

## Изучение фармакокинетических параметров лекарственного препарата Дуоника® в исследовании биоэквивалентности

А.С. Гончаров<sup>1</sup>, В.В. Дробот<sup>2</sup>, А.А. Глобенко<sup>3</sup>, И.С. Гончаров<sup>1</sup>,  
К.А. Муратов<sup>1</sup>, А.В. Сазонов<sup>2</sup>, Д.Ф. Гуранда<sup>2,4</sup>, А.В. Капашин<sup>3</sup>,  
О.В. Ковчан<sup>3</sup>, А.И. Башкатова<sup>3</sup>, М.А. Пасько<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО “Серта клиник”,  
<sup>2</sup>ООО “Фарм ИннТех”,  
<sup>3</sup>АО “Валента Фарм”,  
<sup>4</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Москва

**Для корреспонденции:**  
М.А. Пасько. 119530, Россия, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 26, с. 10. Maksim.Pasko@valentapharm.com.

**Для цитирования:**  
Гончаров А.С., Дробот В.В., Глобенко А.А. и др. Изучение фармакокинетических параметров лекарственного препарата Дуоника® в исследовании биоэквивалентности. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(3):50-55 [Goncharov A, Drobot V, Globenko A, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of Duonica®. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(3):50-55 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-50-55.

**Цель.** Изучение фармакокинетики, оценка безопасности и подтверждение биоэквивалентности лекарственных препаратов Дуоника® (МНН: доксиламин + пиридоксин), таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО “Валента Фарм”, Россия), и Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада).

**Материал и методы.** Проведено открытое рандомизированное двухпериодное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики препарата Дуоника® и референтного препарата Диклектин® после однократного приема натощак у 28 здоровых добровольцев женского пола, которые были рандомизированы на группы по 14 человек в зависимости от последовательности приема изучаемых препаратов в период исследования 1 и 2. В течение 72 ч после приема двух таблеток исследуемого или референтного препарата определяли концентрации доксиламина и пиридоксаль-5-фосфата (активного метаболита пиридоксина) в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Проводили фармакокинетический и статистический анализы с расчетом доверительных интервалов (ДИ) для фармакокинетических параметров  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-t)}$ . Безопасность исследуемых препаратов оценивали на основании частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ).

**Результаты.** Значения 90% ДИ доксиламина для отношений показателей  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$  составили 95,06–106,03% и 92,90–106,11%, соответственно. Для пиридоксаль-5-фосфата

90% значения ДИ для отношений показателей  $AUC_{(0-72ч)}$  и  $C_{max}$  составили 94,74–111,81% и 98,53–109,80%, соответственно. Рассчитанные 90% ДИ находились в пределах критериев, установленных протоколом исследования (80,00–125,00%), что подтверждает биоэквивалентность исследуемых препаратов. Во время исследования ни у одного из добровольцев не было зафиксировано НЯ, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности.

**Заключение.** Исследование подтвердило биоэквивалентность препарата Дуоника® и референтного препарата Диклектин®.

**Ключевые слова.** Доксиламин, пиридоксин, фармакокинетика, биоэквивалентность, тошнота и рвота беременных.

Во время беременности женщин нередко беспокоят тошнота и рвота, частота развития которых достигает 80% и 50%, соответственно. При этом вероятность возникновения повторных эпизодов тошноты и рвоты при последующих беременностях варьирует от 15 до 81%. Этиология тошноты и рвоты беременных (ТРБ) до конца не изучена. Предложены различные теории их развития, в частности предлагается рассматривать данное состояние как результат воздействия гормонов или в качестве эволюционного приспособления для защиты матери и плода от отравления пищей (предложенная теория схожим образом объясняет изменение вкуса и обоняния во время беременности), а также как следствие психологической предрасположенности, характерной для части женщин [1].

Чрезмерная рвота беременных представляет собой редкую форму ТРБ, которая развивается в 0,3–3,6% случаев беременности (в среднем 1,1%). Она приводит к выраженному снижению массы тела пациентки (по крайней мере на 5% от исходной массы тела до беременности) и может сопровождаться дегидратацией и электролитными нарушениями [2]. Для оценки тяжести тошноты и рвоты в I триместре беременности используют индекс PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea), величина которого ассоциируется с качеством жизни пациентки. В проведенных исследованиях было показано, что раннее лечение ТРБ может предотвратить появление чрезмерной рвоты беременных [1].

Согласно рекомендациям Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в качестве терапии первой линии ТРБ применяют комбинированные препараты, содержащие пиридоксин (витамин В6) и доксиламин [1]. Общество по акушерской медицине Австралии и Новой Зеландии отмечает, что при величине индекса PUQE <13 баллов лечение ТРБ возможно в амбулаторных условиях, в то время как при более высоком его значении следует рассмотреть лечение пациентки в стационаре или палате интенсивной терапии [2].

Безопасность и эффективность применения комбинации доксиламина и пиридоксина у беременных женщин подтверждены в многочисленных клинических исследованиях [3–10]. Общество акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) в руководстве по лечению ТРБ предлагает рассматривать эту комбинацию в качестве стандарта терапии [11].

Лекарственные препараты, содержащие комбинацию доксиламина и пиридоксина, на момент написания статьи в Российской Федерации (РФ) не зарегистрированы. Для регистрации воспроизведенного комбинированного препарата Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия), было проведено исследование с целью изучения его безопасности, фармакокинетики и подтверждения биоэквивалентности референтному препарату Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада), у здоровых добровольцев при приеме натощак.

## Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей Клинической Практике (ICH E6 GCP), а также в соответствии с действующим законодательством РФ и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). До начала исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения РФ на проведение клинического исследования №437 от 11 июля 2022 г., одобрение Совета по этике при Минздраве РФ (выписка из протокола заседания №308 от 19 апреля 2022 г.), а также одобрение локального этического комитета исследователь-

ского центра (выписка из протокола №63 от 16 августа 2022 г.). Участие в исследовании было добровольным. Доброволец подписывал информированное согласие и имел право отказаться от участия в исследовании в любой момент. Согласие добровольца было получено до проведения каких-либо процедур исследования.

В исследование включали здоровых добровольцев женского пола в возрасте от 18 до 49 лет, которые соответствовали следующим критериям: наличие подписанного информированного согласия, систолическое артериальное давление (САД) в диапазоне от 100 до 139 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) от 60 до 89 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 90 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) от 12 до 18 в минуту, температура тела от 36,0° до 36,9°С, индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup> при массе тела не менее 45 кг, согласие женщины использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после его завершения, отрицательный тест на беременность.

Основными критериями не включения были отягощенный аллергологический анамнез, непереносимость действующих и/или вспомогательных веществ, наличие хронических заболеваний, отклонения от нормальных значений инструментальных и лабораторных показателей на скрининге, хирургические вмешательства на органах брюшной полости (за исключением аппендэктомии) в течение 1 года до скрининга, наличие заболеваний или состояний, которые могли оказать влияние на фармакокинетику препаратов, острые инфекционные заболевания в течение 4 недель до скрининга, прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на системную гемодинамику или функцию печени, за 1 месяц до скрининга, регулярный прием лекарственных препаратов в течение 2 недель или разовый прием лекарственных препаратов в течение 7 дней до скрининга, применение депо-инъекций или донорство крови в течение 3 мес до скрининга, беременность или период лактации, курение, регулярный прием алкоголя.

Проведено открытое рандомизированное двухпериодное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики (биоэквивалентности) препаратов Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия), и Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада). Исследование включало следующие периоды и визиты: период скрининга, периоды 1 и 2, отмывочный период и визит завершения исследования. Длительность периода скрининга составляла 1–14 суток. Длительность каждого периода исследования фармакокинетики составляла 3,5 суток, отмывочный период между ними продолжался 21 сутки.

В зависимости от последовательности приема исследуемого и референтного препаратов (RT или TR, где R – референтный препарат Диклектин®, а T – исследуемый препарат Дуоника®) добровольцев рандомизировали на две равные группы. В первом периоде исследования добровольцы из 1-й группы (последовательность RT) принимали референтный препарат, а во втором – исследуемый. Добровольцы, рандомизированные во 2-ю группу (последовательность TR), принимали в первом периоде исследуемый препарат, а во втором – референтный. В каждом из двух периодов добровольцы принимали по 2 таблетки исследуемого или референтного препарата однократно внутрь, запивая их негазированной водой после 12-часового голодания.

В ходе исследования у каждого добровольца были отобраны 72 образца крови (по 36 проб в каждом периоде, в том числе 16 образцов для определения концентрации доксиламина и 20 образцов для определения концентрации

пиридоксаль-5-фосфата).

Для определения концентрации доксиламина в каждом периоде исследования образцы крови отбирались непосредственно до приема и через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 24, 48 и 72 ч после приема изучаемых препаратов. Для определения концентрации пиридоксаль-5-фосфата производили отбор крови за 60 мин, 30 мин и непосредственно до приема, а также через 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 24, 48 и 72 ч после приема изучаемых препаратов.

Количественное определение доксиламина и пиридоксаль-5-фосфата в плазме крови проводилось специально разработанными аналитическими методиками на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Линейный диапазон определяемых концентраций для доксиламина составил 0,25–120 нг/мл, для пиридоксаль-5-фосфата — 0,2–100 нг/мл. Аналитические методики были валидированы по следующим параметрам: селективность, прецизионность, правильность, калибровочный диапазон, нижний и верхний пределы количественного определения, калибровочное уравнение и коэффициент корреляции, стабильность, степень экстракции, матричный эффект и эффект переноса. Так как пиридоксаль-5-фосфат относится к группе витаминов и принимает участие во многих биохимических процессах, протекающих внутри клеток, необходимо было учитывать фоновый уровень данного вещества в плазме крови. В связи с этим полученные значения пиридоксаль-5-фосфата были скорректированы с учетом среднего уровня вещества в 3 образцах, взятых в каждом из периодов за 60, 30 мин и непосредственно перед приемом препаратов. Для коррекции фонового уровня использовали метод стандартного вычитания.

Рассчитывали следующие показатели:  $AUC_{(0-t)}$  — площадь под кривой плазменная концентрация — время с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке  $t$ ;  $AUC_{(0-\infty)}$  — площадь под кривой плазменная концентрация — время с момента приема лекарственного препарата до бесконечности;  $C_{max}$  — максимальная плазменная концентрация;  $CL/F$

— общий плазменный клиренс после перорального приема препарата;  $\lambda_z$  — константа скорости терминальной элиминации;  $t_{max}$  — время достижения максимальной плазменной концентрации;  $t_{1/2(z)}$  — терминальный период полувыведения из плазмы крови;  $V_d/F$  — кажущийся объем распределения после перорального приема препарата;  $MRT_{(0-\infty)}$  — среднее время удержания действующего вещества в плазме крови с момента приема препарата до бесконечности

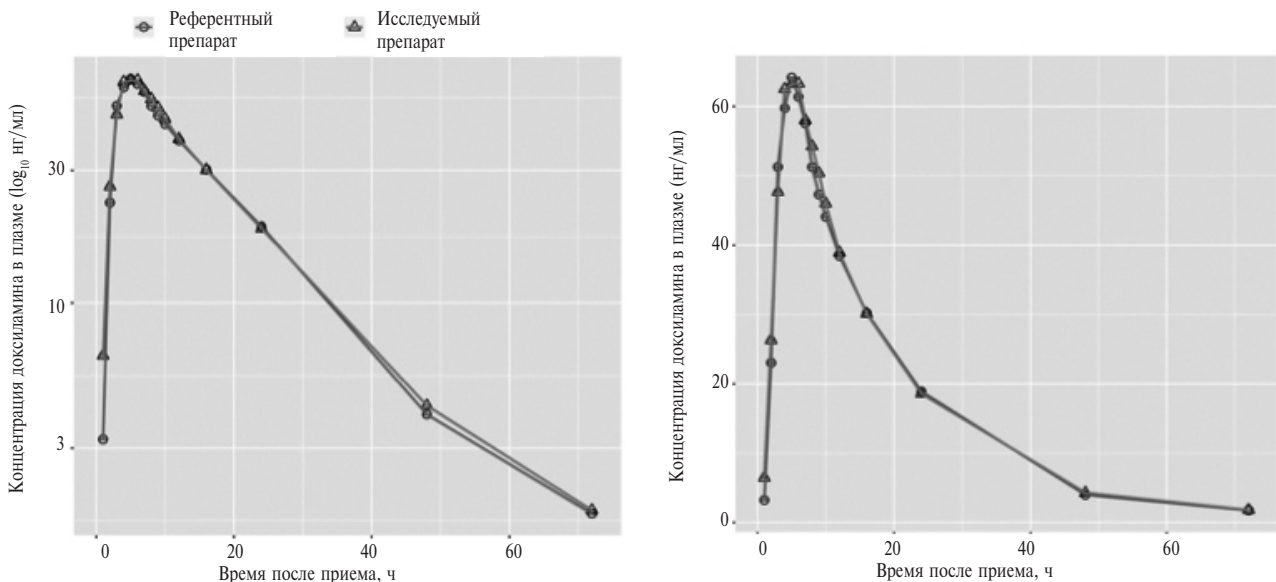
Статистический анализ проводился при помощи специального программного обеспечения — языка статистического программирования R (версия 4.1.1) с использованием функции `CVfromCI` из пакета `PowerTOST` (версия 1.5–3). Для оценки биоэквивалентности были использованы основные фармакокинетические параметры:  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$ . Препараты признавались биоэквивалентными, если границы 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$  в исходных единицах находились в установленных пределах 80,00–125,00%.

Оценка безопасности исследуемых препаратов проводилась на основании частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ), мониторинга основных параметров жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧДД), изменения лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) и показателей ЭКГ.

## Результаты

Всего было скринировано 36 добровольцев, из которых 28 женщин были рандомизированы на 2 группы по 14 человек. Две группы не отличались по антропометрическим параметрам. В популяцию для анализа безопасности и фармакокинетики вошли данные 28 добровольцев, в популяцию для оценки биоэквивалентности — 27 добровольцев (одна женщина отозвала информированное согласие после периода I).

Усредненные фармакокинетические профили докси-



**Рис. 1.** Усредненные фармакокинетические профили доксиламина в полулогарифмической шкале (слева) и необработанной (линейной) шкале (справа) в плазме крови добровольцев после приема исследуемого препарата Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО “Валента Фарм”, Россия), и референтного препарата Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада)

**ТАБЛИЦА 1. Усредненные значения фармакокинетических показателей доксиламина (среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение)**

Параметр	Исследуемый препарат Дуоника® (n=27)	Референтный препарат Диклектин® (n=27)
AUC <sub>(0-t)</sub> , нг×ч/мл	1165,440±366,426	1141,637±275,860
AUC <sub>(0-∞)</sub> , нг×ч/мл	1201,238±380,824	1175,610±288,113
C <sub>max</sub> , нг/мл	71,908±21,709	71,439±18,348
CL/F, л/ч	18,245±5,559	17,991±4,383
λ <sub>z</sub> , ч <sup>-1</sup>	0,056±0,009	0,055±0,008
t <sub>max</sub> , ч	4,556±1,625	4,519±1,282
t <sub>1/2(α)</sub> , ч	12,791±2,145	12,840±1,935
V <sub>d</sub> /F, л	332,844±105,867	332,451±95,624
MRT <sub>(0-∞)</sub> , ч	19,848±3,430	19,895±2,807

ламина в линейной и полулогарифмической шкалах после приема исследуемого и референтного препаратов представлены на рис. 1. Кривые зависимости плазменной концентрации от времени для исследуемых препаратов практически не отличались.

Фармакокинетические показатели доксиламина в составе исследуемого и референтного препаратов приведены в табл. 1.

В ходе статистического анализа оценивали относительную биодоступность (f) и относительную скорость всасывания (f') доксиламина. Среднее арифметическое значение (± стандартное отклонение) отношения параметров f доксиламина (AUC<sub>(0-t)</sub> (T)/ AUC<sub>(0-t)</sub> (R)), характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по сравнению с референтным препаратом, составило 101,7±18,2%. Среднее арифметическое значение (± стандартное отклонение) отношения параметров f' доксиламина (C<sub>max</sub> (T)/C<sub>max</sub> (R)), характеризующего относительную скорость всасывания действующего вещества из исследуемого препарата по

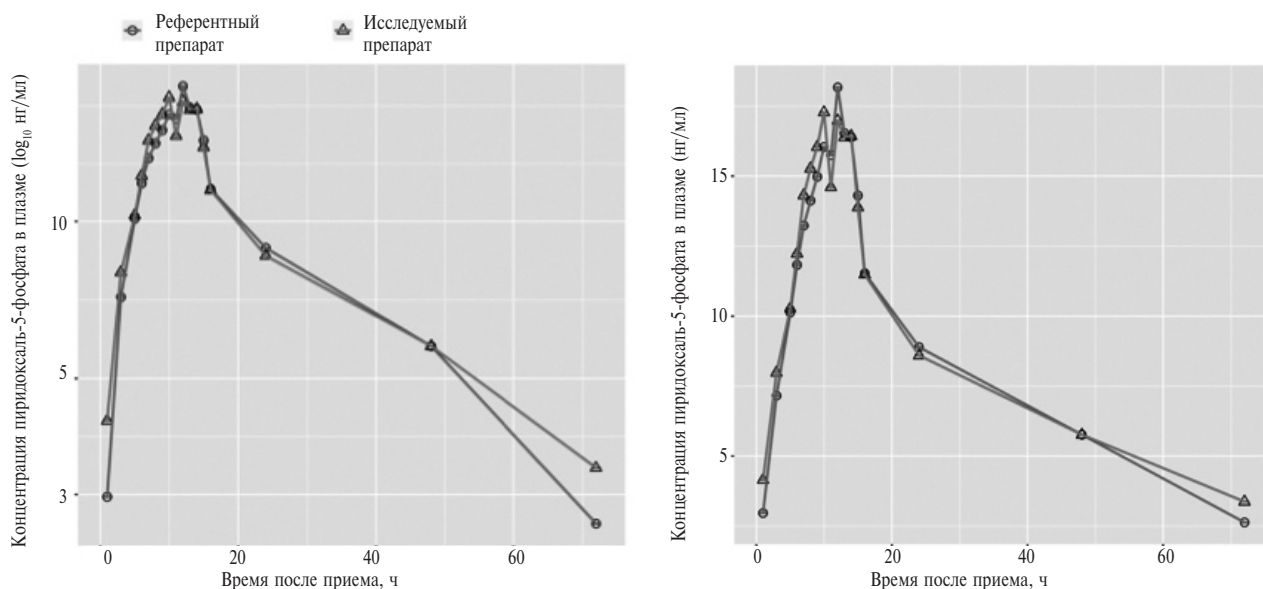
**ТАБЛИЦА 2. Усредненные значения фармакокинетических показателей пиридоксаль-5-фосфата (среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение)**

Параметр	Исследуемый препарат Дуоника® (n=27)	Референтный препарат Диклектин® (n=27)
AUC <sub>(0-72)</sub> , нг×ч/мл	549,958±237,628	537,032±253,058
AUC <sub>(0-∞)</sub> , нг×ч/мл	736,964±391,772	683,935±307,122
C <sub>max</sub> , нг/мл	22,648±8,686	22,070±9,144
CL/F, л/ч	33,477±16,476	34,555±13,442
λ <sub>z</sub> , ч <sup>-1</sup>	0,025±0,011	0,026±0,012
t <sub>max</sub> , ч	10,296±2,614	11,259±3,033
t <sub>1/2(β)</sub> , ч	32,277±13,164	33,101±15,191
V <sub>d</sub> /F, л	1411,439±566,668	1558,084±725,566
MRT <sub>(0-∞)</sub> , ч	49,867±19,278	48,339±18,746

сравнению с референтным препаратом, составило 101,4±21,6%.

Усредненные фармакокинетические профили пиридоксаль-5-фосфата в линейной и полулогарифмической шкалах после приема исследуемого и референтного препаратов представлены на рис. 2. Характер зависимости плазменной концентрации от времени для сравниваемых препаратов практически не отличался.

Согласно п. 47 Решения Совета Евразийской экономической комиссии №85 от 03 ноября 2016 г., если отбор образцов продолжается в течение 72 ч и в точке 72 ч концентрация все еще поддается определению, то описывать AUC<sub>(0-t)</sub> и остаточную площадь нет необходимости. Достаточно документировать сведения о площади под кривой “плазменная концентрация – время” (AUC), усеченной в точке 72 ч (AUC<sub>(0-72 ч)</sub>). Поскольку длительность отбора образцов крови в исследовании составляла 72 ч, а у некоторых участников исследования в точке 72 ч концентрация пиридоксаль-5-фосфата все еще поддавалась определению, в соответствии с тре-



**Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили пиридоксаль-5-фосфата в полулогарифмической шкале (слева) и непрелогарифмической (линейной) шкале (справа) в плазме крови добровольцев после приема исследуемого препарата Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО “Валента Фарм”, Россия), и референтного препарата Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада)**



**ТАБЛИЦА 3. 90% доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$  доксиламина и  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-72 ч)}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$  пиридоксаль-5-фосфата**

Параметры	Точечная оценка	90% ДИ
Доксиламин		
$\ln(AUC_{(0-\infty)})$	100,46	95,12-106,11
$\ln(AUC_{(0-t)})$	100,39	95,06-106,03
$\ln(C_{max})$	99,32	92,90-106,11
Пиридоксаль-5-фосфат		
$\ln(AUC_{(0-\infty)})$	106,23	94,14-119,87
$\ln(AUC_{(0-72 ч)})$	102,93	94,74-111,81
$\ln(C_{max})$	104,01	98,53-109,80

бованиями п. 47 вместо  $AUC_{(0-t)}$  для пиридоксаль-5-фосфата определяли значения  $AUC_{(0-72 ч)}$ . Сведения о фармакокинетических показателях пиридоксаль-5-фосфата в составе исследуемого и референтного препаратов обобщены в табл. 2.

Среднее арифметическое значение ( $\pm$  стандартное отклонение) отношения параметров  $f'$  пиридоксаль-5-фосфата ( $AUC_{(0-72 ч)}(T)/AUC_{(0-72 ч)}(R)$ ), характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по сравнению с референтным препаратом, составило  $106,0 \pm 27,6\%$ . Среднее арифметическое значение ( $\pm$  стандартное отклонение) отношения параметров  $f'$  пиридоксаль-5-фосфата ( $C_{max}(T)/C_{max}(R)$ ), характеризующего относительную скорость всасывания действующего вещества из исследуемого препарата по сравнению с референтным препаратом, составило  $105,2 \pm 16,9\%$ .

Для доксиламина точечные оценки и 90% ДИ для отношений значений  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$  составили 100,39% (95,06–106,03%) и 99,32% (90% ДИ 92,90–106,11%), соответственно (табл. 3). Для пиридоксаль-5-фосфата точечные оценки и 90% ДИ для отношений значений  $AUC_{(0-72 ч)}$  и  $C_{max}$  составили 102,93% (90% ДИ 94,74–111,81%) и 104,01% (90% ДИ 98,53–109,80%) соответственно (табл. 3). Полученные 90% ДИ для доксиламина и пиридоксаль-5-фосфата находились в пределах критериев, установленных протоколом исследования (80,00–125,00%), что свидетельствовало о биоэквивалентности исследуемого и референтного препаратов.

Во время исследования не было зарегистрировано ни одного НЯ. Таким образом, профиль безопасности у исследуемого и референтного препаратов был благоприятным и сопоставимым.

### Обсуждение

Комбинация действующих веществ доксиламина сукцината 10 мг, пиридоксина 10 мг и дицикломина гидрохлорида 10 мг впервые была зарегистрирована в 1956 г. под торговым названием Бендектин®. За период с 1956 по 1983 г. препарат по приблизительным оценкам принял около 33 млн женщин.

Проведенные в последующем исследования показали отсутствие антиеметического эффекта дицикломина, вследствие чего в 1976 г. данный компонент был

исключен из состава лекарственного препарата. В Канаде двухкомпонентный препарат доксиламина и пиридоксина был зарегистрирован под торговым названием Диклектин® в 1978 г. Несмотря на то, что с 1983 г. производство препарата Бендектин® в США было остановлено по решению производителя Merrell Dow Pharmaceuticals из финансовых соображений, применение препарата Диклектин® в Канаде продолжалось [12, 13]. В 2013 г. канадский производитель (Duchesnay Inc) зарегистрировал в США описываемую комбинацию веществ под брендом Diclegis® [13].

Несмотря на длительный опыт применения, подтвержденную в многочисленных исследованиях эффективность и безопасность комбинации доксиламина и пиридоксина, первое исследование по изучению фармакокинетики комбинированного препарата Диклектин® в виде лекарственной формы таблетки с отсроченным высвобождением было проведено в 2009 г. В данном исследовании при приеме препарата Диклектин®  $T_{max}$  доксиламина, пиридоксина и пиридоксала оказались в 3, 6 и 4 раза, соответственно, выше значений  $T_{max}$  после перорального приема раствора, содержащего комбинацию действующих веществ в аналогичных дозировках. Таким образом, исследуемая лекарственная форма препарата значительно замедляла абсорбцию препарата, тем самым продлевая время его действия [14].

В проведенном АО “Валента Фарм” исследовании воспроизведенный препарат Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг, по основным фармакокинетическим параметрам был эквивалентен референтному препарату Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг. Согласно решению Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №85, установление фармакокинетической эквивалентности позволяет экстраполировать данные доклинических и клинических исследований референтного препарата на воспроизведенный препарат и подтвердить его безопасность и эффективность по зарегистрированным показателям.

### Заключение

Воспроизведенный комбинированный препарат Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО “Валента Фарм”, Россия), и референтный препарат Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада), являются биоэквивалентными, поскольку границы 90% ДИ для отношений средних геометрических значений  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$  доксиламина и  $AUC_{(0-72 ч)}$  и  $C_{max}$  пиридоксаль-5-фосфата в исходных единицах не выходили за границы, установленные протоколом исследования (80,00–125,00%). Во время исследования не было зарегистрировано ни одного НЯ, что подтверждает сопоставимый и благоприятный профиль безопасности воспроизведенного препарата.

**Конфликт интересов:** авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО “Валента Фарм”, исследовательского центра и биоаналитической лаборатории, на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО “Валента Фарм”.

1. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;131(1):e15.
2. Lowe SA, Armstrong G, Beech A, et al. SOMANZ position paper on the management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020;60(1):34-43.
3. Persaud N, Meaney C, El-Emam K, et al. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. *PLoS One* 2018;13(1):e0189978.
4. Zhang R, Persaud N. 8-way randomized controlled trial of doxylamine, pyridoxine and dicyclomine for nausea and vomiting during pregnancy: restoration of unpublished information. *PLoS One* 2017;12(1):e0167609.
5. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):571.e1-7.
6. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylamine-pyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):371.
7. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:59. d
8. Koren G, Maltepe C, Madjunkova S. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):490.
9. Pope E, Maltepe C, Koren G. Comparing pyridoxine and doxylamine succinate-pyridoxine HCl for nausea and vomiting of pregnancy: A matched, controlled cohort study. *J Clin Pharmacol* 2015;55(7):809-14.
10. Oliveira LG, Capp SM, You WB, et al. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):735-42.
11. Arsenaault M, Lane C, MacKinnon C, et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* 2002;24(10):817-31.
12. Jane E. Brody Shadow of doubt wipes out Bendectin. *The New York Times*. June 19, 1983, Section 4, Page 7. <https://www.nytimes.com/1983/06/19/weekinreview/shadow-of-doubt-wipes-out-bendectin.html?sec=health>
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. *Pediatr Drugs* 2014;16(3):199-211.
14. Nulman I, Koren G. Pharmacokinetic comparison of a delayed-release combination of doxylamine succinate and pyridoxine hydrochloride (Diclectin) and oral solutions of these drugs in healthy women of childbearing age. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16(3):29.

### Pharmacokinetics and bioequivalence study of Duonica®

**A. Goncharov<sup>1</sup>, V. Drobot<sup>2</sup>, A. Globenko<sup>3</sup>, I. Goncharov<sup>1</sup>, K. Muratov<sup>1</sup>, A. Sazonov<sup>2</sup>, D. Guranda<sup>2,4</sup>, A. Kapashin<sup>3</sup>, O. Kovchan<sup>3</sup>, A. Bashkatova<sup>3</sup>, M. Pasko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Serta Clinic LLC, <sup>2</sup>Pharm InnTech LLC, <sup>3</sup>Valenta Pharm JSC,

<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Belozersky Research Institute of Physicochemical Biology, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the pharmacokinetics, safety and bioequivalence of the test drug product Duonica® (INN: doxylamine +

pyridoxine), enteric-coated tablets, 10 mg + 10 mg (Valenta Pharm JSC, Russia), and the reference drug product Diclectin®, delayed release tablets, 10 mg + 10 mg (Duchesnay Inc., Canada).

**Material and methods.** We conducted an open, randomized, two-period cross-over study of the comparative pharmacokinetics of the test drug product Duonica® and the reference drug product Diclectin® in healthy female volunteers after a single oral dose under fasting conditions. Twenty eight volunteers were randomly distributed into two groups of 14 each depending on the sequence of drug administration in periods 1 and 2. Plasma samples were taken at multiple points up to 72 h after dosing in each study period. The plasma concentrations of doxylamine and pyridoxal-5'-phosphate, the active metabolite of pyridoxine, were measured by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Pharmacokinetic and statistical analyses were performed and confidence intervals (CI) for the pharmacokinetic parameters  $C_{max}$  and  $AUC_{(0-t)}$  were calculated. The frequency and severity of adverse events (AEs) were recorded to evaluate the safety profile of the study drug products.

**Results.** For doxylamine, the 90% CI for the ratios of  $AUC_{(0-t)}$  and  $C_{max}$  values were 95.06–106.03% and 92.90–106.11%, respectively. For pyridoxal-5'-phosphate, the 90% CI for the ratios of  $AUC_{(0-72 h)}$  and  $C_{max}$  values were 94.74–111.81% and 98.53–109.80%, respectively. The 90% CIs were within the acceptance range 80.00–125.00% defined by the study protocol, indicating the bioequivalence of the test and reference medicinal products. No AEs were recorded during the study.

**Conclusion.** The pharmacokinetic parameters and safety profile of the test drug product Duonica® and the reference drug product Diclectin® were comparable.

**Keywords.** *Doxylamine, pyridoxine, pharmacokinetics, bioequivalence, nausea and vomiting during pregnancy.*

**Conflict of interest:** authors are employees of JSC Valenta Pharma, study center or analytical laboratory. Publication was supported by JSC Valenta Pharma.

**Correspondence to:** M.A. Pasko. Ryabinovaya str., 26-10, Moscow 119530, Russia. Maksim.Pasko@valentapharm.com.

**To cite:** Goncharov A, Drobot V, Globenko A, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of Duonica®. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):50-55 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-50-55.