



# Исследование фармакокинетических параметров и безопасности лекарственного препарата Дуоника® после приёма пищи в сравнении с оригинальной комбинацией доксиламина и пиридоксина

Шохин И. Е.<sup>1</sup>, Носков С. М.<sup>2,3</sup>, Глобенко А. А.<sup>4</sup>, Багаева Н. С.<sup>1</sup>, Карнакова К. К.<sup>1</sup>,  
Паруля О. М.<sup>2</sup>, Луцкова Л. Н.<sup>2</sup>, Капашин А. В.<sup>4</sup>, Пасько М. А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — ООО «Центр фармацевтической аналитики» (ООО «ЦФА»), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

<sup>3</sup> — ГБУЗ ЯО «Клиническая больница №3», Ярославль, Российская Федерация

<sup>4</sup> — АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

## Аннотация

**Цель.** Сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности исследуемого препарата Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия) и референтного препарата Diclectin®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада) в рамках исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев после приёма пищи.

**Материал и методы.** Было проведено открытое рандомизированное перекрёстное двухпериодное исследование биоэквивалентности, в котором приняли участие 28 добровольцев женского пола европеоидной расы. Участники исследования были рандомизированы в две группы по 14 человек в зависимости от последовательности приёма препаратов в Периодах 1 и 2. Участники, рандомизированные в первую группу, в Периоде 1 принимали 2 таблетки препарата Diclectin®, а в Периоде 2 — 2 таблетки препарата Дуоника®. Добровольцы из второй группы принимали исследуемые препараты в обратном порядке. В каждом из Периодов исследования приём препаратов осуществлялся после завершения высококалорийного завтрака. Исследуемыми анализатами являлись доксиламин и пиридоксаль-5-фосфат (активный метаболит пиридоксина). Для количественного определения анализатов были разработаны и валидированы методики с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием тандемного масс-спектрометрического детектора (ВЭЖХ-МС/МС) с тройным квадруполом. На основании полученных значений концентраций рассчитывали фармакокинетические параметры и проводили статистический анализ. Для подтверждения биоэквивалентности проводился расчёт 90 % доверительных интервалов (ДИ) для фармакокинетических параметров AUC и C<sub>max</sub> исследуемых анализатов. Безопасность исследуемых препаратов оценивали на основании частоты, тяжести и типа нежелательных явлений.

**Результаты.** Значения 90 % ДИ для отношения значений C<sub>max</sub> и AUC<sub>(0-t)</sub> для доксиламина составили 94,08–113,71 % и 90,63–102,50 %, а для пиридоксаль-5-фосфата — 97,34–123,47 % и 90,30–111,03 %, соответственно. Полученные значения ДИ находились в пределах, установленных регуляторными требованиями и протоколом исследования (80,00–125,00 %), что позволило подтвердить биоэквивалентность исследуемых препаратов по обоим компонентам. За время проведения исследования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

**Заключение.** В ходе исследования была изучена фармакокинетика препаратов, содержащих фиксированную комбинацию доксиламина и пиридоксина, после приёма пищи. Полученные результаты подтвердили биоэквивалентность лекарственного препарата Дуоника® референтному препарату Diclectin®. Оба препарата показали хорошую переносимость, различий в профиле безопасности исследуемых препаратов не наблюдалось.

**Ключевые слова:** Дуоника; Diclectin; пиридоксин; доксиламин; тошнота и рвота беременных

## Для цитирования:

Шохин И. Е., Носков С. М., Глобенко А. А., Багаева Н. С., Карнакова К. К., Паруля О. М., Луцкова Л. Н., Капашин А. В., Пасько М. А. Исследование фармакокинетических параметров и безопасности лекарственного препарата Дуоника® после приёма пищи в сравнении с оригинальной комбинацией доксиламина и пиридоксина. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(2):3–11. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-2-3-11>. EDN: HSDTNC

Поступила: 07.06.2024. В доработанном виде: 14.06.2024. Принята к печати: 20.06.2024. Опубликовано: 30.06.2024.

## Study of pharmacokinetic parameters and safety of the drug Duonica® in comparison with the original combination of doxylamine and pyridoxine under fed conditions

Igor E. Shohin<sup>1</sup>, Sergei M. Noskov<sup>2,3</sup>, Alexander A. Globenko<sup>4</sup>, Natalia S. Bagaeva<sup>1</sup>, Kseniia K. Karnakova<sup>1</sup>, Olesya M. Parulya<sup>2</sup>,  
Lyudmila N. Lutskova<sup>2</sup>, Aleksey V. Kapashin<sup>4</sup>, Maksim A. Pasko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> — “CPHA” LLC, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> — Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>3</sup> — Clinical Hospital № 3, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>4</sup> — “Valenta Pharm” JSC, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** A comparative study of the pharmacokinetics and safety of the investigational drug Duonica®, enteric-soluble, film-coated tablets, 10 mg + 10 mg (Valenta Pharm JSC, Russia) and the reference drug Diclectin®, delayed-release tablets, 10 mg + 10 mg (Duchesnay Inc, Canada) was conducted as part of the bioequivalence study in healthy volunteers under fed conditions.

**Material and methods.** An open-label randomized crossover two-period bioequivalence study was conducted with 28 Caucasian female volunteers. The study participants were randomly divided into two groups of 14 people depending on the order of drug administration during Periods 1 and 2. Participants randomized to the first group received 2 tablets of Diclectin® during Period 1 and 2 tablets of Duonica® during Period 2. Volunteers from the second group took the study drugs in the reverse order. During each study Period, the drugs were administered after a high-calorie breakfast. The analytes studied were doxylamine and pyridoxal-5-phosphate (an active metabolite of pyridoxine). Methods were developed and validated using high-performance liquid chromatography with a triple quadrupole tandem mass spectrometric detector (HPLC-MS/MS) to quantify the analytes. Pharmacokinetic parameters were calculated from the obtained concentration values and statistical analysis was performed. To confirm bioequivalence, 90 % confidence intervals (CI) for the pharmacokinetic parameters AUC and  $C_{max}$  of the studied analytes were calculated. The safety of the investigational drugs was assessed based on the frequency, severity and type of adverse events.

**Results.** The 90 % CI values for the ratio of  $C_{max}$  and  $AUC_{(0-t)}$  values for doxylamine were 94.08–113.71 % and 90.63–102.50 %, and for pyridoxal-5-phosphate were 97.34–123.47 % and 90.30–111.03 %, respectively. The obtained CI values were within the limits set by the regulatory requirements and the study protocol (80.00–125.00 %), which allowed us to confirm the bioequivalence of the studied drugs for both components. No adverse events were reported during the study.

**Conclusion.** The study investigated the pharmacokinetics of drugs containing a fixed combination of doxylamine and pyridoxine under fed conditions. The results obtained confirmed the bioequivalence of the drug Duonica® to the reference drug Diclectin®. Both drugs were well tolerated and no differences in the safety profile of the investigational drugs were observed.

**Keywords:** Duonica; Diclectin; pyridoxine; doxylamine; nausea and vomiting of pregnancy

## For citations:

Shohin IE, Noskov SM, Globenko AA, Bagaeva NS, Karnakova KK, Parulya OM, Lutskova LN, Kapashin AV, Pasko MA. Study of pharmacokinetic parameters and safety of the drug Duonica® in comparison with the original combination of doxylamine and pyridoxine under fed conditions. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(2):3–11. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-2-3-11>. EDN: HSDTNC

**Received:** 07.06.2024. **Revision received:** 14.06.2024. **Accepted:** 20.06.2024. **Published:** 30.06.2024.

## Введение / Introduction

Тошнота и рвота беременных (ТРБ) является одним из наиболее частых расстройств в первом триместре беременности. В большинстве случаев первые симптомы возникают на 8–12-й неделях беременности и ослабевают или исчезают к 16–18-й неделям, при этом у 10 % пациенток ТРБ сохраняется и после 22 недели беременности [1–5].

По данным различных авторов, в 0,3–3,6 % случаев у пациенток развивается чрезмерная рвота беременных (ЧРБ), определяемая как состояние, при котором отмечается более 3 эпизодов рвоты в день, сопровождающихся кетонурией и потерей массы тела более 3 кг или 5 % от массы тела. Неукротимая рвота достаточно часто приводит к электролитным нарушениям, в том числе к нарушению кислотно-щелочного баланса, что оказывает негативное влияние на общее самочувствие и питание женщин. При этом значительно снижается качество жизни пациенток. Статистические данные показывают, что развитие ЧРБ является самой частой причиной госпитализации в первой половине беременности [3–5].

Важно отметить, что у 10–35 % пациенток с ТРБ отмечаются симптомы депрессии, которые могут оказывать негативное влияние на повседневную и рабочую активность женщин, а также вызывать проблемы в межличностных отношениях. В ряде проведённых исследований было установлено, что появление симптомов ТРБ может являться предиктором послеродовой депрессии, расстройств сна, а также негативно влиять на когнитивные способности будущего потомства [6–9].

С начала XX века учёные пытались разработать противорвотный препарат, обладающий одновременно достаточной эффективностью и приемлемым профилем безопасности в отношении беременной женщины и плода для лечения ТРБ. Впервые антиэметический эффект приёма витамина B<sub>6</sub> (пиридоксина) у беременных был описан *Willis RS с соавт.* в 1942 г. В клинику за оказанием медицинской помощи обратилась женщина с выраженными симптомами ТРБ, которая до этого перепробовала различные средства, которые не оказали значимого эффекта. Пациентке было предложено внутривенное введение 20 мг пиридоксина, на что она согласилась. В тот же день после инъекции она отметила улучшение своего самочувствия и даже смогла принять пищу. На 4-й день пациентка обратилась за повторной инъекцией, сообщив, что с момента введения пиридоксина отметила значительное уменьшение симптомов ТРБ [10].

История создания противоаллергических препаратов берёт своё начало с 1910 г., когда британским учёным *Hallett DH* был открыт гистамин. Первые антигистаминные средства были синтезированы в 1937 г. французскими учёными *Staub A* и *Bouvet D*. Разработанные препараты обладали широким спектром фармакологической активности — оказывали противоаллергическое, седативное, снотворное и противорвотное действие. Среди первого поколения блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов был широко исследован доксиламин, который помимо снотворного эффекта, обладал также противорвотным действием. Предположительно механизм действия доксиламина в отношении тошноты и рвоты связан с подавлением

гистаминергической передачи импульсов в продолговатом мозге [11–12].

В 1956 г. в США компанией Merrell Dow Pharmaceuticals был зарегистрирован комбинированный лекарственный препарат Bendectin<sup>®</sup>, содержащий доксиламина сукцинат, пиридоксина гидрохлорид и дицикломина гидрохлорид. В последующем дицикломина гидрохлорид был исключён из состава действующих веществ в связи с полученными данными о его неэффективности. В Канаде комбинированный препарат, содержащий фиксированную комбинацию доксиламина и пиридоксина, был зарегистрирован под торговым названием Diclectin<sup>®</sup> в 1978 г. За время своего применения комбинация пиридоксина и доксиламина показала свою эффективность в лечении ТРБ в ряде крупных рандомизированных клинических исследований. Многолетний опыт применения подтвердил высокую безопасность и хорошую переносимость данных препаратов. Ведущие мировые организации, такие как Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) и Общество акушеров и гинекологов Канады (SOGC), рекомендуют применение комбинированных препаратов, содержащих пиридоксин и доксиламин, в качестве терапии первой линии ТРБ. В настоящее время описываемая комбинация рассматривается как одно из наиболее эффективных средств для лечения ТРБ в США, Канаде, Великобритании и Испании [13–14, 15].

**Целью / The purpose** проведённого исследования было сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности исследуемого препарата Дуоника<sup>®</sup>, таблетки кишечнорастворимые, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия) и референтного препарата Diclectin<sup>®</sup>, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада) в рамках исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев после приёма пищи.

### Материал и методы / Materials and methods

Описываемое исследование было проведено в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (утверждённой на 64 Ассамблее в Форталеза, 2013 г.), трёхсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH E6(R2) GCP), а также в соответствии с действующим законодательством Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и Российской Федерации (РФ). Исследование было начато после получения одобрения Совета по этике (выписка из протокола № 351 от 16 января 2024 г.), локального этического комитета (выписка из протокола № 200А от 14 февраля 2024 г.) и Министерства здравоохранения (разрешение на проведение клинических исследований № 45 от 21 февраля 2024 г.).

Проведённое исследование являлось открытым рандомизированным сравнительным перекрёстным двухпериодным исследованием биоэквивалентности (идентификатор на портале clinicaltrials.gov — NCT06342778). Перед включением в исследование все добровольцы подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В исследование включали здоровых добровольцев женского пола в возрасте от 18 до 49 лет с индексом массы тела от 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> и общей массой тела более 45 кг, соответствующих следующим критериям: уровень систолического артериального давления (САД) в пределах от 100 до 139 мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) — от 60 до 89 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 90 ударов в минуту; частота дыхательных движений (ЧДД) от 12 до 18 в минуту; температура тела в пределах от 36,0 до 36,9 °С; отрицательный тест на беременность, согласие использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после его завершения.

Основными критериями невключения являлись: отягощённый аллергологический анамнез, гиперчувствительность или лекарственная непереносимость действующих и/или вспомогательных веществ; хронические заболевания органов и систем организма; отклонения от референтных значений лабораторных и/или инструментальных показателей; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии не менее, чем за 1 год до проведения скрининга); заболевания или состояния, которые по мнению врача-исследователя, могли повлиять на фармакокинетику исследуемых препаратов; острые инфекционные заболевания, перенесённые менее чем за 4 недели до проведения скрининга; приём лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику или функцию печени менее чем за один месяц до проведения скрининга; регулярный приём лекарственных препаратов менее чем за 3 недели до проведения скрининга или разовый приём лекарственных препаратов менее чем за 7 дней до проведения скрининга; донорская сдача крови или плазмы менее чем за 3 месяца до проведения скрининга; применение гормональных контрацептивов менее чем за 2 месяца или депо-инъекций любых лекарственных препаратов менее чем за 3 месяца до проведения скрининга; беременность или период лактации, положительный тест на беременность; участие в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев, предшествующих скринингу или параллельно с настоящим исследованием; приём более чем 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл крепких алкогольных напитков) в течение месяца до включения в исследование или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; курение; по-

ложительный анализ на ВИЧ-инфекцию, гепатит В или С, антитела к антигенам *Treponema pallidum* или положительные результаты экспресс-теста на коронавирусную инфекцию (SARS-Cov-2); клинически значимые отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ); положительный анализ на содержание наркотических и сильнодействующих лекарственных средств; положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе а также прочие условия, которые могли повлиять на фармакокинетику и безопасность исследуемых препаратов.

Доброволец мог быть исключён из исследования в случае его отказа от дальнейшего участия в исследовании; при возникновении ситуаций, угрожающих безопасности добровольца; при ошибочном включении добровольца в исследование; в случае возникновения в ходе исследования тяжёлого и(или) серьёзного нежелательного явления (СНЯ); при пропуске 2 и более проб крови подряд или 3 и более проб крови в течение одного Периода исследования; в случае возникновения рвоты или диареи в течение 24 ч после приёма препарата исследования, а также при появлении иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.

Исследование состояло из периода скрининга продолжительностью не более 14 дней, Периодов 1 и 2 исследования фармакокинетики, длительность каждого из которых составила 3,5 суток (включая госпитализацию вечером накануне приёма препарата). Отмывочный период между приёмами препаратов в Периодах 1 и 2 составил 14 дней. Визит завершения проводился через  $4 \pm 1$  день после последнего приёма препарата исследования. Общая продолжительность исследования для каждого из добровольцев составила не более 38 дней.

В исследовании приняли участие 28 добровольцев женского пола европеоидной расы, которые были рандомизированы в 2 группы по 14 человек в зависимости от последовательности приёма препаратов исследования (RT или TR, где R — референтный препарат Diclectin<sup>®</sup>, а T — исследуемый препарат Дуоника<sup>®</sup>) в Периодах 1 и 2. Добровольцы из первой группы (последовательность RT) в Периоде 1 принимали 2 таблетки препарата Diclectin<sup>®</sup>, а в Периоде 2 — 2 таблетки препарата Дуоника<sup>®</sup>. Добровольцы, рандомизированные во вторую группу (последовательность TR), принимали препараты в том же количестве, но в обратном порядке — в Периоде 1 препарат Дуоника<sup>®</sup>, а в Периоде 2 препарат Diclectin<sup>®</sup>. За 30 минут до приёма препаратов в каждом из Периодов исследования добровольцам предоставлялся завтрак, который необходимо было закончить не позднее чем за 5 минут до приёма препарата исследования. Завтрак включал в себя пищу с повышенным содержанием жиров общей калорийностью 800–1000 ккал (жиров 500–600 ккал, белков 150 ккал, углеводов 250 ккал).

В каждом Периоде у добровольца отбиралось 34 образца крови, из которых 16 образцов для опреде-

ления концентрации доксиламина и 18 образцов для определения концентрации пиридоксаль-5-фосфата. При сборе образцов для определения доксиламина использовали следующие временные точки: в течение 5 минут до приёма препаратов исследования и далее через 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 12 ч, 16 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после приёма препаратов исследования. Для определения концентрации пиридоксаль-5-фосфата производили отбор крови в течение 5 минут до приёма препаратов исследования и далее через 1 ч, 3 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч. В Пробе 0 определяли фоновое значение концентрации пиридоксаль-5-фосфата после приёма пищи и преддозовое содержание доксиламина.

Количественное определение исследуемых аналитов проводилось методом ВЭЖХ-МС/МС с тройным квадруполом. Разработанные методики были валидированы по следующим параметрам: селективность, пригодность стандартного образца, эффект матрицы, калибровочная кривая, точность, прецизионность, степень извлечения, нижний предел количественного определения, перенос пробы, краткосрочная стабильность («настолярная» и «постпрепаративная»), стабильность при пятикратной заморозке–разморозке, стабильность исходных и рабочих стандартных растворов, долгосрочная стабильность аналита в матрице. Подтверждённый аналитический диапазон методики составил 0,25–120,00 нг/мл для доксиламина и 1,00–100,00 нг/мл для пиридоксаль-5-фосфата.

Для оценки фармакокинетики исследуемого и референтного препарата рассчитывались следующие показатели:  $C_{\max}$  — максимальная плазменная концентрация;  $t_{\max}$  — время достижения  $C_{\max}$ ;  $AUC_{(0-t)}$  — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» с момента приёма препарата до последней определяемой концентрации во временной точке  $t$ ;  $AUC_{(0-\infty)}$  — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» с момента приёма препарата до бесконечности;  $AUC_{(t-\infty)}$  — остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой, определяемая по формуле:  $(AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)})/AUC_{(0-\infty)}$ ;  $t_{1/2}$  — период полувыведения препаратов из плазмы крови;  $k_{el}$  — константа скорости терминальной элиминации; MRT — среднее время удержания действующего вещества в плазме крови. В качестве параметров для оценки биоэквивалентности выступали показатели  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{\max}$  исследуемых аналитов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи специализированного программного обеспечения (R Project 3.5.1 с расширением bear 2.8.3-2, StatSoft Statistica 13.3 и IBM SPSS Statistics 22). Статистический анализ для пиридоксаль-5 фосфата был проведён как с учётом, так и без учёта его фоновой концентрации.

Оценка безопасности препаратов исследования проводилась на основании частоты, типа и тяжести нежелательных явлений (НЯ), а также серьёзных не-

желательных явлений (СНЯ). На протяжении всего исследования осуществлялся мониторинг основных параметров жизнедеятельности (температура тела, уровень артериального давления, ЧСС, ЧДД), также проводилась оценка лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) и ЭКГ.

### Результаты / Results

В исследовании было рандомизировано 28 добровольцев женского пола. Средний возраст добровольцев составил  $33,43 \pm 7,64$  года (от 22 до 48 лет), средняя масса —  $64,44 \pm 6,13$  кг (от 56,4 до 75,4 кг), рост —  $168,96 \pm 3,39$  см (от 165 до 177 см), средний показатель индекса массы тела (ИМТ) —  $22,55 \pm 1,81$  кг/м<sup>2</sup> (от 20,22 до 26,05 кг/м<sup>2</sup>). При оценке демографических и массово-ростовых показателей межгрупповых различий не отмечалось.

Один доброволец (1-я группа, последовательность RT) был исключён из исследования до приёма препарата в Периоде 1 в связи с отказом от дальнейшего участия в исследовании. Таким образом, оценка фармакокинетических параметров, безопасности и биоэквивалентности проводилась для 27 добровольцев.

Полученные в ходе исследования значения основных фармакокинетических параметров доксиламина и пиридоксаль-5-фосфата представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из представленных таблиц, изученные препараты имели сходные значения по основным

фармакокинетическим параметрам, таким как  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-t)}$ . Графически фармакокинетические профили доксиламина и пиридоксаль-5-фосфата представлены на рис. 1 и 2. На приведённых ниже рисунках видно, что характер зависимости «концентрация—время» для сравниваемых препаратов практически не различается.

Также был проведён дисперсионный анализ по изучению влияния различных факторов на показатели фармакокинетических параметров исследуемых препаратов. Для таких факторов, как «Лекарственный препарат», «Период» и «Последовательность приёма лекарственного препарата», было показано отсутствие влияния на значения фармакокинетических показателей  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$  как доксиламина, так и пиридоксаль-5-фосфата. При этом один из факторов, представленный как «Доброволец, вложенный в фактор «последовательность приёма лекарственного препарата», оказывал влияние на общую вариацию фармакокинетических параметров  $AUC_{(0-t)}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$  доксиламина, а также  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$  пиридоксаль-5-фосфата.

Рассчитанные значения 90 % ДИ для отношения среднегеометрических значений  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-t)}$  доксиламина составили 94,08–113,71 % и 90,63–102,50 %, соответственно. В то же время 90 % ДИ для отношения среднегеометрических значений  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-t)}$  для пиридоксаль-5-фосфата составили 97,34–123,47 % и 90,30–111,03 %, соответственно. Таким образом, рассчитанные ДИ находились в пределах, установленных регуляторными требованиями и протоколом исследо-

Таблица 1

Усреднённые значения фармакокинетических параметров доксиламина (среднее арифметическое значение  $\pm$  стандартное отклонение)

Table 1

Average values of the pharmacokinetic parameters of doxylamine (arithmetic mean  $\pm$  standard deviation)

Параметр	Исследуемый препарат Дуоника®	Референтный препарат Diclectin®
$C_{max}$ , нг/мл	$85,48 \pm 17,54$	$83,21 \pm 19,86$
$AUC_{(0-t)}$ , нг×ч/мл	$1552,87 \pm 389,6$	$1602,22 \pm 358,71$
$AUC_{(0-\infty)}$ , нг×ч/мл	$1634,93 \pm 446,7$	$1659,52 \pm 402,74$
$\ln(C_{max})$	$4,43 \pm 0,22$	$4,39 \pm 0,26$
$\ln(AUC_{(0-t)})$	$7,32 \pm 0,26$	$7,35 \pm 0,24$
$\ln(AUC_{(0-\infty)})$	$7,36 \pm 0,28$	$7,38 \pm 0,26$
$k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	$0,052 \pm 0,01$	$0,051 \pm 0,013$
$t_{max}$ , ч	$7,41 \pm 4,04$	$6,78 \pm 4,12$
$t_{1/2}$ , ч	$13,9 \pm 3,13$	$14,42 \pm 4,07$
MRT, ч	$25,07 \pm 4,97$	$25,04 \pm 5,67$
$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$ , %	$96,86 \pm 2,61$	$95,85 \pm 4,52$
$AUC_{(t-\infty)}$ , %	$3,14 \pm 2,61$	$4,15 \pm 4,52$

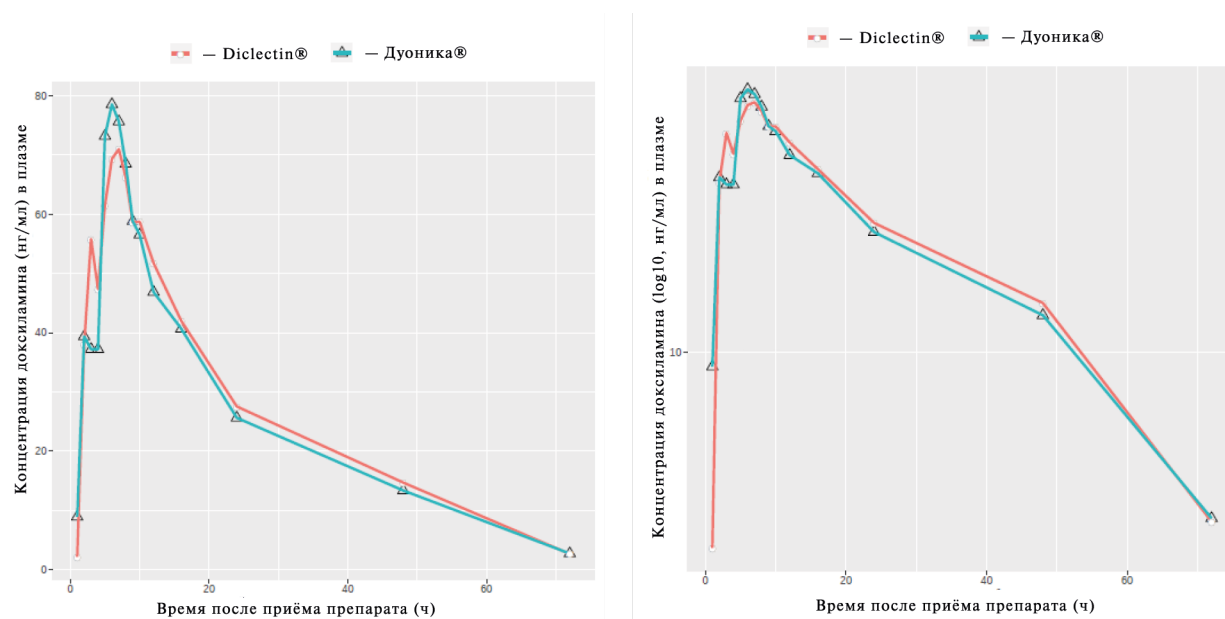
Таблица 2

Усреднённые значения фармакокинетических параметров пиридоксаль-5-фосфата, данные после вычета его эндогенной концентрации (среднее арифметическое значение  $\pm$  стандартное отклонение)

Table 2

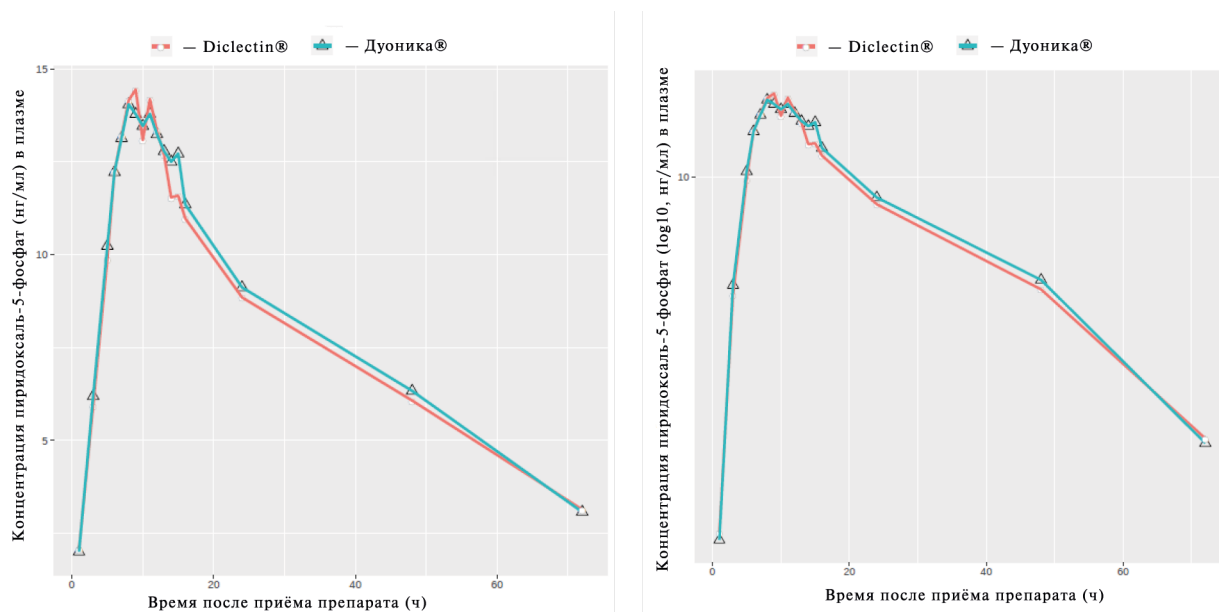
Average values of pharmacokinetic parameters of pyridoxal-5-phosphate, baseline corrected pyridoxal 5'-phosphate (arithmetic mean  $\pm$  standard deviation)

Параметр	Исследуемый препарат Дуоника®	Референтный препарат Diclectin®
$C_{max}$ , нг/мл	$18,9 \pm 8,23$	$18,95 \pm 13,52$
$AUC_{(0-t)}$ , нг×ч/мл	$534,12 \pm 275,1$	$517,25 \pm 233,34$
$AUC_{(0-\infty)}$ , нг×ч/мл	$723,6 \pm 455,89$	$764,45 \pm 619,18$
$\ln(C_{max})$	$2,87 \pm 0,37$	$2,78 \pm 0,55$
$\ln(AUC_{(0-t)})$	$6,16 \pm 0,52$	$6,15 \pm 0,46$
$\ln(AUC_{(0-\infty)})$	$6,42 \pm 0,59$	$6,44 \pm 0,59$
$k_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	$0,024 \pm 0,006$	$0,02 \pm 0,01$
$t_{max}$ , ч	$10,22 \pm 3,61$	$10,52 \pm 3,33$
$t_{1/2}$ , ч	$35,43 \pm 25,9$	$38,14 \pm 31,61$
MRT, ч	$53,67 \pm 37,49$	$58,69 \pm 46,19$
$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$ , %	$78,95 \pm 14,4$	$77,26 \pm 16,66$
$AUC_{(t-\infty)}$ , %	$21,05 \pm 14,4$	$22,74 \pm 16,66$



**Рис. 1.** Усреднённые фармакокинетические профили доксиламина в непреобразованной (линейной) шкале (слева) и полулогарифмической шкале (справа)

**Fig. 1.** Averaged pharmacokinetic profiles of doxylamine on an untransformed (linear) scale (left) and a semi-logarithmic scale (right)



**Рис. 2.** Усреднённые фармакокинетические профили пиридоксаль-5-фосфата в непреобразованной (линейной) шкале (слева) и полулогарифмической шкале (справа)

**Fig. 2.** Averaged pharmacokinetic profiles of pyridoxal-5-phosphate on an untransformed (linear) scale (left) and a semi-logarithmic scale (right)

вания (80,00–125,00 % для каждого из исследуемых параметров), что подтверждает биоэквивалентность исследуемого препарата Дуоника® референтному препарату Diclectin® по обоим действующим веществам.

Ни у одного из 27 добровольцев, завершивших исследование в соответствии с протоколом исследования (per protocol), не было зарегистрировано изменений в общем состоянии, витальных функций организма, лабораторных показателей и данных ЭКГ. В ходе исследования у добровольцев не было зарегистрировано ни одного НЯ.

### Обсуждение / Discussion

Исследуемый и референтный препараты в данном исследовании были представлены пероральными лекарственными формами с пролонгированным высвобождением. Замедленный профиль высвобождения лекарственных средств позволяет уменьшить колебания плазменной концентрации действующих веществ, а также увеличить время их фармакологического действия, тем самым повышая их эффективность. Данная особенность позволила установить начальную частоту применения препарата Дуоника® по 2 таблетки 1 раз в сутки перед сном, что особо актуально для пациентов с симптомами ТРБ, для которых частый приём препарата в течение дня может быть затруднителен.

Известно, что приём пищи может оказывать существенное влияние на биодоступность лекарственных препаратов. Это может проявляться в замедлении прохождении лекарственного средства по желудочно-кишечному тракту, изменении рН желудочного или кишечного содержимого, уменьшении площади всасывания, связывании белков-транспортёров с молекулами пищи и изменении скорости кровотока в кишечнике. Помимо этого, важно учитывать качественный и количественный состав пищи. Так, приём пищи с высоким содержанием жиров способствует увеличению всасывания гидрофобных лекарственных средств за счёт улучшения их растворимости и в то же время снижает абсорбцию гидрофильных лекарственных средств, усиливает образование желчи, а также стимулирует транспорт жирорастворимых лекарств по лимфатическим сосудам [16–17].

Фактор приёма пищи приобретает особое значение, когда речь заходит о лекарственных средствах с модифицированным высвобождением. В пункте 82 Приложения № 10 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 указано — «если 2 препарата в одинаковой лекарственной форме различаются по вспомогательным веществам или механизму, контролирующему высвобождение, их можно признать воспроизведёнными, если они биоэквивалентны *in vivo* после однократного приёма натощак и после приёма пищи, а также, при необходимости, после многократного введения». Описанное в данной статье исследование подтвердило биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов после приёма пищи. Ранее было проведено клиническое исследование с аналогичным дизайном, которое позволило установить биоэквивалентность исследуемых препаратов при приёме натощак (идентификатор на портале [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) — NCT05498233).

Таким образом, проведённые исследования показали, что исследуемый препарат Дуоника® и референтный препарат Diclectin® обладают сходными фармакокинетическими профилями при приёме натощак и после приёма пищи.

### Заключение / Conclusion

В ходе проведённого исследования была изучена фармакокинетика препарата Дуоника® после приёма пищи. Была проведена оценка его основных фармакокинетических показателей в сравнении с референтным препаратом Diclectin®. В результате проведённого анализа было установлено, что границы 90 % ДИ для отношений средних геометрических значений показателей  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$  доксиламина и пиридоксаль-5-фосфата сравниваемых препаратов находились в пределах границ, установленных регуляторными требованиями и протоколом исследования (80,00–125,00 %), что подтверждает их биоэквивалентность. Оба препарата продемонстрировали хорошую переносимость. За время проведения исследования не было зарегистрировано ни одного НЯ.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### Конфликт интересов

Авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО «Валента Фарм», исследовательского центра и биоаналитической лаборатории, на базе которых проводилось данное исследование.

### ADDITIONAL INFORMATION

#### Conflict of interests

The authors of the article are employees of the pharmaceutical company “Valenta Pharm” JSC, research centers and bioanalytical laboratory, on the basis of which this study was conducted.

#### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

#### Финансирование

Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Валента Фарм».

#### Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

#### Funding

The article was published with the financial support of "Valenta Pharm" JSC.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

#### Шохин Игорь Евгеньевич

Генеральный директор ООО «ЦФА», Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>

#### Igor E. Shohin

CEO of "CPHA" LLC, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>

#### Носков Сергей Михайлович

д. м. н., заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация; Врач-терапевт, ГБУЗ ЯО «КБ №3», Ярославль, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>  
РИНЦ SPIN-код: 4528-7378

#### Sergei M. Noskov

PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation; doctor-therapist, Clinical Hospital № 3, Yaroslavl, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>  
RSCI SPIN code: 4528-7378

#### Глобенко Александр Александрович

Руководитель медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>  
РИНЦ SPIN-код: 8135-0575

#### Alexander A. Globenko

Head of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>  
RSCI SPIN code: 8135-0575

#### Багаева Наталья Сергеевна

Руководитель отдела биostatистики ООО «ЦФА», Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>

#### Natalia S. Bagaeva

Head of the Biostatistics Department of "CPHA" LLC, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>

#### Карнакова Ксения Константиновна

биostatистик отдела биostatистики ООО «ЦФА», Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-1231>

#### Kseniia K. Karnakova

Biostatistician of the Biostatistics Department of "CPHA" LLC, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-1231>

#### Паруля Олеся Михайловна

к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-3655-2172>

#### Olesya M. Parulya

PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy, FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-3655-2172>

**Луцкова Людмила Николаевна**

к. м. н., доцент кафедры госпитальной  
терапии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,  
Ярославль, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5867-6773>

**Капашин Алексей Валерьевич**

Руководитель группы разработки и анализа  
документов клинических исследований и  
регистрационных досье АО «Валента Фарм»,  
Москва, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

**Пасько Максим Андреевич**

**Автор, ответственный за переписку**  
к. м. н., специалист группы разработки и анализа  
документов клинических исследований и  
регистрационных досье АО «Валента Фарм»,  
Москва, Российская Федерация  
e-mail: [Maksim.Pasko@valentapharm.com](mailto:Maksim.Pasko@valentapharm.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>  
РИНЦ SPIN-код: 9153-0244

**Lyudmila N. Lutskova**

PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the  
Department of Hospital, FSBEI HE YaSMU MOH  
Russia, Yaroslavl, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5867-6773>

**Aleksey V. Kapashin**

Head of the Group for Development and Analysis  
of the Clinical trial Documents and Registration  
Dossiers, “Valenta Pharm” JSC, Moscow, Russian  
Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

**Maksim A. Pasko**

**Corresponding author**  
PhD, Cand. Sci. (Med.), Specialist of the Group  
for Development and Analysis of the Clinical Trial  
Documents and Registration Dossiers “Valenta  
Pharm” JSC, Moscow, Russian Federation  
e-mail: [Maksim.Pasko@valentapharm.com](mailto:Maksim.Pasko@valentapharm.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>  
RSCI SPIN code: 9153-0244

**Список литературы / References**

1. Ушкалова Е., Романова О., Илларионова Т. Фармакотерапия при тошноте и рвоте у беременных. *Врач*. 2011;3:24-28. [Ushkalova E, Romanova O, Illarionova T. Pharmacotherapy for nausea and vomiting in pregnant women. *Vrach*. 2011;3:24-28 (In Russ.)].
2. Хабаров С.В. Тошнота и рвота беременных: влияние на качество жизни. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(2):56-62. [Khabarov SV. Nausea and vomiting of pregnancy: impact on quality of life. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023; 22(2): 56–62. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1726-1678-2023-2-56-62.
3. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Sep 12;5(1):62. doi: 10.1038/s41572-019-0110-3.
4. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Clin Pract*. 2019 Apr;34(2):226-241. doi: 10.1002/ncp.10205.
5. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy — What’s new? *Auton Neurosci*. 2017 Jan;202:62-72. doi: 10.1016/j.autneu.2016.05.002.
6. Muchanga SMJ, Eitoku M, Mbelambela EP, et al. Association between nausea and vomiting of pregnancy and postpartum depression: the Japan Environment and Children’s Study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2022 Mar;43(1):2-10. doi: 10.1080/0167482X.2020.1734792.
7. Bray N, Grasby KL, Lind PA, et al. The psychosocial impact of nausea and vomiting during pregnancy as a predictor of postpartum depression. *J Health Psychol*. 2021 Jun;26(7):1061-1072. doi: 10.1177/1359105319859048. Epub 2019 Jun 27. Erratum in: *J Health Psychol*. 2021 Jun;26(7):1115. doi: 10.1177/1359105319870694.
8. Laitinen L, Nurmi M, Rautava P, et al. Sleep quality in women with nausea and vomiting of pregnancy: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Feb 19;21(1):152. doi: 10.1186/s12884-021-03639-2.
9. Wang H, Rolls ET, Du X, Du J, Yang D, Li J, Li F, Cheng W, Feng J. Severe nausea and vomiting in pregnancy: psychiatric and cognitive problems and brain structure in children. *BMC Med*. 2020 Sep 1;18(1):228. doi: 10.1186/s12916-020-01701-y.
10. Willis RS, Winn WW, Morris AT, et al. Clinical observation in treatment of nausea and vomiting in pregnancy with vitamins B<sub>1</sub> and B<sub>6</sub>. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1942;44:265-271.
11. Емельянов А.В. Клиническое применение H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов. *Медицинский совет*. 2016;4:74-81. [Emelyanov AV. Clinical use of H<sub>1</sub>-antihistamines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;4: 74-81 (In Russ.)].
12. Brott NR, Reddivari AKR. StatPearls. 2024, FL: Treasure Island.
13. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Paediatr Drugs*. 2014 Jun;16(3):199-211. doi: 10.1007/s40272-014-0065-5.
14. Saz-Leal P, Zamorano-Dominguez L, Frias J, et al. Bioavailability of Cariban® Capsules: A Modified-Release Fixed-Dose Combination of Doxylamine and Pyridoxine to Relieve Nausea and Vomiting During Pregnancy. *Drugs R D*. 2023 Jun;23(2):185-195. doi: 10.1007/s40268-023-00425-7.
15. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016 Dec;38(12):1127-1137. doi: 10.1016/j.jogc.2016.08.009.
16. Koziolok M, Kostewicz E, Vertzoni M. Physiological Considerations and In Vitro Strategies for Evaluating the Influence of Food on Drug Release from Extended-Release Formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2018 Oct;19(7):2885-2897. doi: 10.1208/s12249-018-1159-0.
17. Deng J, Zhu X, Chen Z, et al. A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs*. 2017 Nov;77(17):1833-1855. doi: 10.1007/s40265-017-0832-z.