость — четыре случая у четырех (6,1%) добровольцев, головокружение — три случая у трех (4,5%) добровольцев и тошнота — три случая у двух (3,0%)

добровольцев (см. табл. 5). Летальных исходов не зафиксировано. По мнению исследователей, в четырех случаях (21,1%) причинно-следственная связь с приемом препарата Веспирейт® была оценена как вероятная и в 14 (73,7%) случаях — как возможная. У одного добровольца (1,5%) была диагностирована корь. Данное явление было оценено как СНЯ, связь с приемом Веспирейт® классифицирована как сомнительная. У 11 из 13 добровольцев (84,6%) НЯ разрешились самостоятельно, без назначения лечения. Двум добровольцам было назначено медикаментозное лечение (в одном случае по поводу СНЯ): одному для купирования тошноты и рвоты, другому в связи с заболеванием корью. Все НЯ, включая СНЯ, разрешились полным выздоровлением без последствий (см. табл. 5).

Таблица 5. *Анализ безопасности. Оценка мониторинга НЯ*
 Table 5. *Safety analysis. Adverse event evaluation*

Описание НЯ (n=19)	Тяжесть	Связь с ИП*	СНЯ	Исход	Действия
Сонливость	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	Нет
Сонливость	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	Нет
Сонливость	Средняя	Возможная (4)	Нет	ВБП	Нет
Сонливость	Средняя	Возможная (4)	Нет	ВБП	Нет
Головокружение	Средняя	Вероятная (6)	Нет	ВБП	Нет
Головокружение	Средняя	Возможная (4)	Нет	ВБП	Нет
Головокружение	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	Нет
Тошнота	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	ЛТ
Тошнота	Средняя	Вероятная (7)	Нет	ВБП	Нет
Тошнота	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	Нет
Гипотензия	Средняя	Возможная (1)	Нет	ВБП	Нет
Гипотензия	Средняя	Возможная (1)	Нет	ВБП	Нет
Слабость	Средняя	Возможная (2)	Нет	ВБП	Нет
Рвота	Средняя	Возможная (3)	Нет	ВБП	ЛТ
Отрыжка	Средняя	Вероятная (5)	Нет	ВБП	Нет
Корь	Тяжелая	Сомнительная (0)	Да	ВБП	ЛТ
Головная боль	Средняя	Возможная (2)	Нет	ВБП	Нет
Ощущение сердцебиения	Средняя	Возможная (1)	Нет	ВБП	Нет
Потеря равновесия (координации)	Средняя	Вероятная (5)	Нет	ВБП	Нет

Примечания. Связь с ИП Веспирейт®: * — в скобках указана сумма баллов по алгоритму Наранжо для оценки причинно-следственной связи. ВБП — выздоровление без последствий; ЛТ — лекарственная терапия.

У двух добровольцев отмечались отклонения показателей жизненно важных функций в виде эпизодов гипотензии, зарегистрированные как НЯ: в периоде II этапа 1 у одного добровольца (снижение АД до 80/60 мм рт. ст.) и в день 2 на этапе 3 у одного добровольца утром до приема препарата Веспирейт® (см. табл. 5). В ходе КИ не было зарегистрировано ни одного клинически значимого отклонения параметров электрокардиограммы.

В периоде I этапа 2 через 48 ч после приема препарата Веспирейт® у одного добровольца были зарегистрированы клинически значимые отклонения данных физикального обследования (тахикардия и тахипноэ). Также у этого добровольца были зарегистрированы клинически значимые отклонения показателей жизненно важных функций (повышение температуры тела до 38,8 °С, увеличение ЧСС до 102 уд/мин и ЧДД до 24 в 1 мин), отклонения в результатах

клинического анализа крови [увеличение содержания нейтрофилов до 76,7% (норма 45–75%), снижение уровня эозинофилов до 0,2% (норма 0,5–5%), снижение уровня лимфоцитов до 15,6% (норма 19–37%), а также повышение СОЭ до 24 мм/ч (норма 2–10 мм/ч)], а также изменения в результатах биохимического анализа крови [увеличение уровня аланинаминотрансферазы до 81,1 Ед/л (норма 0–41 Ед/л), аспаратаминотрансферазы до 52,6 Ед/л (норма 0–40 Ед/л) и прямого билирубина до 0,30 мг/дл (норма 0–0,25 мг/дл)]. Добровольцу был поставлен диагноз корь, в связи с чем он был исключен из КИ и госпитализирован в инфекционное отделение (см. табл. 5).

Мониторинг НЯ на этапах 1 и 2 показал, что большинство (11 из 14) НЯ зарегистрированы на этапе 2 и после приема пищи (9 из 14 НЯ). На этапе 1 ($n=24$) было зарегистрировано два НЯ у одного добровольца (4,2%), на этапе 2 ($n=24$) – 12 НЯ у семи (29,2%) добровольцев (см. табл. 5). На этапе 3 ($n=18$) зарегистрировано пять НЯ у пяти (27,8%) добровольцев – все пять НЯ были зарегистрированы в первые три дня приема препарата Веспирейт® (см. табл. 5). Анализ НЯ, зарегистрированных после приема ИП в дозе 15 или 30 мг, указывает на увеличение частоты НЯ пропорционально увеличению разовой дозы препарата.

В ходе КИ на скрининге и этапах 1 и 3 отклонений от нормы параметров общего состояния при физикальном обследовании у всех здоровых добровольцев не наблюдалось.

На основании проведенного КИ фармакокинетические параметры и данные о безопасности препарата Веспирейт® (буспирон) были учтены при подготовке инструкции по медицинскому применению препарата.

Обсуждение. Учитывая, что буспирон в лекарственной форме таблеток немедленного высвобождения (BuSpar®, Спитомин® и др.) характеризуется ранее перечисленными недостатками фармакокинетического профиля, для улучшения фармакокинетических характеристик и повышения у пациентов compliance существует необходимость в создании форм с модифицированным высвобождением. Подобный положительный опыт уже прослеживается в научной литературе: например, в начале 2000-х годов в США компанией American Pharmaceutical International, Inc. были разработаны две пероральные дозированные формы буспилона с пролонгированным (замедленным) высвобождением [buspirone extended-release (ER) formulation]. Обе формы (А и В) содержали 30 мг буспилона, но различались профилем высвобождения действующего вещества – с высвобождением в течение 12 ч (вариант А) и в течение 24 ч (вариант В). Фармакокинетические параметры этих прототипов были изучены в ходе КИ у человека [17, 18]. В ходе КИ в каждом из трех периодов здоровые добровольцы принимали один из вариантов лекарственных форм с замедленным высвобождением в дозе 30 мг однократно или препарат сравнения буспирон в форме немедленного высвобождения (BuSpar®, 15 мг) по 15 мг, двукратно, с интервалом 12 ч. Фармакокинетические параметры ($M \pm SD$) препарата А для буспилона составили: $C_{max} = 2,353 \pm 2,465$ нг/мл, $T_{max} = 5,438 \pm 1,711$ ч, $C_{max}/AUC_{0-\infty} = 0,1188 \pm 0,0613$ 1/ч, $T_{1/2} = 6,352 \pm 3,164$ ч, $AUC_{0-t} = 20,00 \pm 22,58$ нг·ч/мл, $AUC_{0-\infty} = 20,96 \pm 22,85$ нг·ч/мл; для 1-ПП они составили: $C_{max} = 6,256 \pm 2,396$ нг/мл, $T_{max} = 5,346 \pm 2,597$ ч, $C_{max}/AUC_{0-\infty} = 0,0741 \pm 0,0199$ 1/ч,

$T_{1/2} = 7,373 \pm 1,712$ ч, $AUC_{0-t} = 89,83 \pm 50,44$ нг·ч/мл, $AUC_{0-\infty} = 97,32 \pm 57,20$ нг·ч/мл. У препарата В для буспилона были получены следующие данные: $C_{max} = 1,560 \pm 1,691$ нг/мл, $T_{max} = 7,741 \pm 4,077$ ч, $C_{max}/AUC_{0-\infty} = 0,0894 \pm 0,0411$ 1/ч, $T_{1/2} = 6,491 \pm 3,148$ ч, $AUC_{0-t} = 19,14 \pm 21,28$ нг·ч/мл, $AUC_{0-\infty} = 22,24 \pm 23,61$ нг·ч/мл; для 1-ПП: $C_{max} = 4,953 \pm 2,154$ нг/мл, $T_{max} = 5,185 \pm 2,675$ ч, $C_{max}/AUC_{0-\infty} = 0,0594 \pm 0,0157$ 1/ч, $T_{1/2} = 9,665 \pm 5,487$ ч, $AUC_{0-t} = 79,25 \pm 40,18$ нг·ч/мл, $AUC_{0-\infty} = 89,65 \pm 50,95$ нг·ч/мл. Фармакокинетические параметры препарата BuSpar® для буспилона составили: C_{max} для первой 12-часовой дозы – $1,920 \pm 2,110$ нг/мл и для второй 12-часовой дозы – $2,335 \pm 3,043$ нг/мл, T_{max} для первой 12-часовой дозы – $0,85 \pm 0,39$ ч и для второй 12-часовой дозы – $1,50 \pm 0,80$ ч, $C_{max}/AUC_{0-\infty} = 0,1869 \pm 0,0393$ 1/ч, $T_{1/2} = 2,958 \pm 1,179$ ч, $AUC_{0-t} = 11,97 \pm 14,64$ нг·ч/мл, $AUC_{0-\infty} = 12,90 \pm 15,05$ нг·ч/мл; для 1-ПП: C_{max} для первой 12-часовой дозы – $6,223 \pm 1,886$ нг/мл и для второй 12-часовой дозы – $6,787 \pm 2,521$ нг/мл, T_{max} для первой 12-часовой дозы – $1,67 \pm 0,69$ ч и для второй 12-часовой дозы – $2,41 \pm 0,94$ ч, $C_{max}/AUC_{0-\infty} = 0,0736 \pm 0,0214$ 1/ч, $T_{1/2} = 5,729 \pm 2,235$ ч, $AUC_{0-t} = 98,92 \pm 58,80$ нг·ч/мл, $AUC_{0-\infty} = 107,50 \pm 67,97$ нг·ч/мл.

В вышеуказанных КИ было установлено, что профиль высвобождения двух новых лекарственных форм обеспечивает более высокую абсорбцию (модифицированное всасывание при приеме внутрь) буспилона и большую (на 70–90%) биодоступность, изменяет фармакокинетику в сторону увеличения доли активного буспилона и 6-ОН-бус (AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ метаболита 1-ПП и отношение $T_{1/2}$ 1-ПП к $T_{1/2}$ буспилона у формы с модифицированным высвобождением было меньше, чем у референтного препарата BuSpar®), более длительно поддерживает целевой уровень лекарственного вещества в крови, а также сводит к минимуму нежелательные побочные эффекты. Также было показано снижение пиковых концентраций буспилона и его метаболита 1-ПП с увеличением при этом в 2 раза площади под кривой «плазменная концентрация – время» (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) и $T_{1/2}$ в сравнении с буспилоном немедленного высвобождения (BuSpar®, 15 мг), у которого этот показатель считается очень коротким. Авторы сделали заключение, что использование форм с модифицированным высвобождением оптимизирует фармакокинетический профиль препарата, повышает биодоступность буспилона и поддерживает его более стабильную плазменную концентрацию по сравнению с формой немедленного высвобождения, чем обеспечивает более продолжительное, предсказуемое и равномерное фармакологическое действие. Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением снижают межиндивидуальные различия в биодоступности и C_{max} , что позволяет отказаться от индивидуального титрования дозы и может повысить эффективность и переносимость препарата, а также способствовать увеличению compliance пациентов [17, 18, 22].

Пилотные КИ компании «Валента Фарм» при разработке препарата Веспирейт® по новому показанию «функциональное головокружение», направленные на отбор лекарственных форм-прототипов для выбора финального продукта, показали, что фармакокинетические характеристики, в том числе для активного метаболита

6-ОН-бус, близки к параметрам успешных прототипов, раскрытых в работах A. Sakr и M. Andheria (2001) [17, 18, 23]. Полученные результаты свидетельствовали о возможности повышения биодоступности и увеличения MRT буспилона в форме модифицированного высвобождения по сравнению с традиционной формой немедленного высвобождения, дробный режим дозирования в два-три приема в течение дня, которой может оказать негативное влияние на соблюдение пациентом комплаенса и отражается в снижении эффективности лечения [24, 25]. По результатам проведенного КИ было отмечено достижение целевых параметров фармакокинетики для препарата Веспирейт® при его однократном приеме в дозе 15 мг в отношении $T_{1/2}$ буспилона, 6-ОН-бус и 1-ПП, которые составили соответственно $6,07 \pm 2,19$; $7,55 \pm 1,64$ и $4,73 \pm 1,59$ ч, по сравнению с формой немедленного высвобождения [11, 17, 19, 21, 23, 26–29], у которой $T_{1/2}$ для буспилона не превышает 3 ч [11, 27, 28], а $T_{1/2}$ для метаболита 1-ПП, по разным данным, составляет 4,8 ч [29], $5,729 \pm 2,235$ ч [17, 18] и 4,57 ч [28].

На основании результатов КИ фазы I при однократном приеме препарата Веспирейт® в дозе 15 мг после приема пищи установлены основные средние значения фармакокинетических параметров, которые составили: для буспилона: $C_{\max} - 2,914 \pm 1,87$ нг/мл, $T_{\max} - 2,25$ ч, $T_{1/2} - 6,07 \pm 2,19$ ч, $AUC_{0-\infty} - 15,81 \pm 11,56$ ч•нг/мл, $V_d/F - 11563,94 \pm 7313,89$ л, $Cl/F - 1356,45 \pm 761$ л/ч; для 6-ОН-бус: $C_{\max} - 13,5 \pm 3,22$ нг/мл, $T_{\max} - 2,75$ ч, $T_{1/2} - 7,55 \pm 1,64$ ч, $AUC_{0-\infty} - 129,22 \pm 42,47$ ч•нг/мл, $V_d/F - 1328,86 \pm 282,94$ л, $Cl/F - 126,82 \pm 36,22$ л/ч; для 1-ПП: $C_{\max} - 3,696 \pm 1,48$ нг/мл, $T_{\max} - 3,5$ ч, $T_{1/2} - 4,73 \pm 1,59$ ч, $AUC_{0-\infty} - 39,40 \pm 31,22$ ч•нг/мл, $V_d/F - 3357,94 \pm 1635,29$ л, $Cl/F - 556,52 \pm 311,76$ л/ч. При интерпретации полученных в настоящем КИ результатов были сделаны выводы, что препарат Веспирейт® после приема внутрь быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Одновременный прием пищи замедляет его всасывание, но, благодаря снижению предсистемного клиренса, значительно повышается его биодоступность. Увеличение дозы препарата Веспирейт® с 15 до 30 мг сопровождалось ростом (почти в 2 раза) $AUC_{0-\infty}$ буспилона и 6-ОН-бус, а также непропорциональным (в 2,5 раза) повышением экспозиции ($AUC_{0-\infty}$) 1-ПП. Таким образом, увеличение дозы Веспирейта выше 15 мг не является целесообразным как с фармакокинетической, так и с клинической точки зрения, и для достижения целевых параметров фармакокинетики препарата оптимальным является применение Веспирейт® в дозе 15 мг в сутки в форме таблеток с пролонгированным высвобождением [11, 17, 19, 21, 23, 26–29]. Полученные данные, с одной стороны, полностью согласуются с информацией зарубежных научных публикаций по изучению фармакокинетики и фармакодинамики буспилона, а с другой — позволяют сделать вывод о том, что новая лекарственная форма препарата буспирон (Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг) обладает по сравнению с лекарственной формой немедленного высвобождения более оптимальной фармакокинетикой. При однократном приеме препарата Веспирейт® в дозе 15 мг здоровыми добровольцами после приема пищи по сравнению с приемом натощак наблюдалось повышение отно-

сительной биодоступности и относительной степени всасывания буспилона, сопровождавшееся увеличением AUC_{0-t} и $C_{\max}$ буспилона в 1,5 раза и в 2,5 раза соответственно. Также отмечалось увеличение $C_{\max}$ 6-ОН-бус в 1,4 раза и $C_{\max}$ 1-ПП в 1,2 раза. Прием пищи не оказывал влияния на AUC_{0-t} 6-ОН-бус и 1-ПП. Во время приема препарата Веспирейт® в дозе 15 мг натощак в течение 5 дней было достигнуто равновесное состояние. Значение кумуляции, рассчитанное как отношение средних геометрических параметров $AUC_{0-\tau}/AUC_{0-24}$ и $C_{\max}$, свидетельствует об отсутствии статистически и клинически значимого накопления буспилона и его основных метаболитов. Оптимизированный фармакокинетический профиль препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, позволяет исключить индивидуальное титрование дозы и ожидать лучшего соотношения польза/риск препарата в результате достижения: повышения биодоступности буспилона; снижения межиндивидуальных различий в биодоступности и $C_{\max}$ буспилона; более стабильной плазменной концентрации буспилона со сниженными пиковыми уровнями и буспилона, и метаболита 1-ПП; увеличения в 1,2 раза площади под кривой «плазменная концентрация — время» ($AUC_{0-\infty}$), увеличения в 2 раза периода полувыведения ($T_{1/2}$) и степени ретардации (MRT) буспилона (по сравнению с препаратом Buspin в дозе 5 мг: в 2 раза больше для буспилона и 1,4 раза для 6-ОН-бус, соответственно $7,528 \pm 2,1568$ и $3,519 \pm 0,7413$, $8,670 \pm 1,8310$ и $6,419 \pm 0,9681$), а также увеличения в 1,4 раза $C_{\max}$ и MRT 6-ОН-бус; снижения образования метаболита 1-ПП и соответственно уменьшения площади под фармакокинетической кривой $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} и $T_{1/2}$ метаболита 1-ПП; увеличения периода полувыведения ($T_{1/2}$) для 6-ОН-бус; изменения соотношения в крови действующего вещества и его метаболитов — уменьшения отношения концентрации 1-ПП к концентрации буспилона и 6-ОН-бус, что формирует условия для полноценной реализации эффектов буспилона при минимизации риска побочных эффектов терапии, обусловленных рецепторным профилем 1-ПП (в частности, связанных с блокадой α_2 -адренорецепторов) [11, 17, 19, 21–23, 26–29]. По сравнению с формой немедленного высвобождения пролонгированная форма препарата Веспирейт® позволяет предложить однократный режим дозирования препарата в сутки.

Результаты данного КИ показали небольшую частоту зарегистрированных НЯ у здоровых добровольцев (их наблюдали у 19,7% участников), наиболее часто встречающимися НЯ у здоровых добровольцев были сонливость, головокружение и тошнота. Такие НЯ, как сонливость, головокружение, слабость, тошнота, рвота, головная боль, нарушение координации движений, гипотензия, ранее были зарегистрированы в КИ буспилона немедленно высвобождения и описаны в инструкциях по применению препарата BuSpar® [21, 29]. Для препарата Веспирейт®, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг, при применении здоровыми добровольцами установлены частота НЯ, профиль безопасности и переносимости, по меньшей мере соответствующие известным данным о препарате буспирон в форме немедленного высвобождения (в ранее проведенных зарубежных КИ фармакокинетических параметров, а также в плацебоконтроли-

руемых КИ оригинального препарата BuSpar®). Приведенные данные дополнительно свидетельствуют, что улучшение фармакокинетических параметров, продемонстрированное лекарственной формой Веспирейт®, способно скорректировать профиль безопасности и переносимости буспирона.

Заключение. Использование новой лекарственной формы — таблетки с пролонгированным высвобождением препарата Веспирейт® обеспечивает более продолжительный (в течение 24 ч) и стабильный фармакологический эффект по сравнению с лекарственной формой немедленного

высвобождения, что может повысить эффективность и переносимость препарата в терапии пациентов с функциональным головокружением. Появление новой разработки на фармацевтическом рынке позволит повысить доступность медицинской помощи, а также сократит кратность приема до одного раза в сутки, тем самым создавая существенные удобства для пациентов и врачей, способствуя увеличению комплаентности, что позволяет ожидать достаточно высокого уровня приверженности пациентов терапии, который является одним из ключевых условий эффективности врачебной помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gammans RE, Westrick ML, Shea JP, et al. Pharmacokinetics of buspirone in elderly subjects. *J Clin Pharmacol.* 1989 Jan;29(1):72-8. doi: 10.1002/j.1552-4604.1989.tb03240.x
- Mezher AW, McKnight CA, Caplan JP. Buspirone Abuse: No Safe Haven. *Psychosomatics.* 2019 Sep-Oct;60(5):534-35. doi: 10.1016/j.psym.2018.12.008. Epub 2018 Dec 23.
- Temple DL Jr, Yevich JP, New JS. Buspirone: chemical profile of a new class of anxiolytic agents. *J Clin Psychiatry.* 1982 Dec;43(12 Pt 2):4-10.
- Jones BDM, Husain MI. Tranquilizer/Anxiolytics: Buspirone. In: Riederer P, Laux G, Nagatsu T, Le W, Riederer C (eds). *NeuroPsychopharmacotherapy.* Springer, Cham; 2021. doi: 10.1007/978-3-319-56015-1_160-1
- Sramek JJ, Hong WW, Hamid S, et al. Meta-analysis of the safety and tolerability of two dose regimens of buspirone in patients with persistent anxiety. *Depress Anxiety.* 1999;9(3):131-4.
- Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017 Jun;19(2):93-107. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow
- Jajoo HK, Mayol RF, LaBudde JA, Blair IA. Metabolism of the antianxiety drug buspirone in human subjects. *Drug Metab Dispos.* 1989 Nov-Dec;17(6):634-40.
- Norman S. The uses of buspirone in psychiatry. *J Clin Psychiatry.* 1994;12(1):3-10.
- Garakani A, Murrough JW, Freire RC, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry.* 2020 Dec 23;11:595584. doi: 10.3389/fpsy.2020.595584
- Mayol RF, Adamson DS, Gammans RE, LaBudde JA. Pharmacokinetics and disposition of 14C-buspirone HCl after intravenous and oral dosing in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37:210.
- Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res.* 2012 Jun 21;1461:111-8. doi: 10.1016/j.brainres.2012.04.032. Epub 2012 Apr 24.
- Caccia S, Vigano GL, Mingardi G, et al. Clinical pharmacokinetics of oral buspirone in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet.* 1988 Mar;14(3):171-7. doi: 10.2165/00003088-198814030-00005
- Gammans RE, Mayol RF, LaBudde JA. Metabolism and disposition of buspirone. *Am J Med.* 1986 Mar 31;80(3B):41-51. doi: 10.1016/0002-9343(86)90331-1
- Physician's Desk Reference. 45th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 1991.
- Caccia S, Conti I, Vigano G, Garattini S. 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazine as active metabolite of buspirone in man and rat. *Pharmacology.* 1986;33(1):46-51. doi: 10.1159/000138199
- Bianchi G, Garattini S. Blockade of alpha 2-adrenoceptors by 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine (PmP) *in vivo* and its relation to the activity of buspirone. *Eur J Pharmacol.* 1988 Mar 15;147(3):343-50. doi: 10.1016/0014-2999(88)90167-7
- Sakr A, Andheria M. Pharmacokinetics of buspirone extended-release tablets: a single-dose study. *J Clin Pharmacol.* 2001 Jul;41(7):783-9. doi: 10.1177/00912700122010582
- Sakr A, Andheria M. A comparative multi-dose pharmacokinetic study of buspirone extended-release tablets with a reference immediate-release product. *J Clin Pharmacol.* 2001 Aug;41(8):886-94. doi: 10.1177/00912700122010681
- Открытое, трехэтапное исследование переносимости, безопасности и фармакокинетических параметров препарата Буспирон, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия) при однократном применении с изучением фактора приема пищи и многократном применении у здоровых добровольцев. Протокол исследования № BUSP-01-01-2018. Отчет о результатах клинического исследования. Версия от 18.06.2019. [An open, three-stage study of tolerability, safety and pharmacokinetic parameters of the drug Buspirone, tablets with prolonged release, 15 mg (JSC "Valenta Pharm", Russia) with a single application with the study of the factor of food intake and repeated use in healthy volunteers. Study Protocol No. BUSP-01-01-2018. Report on the results of a clinical study. Version dated 06/18/2019 (In Russ.)].
- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: "Food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies". Rockville, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2002.
- BuSpar® (Bristol-Myers Squibb Company, USA). U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug label, revised November 2010. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018731s051lbl.pdf (accessed 01.09.2018).
- Goa KL, Ward A. Buspirone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs.* 1986 Aug;32(2):114-29. doi: 10.2165/00003495-198632020-00002
- Study report: a randomized, open label, three-treatment, three-period, three-sequence, crossover, pilot, comparative bioavailability study of buspirone 15 mg sustained release tablets [two different formulations — VPH016100 and VPH016101] of JSC Valenta Pharmaceuticals, Russia and three tablets of Buspin tablet [buspirone] 5 mg of Intas Pharmaceuticals, India, in healthy adult subjects under fasting condition. Version No.: 6.0, Date: 16-Dec-2015.
- Goldberg HL, Finnerty R. Comparison of buspirone in two separate studies. *J Clin Psychiatry.* 1982 Dec;43(12 Pt 2):87-91.
- Gammans RE, Mayol RF, Mackenthun AV, Soky L. The relationship between buspirone bioavailability and dose in healthy subjects. *Biopharm Drug Dispos.* 1985 Apr-Jun;6(2):139-45. doi: 10.1002/bdd.2510060205
- Проспективное двухэтапное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики лекарственного препарата Буспирон, таблетки с пролонгированным высвобождением, 15 мг (АО «Валента Фарм», Россия), при его применении у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, сопровождающимся головокружением. Протокол исследования № БУСП-02-02-2019. Отчет о клиническом исследовании 21.01.2020.

[A prospective, two-stage, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of Buspirone, prolonged-release tablets, 15 mg (JSC Valenta Pharm, Russia), when used in patients with autonomic dysfunction syndrome, accompanied

by dizziness. Study Protocol No. BUSP-02-02-2019. Clinical study report 01/21/2020 (In Russ.)].

27. Mahmood I, Sahajwalla C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone, an anxiolytic drug. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Apr;36(4):277-87. doi: 10.2165/00003088-199936040-00003

28. Product monograph — Buspirone (buspirone hydrochloride tablets, USP, 5 mg and 10 mg). Pharmascience Inc.; 2016.

29. Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Спитомин®, таблетки 5 мг и 10 мг. [Instructions for medical use of the drug Spitomin®, tablets 5 mg and 10 mg (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.04.2023/26.07.2023/27.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Валента Фарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Valenta Pharm. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова О.Д. <http://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Максимов М.Л. <http://orcid.org/0000-0002-8979-8084>

Замерград М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0193-2243>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Захарова Е.К. <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Владыкин А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2511-2992>

Глобенко А.А. <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>

Ищенко К.А. <https://orcid.org/0009-0007-0532-5727>