

Изучение технологических и физико-химических свойств доксепина гидрохлорида

Ю. М. Охотникова[✉], Н. Л. Соловьева, Б. Б. Сысуев, И. И. Краснюк, Ж. М. Козлова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[✉] Контактное лицо: Охотникова Юлия Михайловна. E-mail: okhotnikova.j@mail.ru

ORCID: Ю. М. Охотникова – <https://orcid.org/0009-0001-3452-9522>;

Н. Л. Соловьева – <https://orcid.org/0000-0002-0781-7553>;

Б. Б. Сысуев – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>;

И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>;

Ж. М. Козлова – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>.

Статья поступила: 22.07.2024

Статья принята в печать: 21.03.2025

Статья опубликована: 21.03.2025

Резюме

Введение. Профессиональный подход к разработке лекарственного препарата (ЛП), а в частности лекарственной формы (ЛФ), включает в себя комплексный анализ активной фармацевтической субстанции (АФС) и вспомогательных веществ (ВВ). Поэтому подробное изучение физико-химических и технологических свойств фармацевтической субстанции является основополагающим шагом при разработке ЛП, благодаря которому можно выбрать подходящую ЛФ и спрогнозировать технологический процесс исходя из характеристик лекарственного вещества.

Цель. Целью данной работы является изучение технологических и физико-химических характеристик доксепина гидрохлорида.

Материалы и методы. Исследуемая активная фармацевтическая субстанция – доксепина гидрохлорид ((Е)-3-(дибензо[*b,e*]оксепин-11(6Н)-илиден)-N,N-диметилпропан-1-амин гидрохлорид) (экспериментальный образец). При проведении экспериментов использовали: сканирующий электронный микроскоп JSM-6510LV (JEOL, Япония), вибростол CISA RP 200N (CISA Cedacera Industrial S.L., Испания), тестер насыпной плотности ERWEKA SVM 102 (ERWEKA GmbH, Германия), тестер сыпучести ERWEKA GTL (ERWEKA GmbH, Германия), сушильный шкаф BINDER FD 115 (BINDER GmbH, Германия).

Результаты и обсуждение. В ходе ряда экспериментов были получены данные о характере кристаллов, растворимости, фракционном составе, сыпучести и насыпной плотности исследуемого порошка. В результате изучения АФС было установлено, что субстанция имеет среднюю степень сжимаемости, не обладает свойством сыпучести из-за большой статистики, что характерно для подтвержденной формы кристаллов исследуемого вещества. Перечисленные выше технологические характеристики АФС следует учитывать при выборе оптимальной ЛФ.

Заключение. В результате проведенных в данной статье экспериментов было установлено, что АФС доксепина гидрохлорида представляет собой белый кристаллический несипучий порошок со средней насыпной плотностью и степенью прессуемости. Сильная статика образца доксепина объясняется формой его кристаллов в виде пластин с большой площадью соприкосновения между собой. Субстанция хорошо растворима в воде, спирте и растворе ПЭО-400:вода в соотношении 1:2. Описанные выше технологические свойства не позволяют произвести твердую лекарственную форму методом прямого прессования без использования вспомогательных веществ, улучшающих исходные технологические характеристики лекарственного вещества. Альтернативным способом технологии изготовления может быть использование грануляции либо же выбор иной ЛФ (например, жидкой лекарственной формы, ЖЛФ).

Ключевые слова: доксепина гидрохлорид, технологические свойства, растворимость, сыпучесть, насыпная плотность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Ю. М. Охотникова и Ж. М. Козлова спланировали и разработали ход эксперимента. Ю. М. Охотникова проводила экспериментальные работы и анализировала полученные данные. Ж. М. Козлова и Ю. М. Охотникова участвовали в написании текста статьи. И. И. Краснюк, Б. Б. Сысуюев и Н. Л. Соловьева принимали участие в рецензировании статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании статьи

Для цитирования: Охотникова Ю. М., Соловьева Н. Л., Сысуюев Б. Б., Краснюк И. И., Козлова Ж. М. Изучение технологических и физико-химических свойств доксепина гидрохлорида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(2):106–111. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1880>

Research of technological and physico-chemical properties of doxepin hydrochloride

Yulia M. Okhotnikova✉, Natalia L. Solovyova, Boris B. Sysuev, Ivan I. Krasnyuk, Zhanna M. Kozlova

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ **Corresponding author:** Yulia M. Okhotnikova. **E-mail:** okhotnikova.j@mail.ru

ORCID: Yulia M. Okhotnikova – <https://orcid.org/0009-0001-3452-9522>;

Natalia L. Solovyova – <https://orcid.org/0000-0002-0781-7553>;

Boris B. Sysuev – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>;

Ivan I. Krasnyuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>;

Zhanna M. Kozlova – <https://orcid.org/0000-0003-1525-732X>.

Received: 22.07.2024

Accepted: 21.03.2025

Published: 21.03.2025

Abstract

Introduction. A professional approach to the development of a medicine and in particular the dosage form (DF) includes a comprehensive analysis of the active pharmaceutical ingredient (API) and excipients. Therefore, a detailed study of the technological and physico-chemical properties of a pharmaceutical substance is a fundamental step in the development of a drug, due to which it is possible to choose a suitable drug and predict the technological process based on the characteristics of the medicinal substance.

Aim. The aim of this work is to study the technological and physico-chemical characteristics of doxepin hydrochloride.

Materials and methods. Doxepin hydrochloride ((E)-3-(dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-ylidene)-N,N-dimethylpropan-1-amine hydrochloride) (experimental sample), scanning electron microscope JSM-6510LV (JEOL, Japan), vibrating sieve CISA RP 200N (CISA Cedacera Industrial S.L., Spain), bulk density tester ERWEKA SVM 102 (ERWEKA GmbH, Germany), flowability tester ERWEKA GTL (ERWEKA GmbH, Germany), drying oven BINDER FD 115 (BINDER GmbH, Germany) were used as the material.

Results and discussion. In the course of a number of experiments, data were obtained on the nature of crystals, solubility, particle size distribution, flowability and bulk tapped density of the studied powder. As a result of the study of API, it was revealed that the substance has an average degree of compressibility, the powder does not have a flowability property due to high statics, which is typical for the confirmed crystal shape of the powder under study. The above technological characteristics of the API should be taken into account when choosing the optimal DF.

Conclusion. As a result of the experiments conducted in this article, it was found that API of doxepin hydrochloride is a white crystalline non-loose powder with an average bulk density and degree of compressibility. The strong static of the powder is explained by the shape of its crystals in the form of plates with a large area of contact with each other. The substance is freely soluble in water, alcohol and a solution of PEG-400:water (1:2). The technological properties described above will not allow the development of a solid dosage form by direct pressing without the use of excipients that improve the initial technological characteristics of the medicinal substance. An alternative method of manufacturing technology may be the use of granulation, or the choice of a different DF (for example, a liquid dosage form).

Keywords: doxepin hydrochloride, technological properties, solubility, flowability, bulk tapped density

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Yulia M. Okhotnikova and Zhanna M. Kozlova planned the experiment. Yulia M. Okhotnikova carried out the experiments and analyzed the data. Zhanna M. Kozlova and Yulia M. Okhotnikova participated in writing the text of the article. Ivan I. Krasnyuk, Boris B. Sysuev and Natalia L. Solovieva participated in reviewing the article. All authors participated in discussing the results and writing the article.

For citation: Okhotnikova Yu. M., Solovyova N. L., Sysuev B. B., Krasnyuk I. I., Kozlova Zh. M. Research of technological and physico-chemical properties of doxepin hydrochloride. *Drug development & registration*. 2025;14(2):106–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1880>

ВВЕДЕНИЕ

Изучение технологических и физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции (АФС) является одним из основополагающих этапов разработки лекарственного препарата¹, поскольку количество экспериментальных опытов и затраты на эти опыты напрямую зависят от наличия или отсутствия максимально подробной информации о действующем и вспомогательных веществах. Таким образом, при разработке лекарственной формы (ЛФ) сначала необходимо подробно изучить активное вещество, его фармакологические, физико-химические и технологические свойства. Комплексный подход при разработке лекарственного препарата, а именно всесторонний сбор информации (исследование на основе литературных данных фармакологических, физико-химических и технологических свойств действующего вещества) перед постановкой эксперимента, позволяет рационально, быстро и качественно решить поставленную задачу.

В качестве исследуемой субстанции был выбран порошок доксепина гидрохлорида. Лекарственные препараты, содержащие в качестве действующего вещества доксепин, были зарегистрированы еще в XX веке. Исследуемая АФС обладает комплексным механизмом действия, позволяющим безопасно и эффективно применять ЛП с доксепином при депрессивных и тревожных расстройствах и бессоннице, что подтверждено клиническими испытаниями [1]. Однако в клинической практике количество случаев применения доксепина уменьшается с каждым годом, к антидепрессанту незаслуженно теряется интерес врачей. В России впервые ЛП доксепина (Синекван®) был зарегистрирован в 1981 году, в данный момент препарат не находится в обращении на территории страны, что может быть связано с некомплаентной лекарственной формой в виде капсул, например, для пациентов с дисфагией. Согласно клиническим рекомендациям [2] капсулы доксепина принимают внутрь. Лечение проводят по схеме, назначенной лечащим врачом, начиная с 25–50 мг в день (стандартная дозировка – от 100 до 300 мг доксепина в день).

Доксепин – трициклический антидепрессант, механизм действия которого обуславливается ингибированием обратного захвата норадреналина и серотонина центральной нервной системы (ЦНС). Антигистаминное действие доксепина гидрохлорида заключается в подавлении гистаминовых рецепторов H1 и H2, поэтому доксепин применяется в дерматологии в качестве противозудного средства [3].

В Соединенных Штатах Америки доксепина гидрохлорид одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикамен-

тов в 1969 году и показан при депрессии, бессоннице, тревоге (ЛФ для приема внутрь) [4, 5], зуде (ЛФ для местного применения) [6].

Доксепин показан в качестве профилактического средства при мигренях [7, 8]. Известны случаи, когда трансдермальные ЛФ доксепина были задействованы как анальгезирующее средство [9–11], и случаи применения при нейропатических болях [12]. Так, например, в рандомизированном клиническом исследовании, опубликованном в 2019 году, доксепина гидрохлорид в виде полосканий использовали в качестве препарата, снимающего боль при мукозите, вызванном лучевой или химиотерапией [13].

Антидепрессивный, седативный, анксиолитический и спазмолитический фармакологические эффекты АФС обуславливают использование доксепина в качестве препарата первой помощи при неотложных состояниях. Способность АФС к быстрой абсорбции и прохождению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) дает возможность разработать ЛФ с быстрым высвобождением действующего вещества (ДВ). К примеру, разработка ородиспергируемой ЛФ позволит ДВ сразу же поступать в системный кровоток, минуя первичное прохождение через печень, что невозможно при приеме капсул, в форме которых выпускается доксепин в настоящее время. Альтернативным вариантом доставки ДВ к ЦНС может выступить ЛФ в виде назального спрея, поскольку доксепин проходит через ГЭБ. На данный момент ЛП с быстрым высвобождением изучаемой АФС не зарегистрированы. Несмотря на то, что физико-химические показатели субстанции описаны в монографиях зарубежных фармакопей (Eur. Ph., USP), изучение технологических свойств доксепина гидрохлорида необходимо для выбора и создания оптимальной ЛФ с быстрым высвобождением исследуемой субстанции.

Цель. Целью данной работы является изучение технологических и физико-химических характеристик доксепина гидрохлорида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – субстанция доксепина гидрохлорида, представляющая собой мелкокристаллический порошок белого цвета.

Методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) была изучена структура кристаллов доксепина гидрохлорида. Исследована растворимость АФС в воде, спирте 96 %, ПЭО-400, а также в растворе ПЭО-400:вода в соотношении 1:1, 1:2. Субстанцию испытывали по показателям: потере в массе при высушивании, фракционному составу, насыпной плотности (до/после уплотнения), сыпучести [рассчитывали коэффициенты прессуемости (коэффициент Карра) и Хауснера] – в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи (ГФ) РФ XV изд.

¹ ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development. Current Step 4 version. 2009. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf. Accessed: 22.07.2024.

- Структуру устанавливали методом СЭМ в соответствии с ОФС.1.2.1.0001 «Сканирующая электронная микроскопия». Результаты представлены на рисунках 1–3. Для определения формы кристаллов использовали сканирующий электронный микроскоп JSM-6510LV.
- Определение растворимости АФС проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость». Использовали пробирки с внутренним диаметром 14 мм, длиной 150 мм. Результаты представлены далее в статье.
- Определение фракционного состава проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0032 «Ситовой анализ» с помощью вибросита CISA RP 200N, повторяя эксперимент 5 раз.
- Определение насыпной плотности проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения», метод 1, эксперимент повторяли 5 раз. Использовали оборудование ERWEKA SVM 102. Результаты представлены далее в статье.
- Определение сыпучести проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков», применяя пять повторностей для каждого эксперимента. Использовали оборудование ERWEKA GTL. Результаты представлены далее в статье.
- Коэффициенты Карра и Хауснера рассчитывали по следующим формулам:
1. Коэффициент Карра:

$$(IC) = \frac{D_c - D_a}{D_c} \cdot 100. \quad (1)$$

2. Коэффициент Хауснера:

$$(IH) = \frac{D_c}{D_a}, \quad (2)$$

где D_a – насыпная плотность до уплотнения, г/мл; D_c – насыпная плотность после уплотнения, г/мл (для формул 1 и 2).

- Определение потери в массе при высушивании проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании». Использовали оборудование Binder FD 115. Результаты представлены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно Европейской фармакопее (Eur. Ph.) доксефина гидрохлорид представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок. Методом СЭМ была изучена структура кристаллов доксефина гидрохлорида. На рисунках 1–3 представлены снимки субстанции при увеличении 1000, 5000 и 15 000 соответственно. Использование трех увеличений позволяет детально оценить форму и характер кристаллов образца АФС.

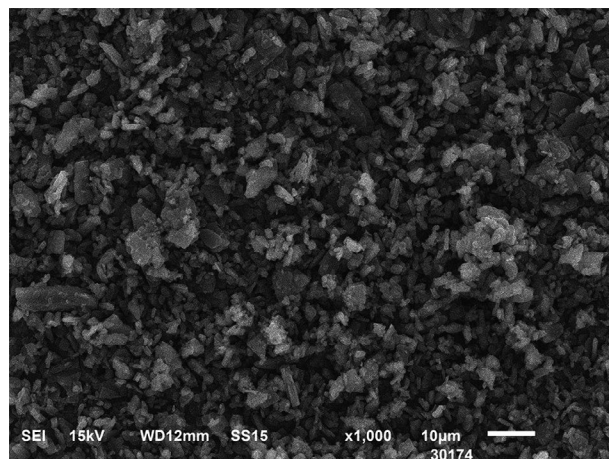


Рисунок 1. СЭМ-изображение образца АФС при увеличении $\times 1000$

Figure 1. SEM image of API sample at magnification $\times 1000$

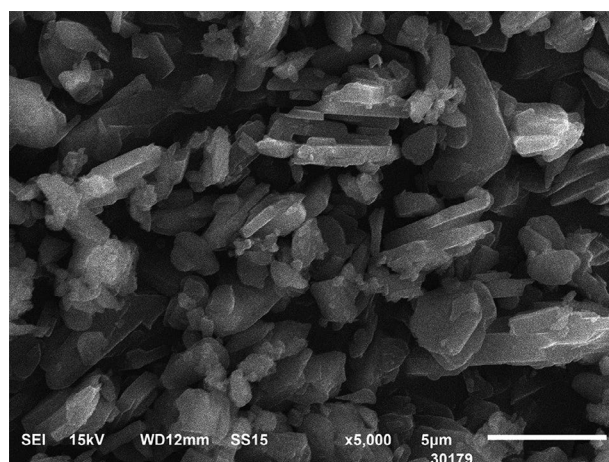


Рисунок 2. СЭМ-изображение образца АФС при увеличении $\times 5000$

Figure 2. SEM image of API sample at magnification $\times 5000$

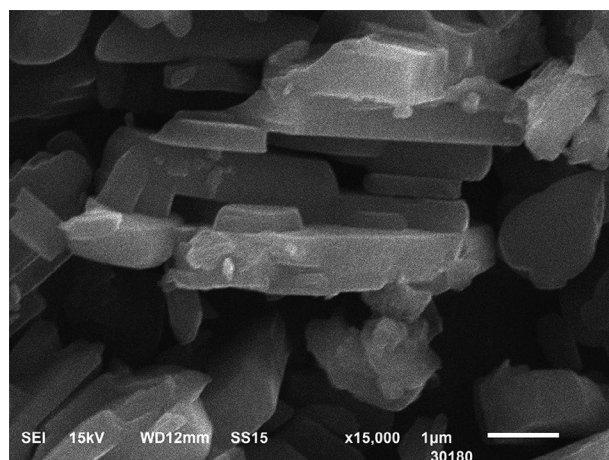


Рисунок 3. СЭМ-изображение образца АФС при увеличении $\times 15\,000$

Figure 3. SEM image at of API sample magnification $\times 15\,000$

Кристаллы доксепина гидрохлорида пластинчатой формы, преимущественно удлиненные в одном направлении. За счет формы пластины у кристаллов образуется существенная площадь поверхности соприкосновения между собой, поэтому, по-видимому, субстанция обладает большой статикой из-за электростатического притяжения пластин, что является причиной плохой сыпучести субстанции.

Выбор ЛФ, как правило, может быть ограничен свойствами АФС, поэтому нами была изучена растворимость доксепина в различных растворителях, чтобы на основе полученных результатов сделать вывод о возможности разработки современной жидкой ЛФ с улучшенными потребительскими свойствами, удобной пациенту. Доксепина гидрохлорид является солью, согласно Eur. Ph. легко растворимой в воде (ВО). Результаты определения растворимости (см. ниже) показали, что АФС также легко растворима в спирте 96 %, растворе ПЭО-400:ВО в соотношении 1:2, умеренно растворима в растворе ПЭО-400:ВО в соотношении 1:1, практически нерастворима в ПЭО-400. Выбор растворителей обусловлен функциональными значениями веществ, выступающих в роли вспомогательных при создании ЛП. Так, спирт, повышая проницаемость мембран, позволяет увеличить биодоступность ЛВ, а ПЭО выступает в роли загустителя и пластификатора в ЖЛФ. Хорошая растворимость субстанции в воде позволяет разработать жидкую ЛФ, а также применять растворители при выборе дальнейшей технологии изготовления ЛП.

Растворимость доксепина гидрохлорида (средний показатель $\pm SN$, $n = 5$):

Растворитель	Количество растворителя, необходимое для растворения 1 г АФС, мл
Вода очищенная	1
Спирт 96 %	1
ПЭО-400	>10 000
ПЭО-400:ВО* – 1:1	70
ПЭО-400:ВО* – 1:2	1

* ВО – вода очищенная.

Полученные результаты испытания растворимости АФС позволяют сделать вывод о возможности изготовления жидкой ЛФ с использованием в качестве растворителя воды очищенной или спирта, а также их смеси или смеси воды очищенной с ПЭО.

Для разработки твердых ЛФ (ТЛФ) необходимо изучить технологические характеристики доксепина гидрохлорида. На выбор технологии изготовления ТЛФ влияют такие показатели, как фракционный состав, прессуемость, сжимаемость, текучесть, насыпная плотность и потеря в массе при высушивании порошка. Рассчитанные коэффициенты прессуемости также позволяют оценить технологические характеристики субстанции.

Насыпная плотность и текучесть АФС (средний показатель $\pm SN$, $n = 5$):

	АФС доксепина гидрохлорид
Насыпная плотность, г/мл (до уплотнения / после уплотнения)	0,33 $\pm$ 0,09 / 0,40 $\pm$ 0,11
Сыпучесть, г/с	Ø 25 – 0
Коэффициент Карра	17,50 $\pm$ 0,81
Коэффициент Хауснера	1,21 $\pm$ 0,05
Фракционный состав	0,5–1,0 мм – 0,56 % 0,2–0,5 мм – 19,63 % < 0,2 мм – 79,81 %
Потеря в массе при высушивании, %	0,4

Согласно полученным экспериментальным данным, насыпная плотность и сжимаемость порошка оценивается как средняя. Рассчитанные значения коэффициентов Карра и Хауснера позволяют сделать вывод о средней сжимаемости и низкой когезии порошка. Но из-за сильной статики (обусловленной характером кристаллов доксепина) АФС не обладает сыпучестью. В образце доксепина преобладает фракция с размером частиц менее 0,2 мм. Данные технологические показатели могут негативно сказаться на однородности распределения АФС в твердой ЛФ. Использование вспомогательных веществ, например скользящих, или технологических приемов (гранулирование) при разработке и производстве ТЛФ позволит добиться стабильности ЛФ, что благоприятно отразится на показателях качества ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных данных, установлено, что АФС представляет собой белый мелкокристаллический несипучий порошок со средней насыпной плотностью. Согласно рассчитанным показателям коэффициентов Карра и Хауснера степень прессуемости (сжимаемости) порошка средняя. Отсутствие сыпучести по большей части связано с сильной статикой порошка. Пластинчатые кристаллы доксепина гидрохлорида собираются в «комки», налипая друг на друга за счет большой площади соприкосновения пластин. АФС легко растворима в ВО, спирте 96 % и растворе ПЭО-400:ВО в соотношении 1:2, умеренно растворима в ПЭО-400:ВО в соотношении 1:1, практически нерастворима в ПЭО-400.

Статика и отсутствие сыпучести АФС негативно будут сказываться на показателе однородности дозирования твердой ЛФ, поэтому альтернативным решением, помимо использования вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства субстанции, или технологических приемов, может быть разработка дозированной жидкой ЛФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yeung W.-F., Chung K.-F., Yung K.-P., Ng T.H.-Y. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*. 2015;19:75–83. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.06.001.
2. Bauer M., Pfennig A., Severus E., Weibrau P.S., Angst J., Muller H.-Yu. Clinical recommendations of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry on biological therapy of unipolar depressive disorders. Part 2: Acute and prolonged treatment of unipolar depressive disorders as of 2013. *Modern therapy of mental disorders*. 2016;(1):31–48.
3. Myers B., Reddy V., Chan S., Thibodeaux Q., Brownstone N., Koo J. Optimizing doxepin therapy in dermatology: introducing blood level monitoring and genotype testing. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(1):87–93. DOI: 10.1080/09546634.2020.1762841.
4. Wu J., Chang F., Zu H. Efficacy and safety evaluation of citalopram and doxepin on sleep quality in comorbid insomnia and anxiety disorders. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;10(4):1303–1308. DOI: 10.3892/etm.2015.2686.
5. Kouwenhoven T.A., van de Kerkhof P.C.M., Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(6):1068–1073.e7. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.025.
6. Eschler D.C., Klein P.A. An evidence-based review of the efficacy of topical antihistamines in the relief of pruritus. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2010;9(8):992–997.
7. Hershey L.A., Bednarczyk E.M. Treatment of headache in the elderly. *Current Treatment Options in Neurology*. 2013;15(1):56–62. DOI: 10.1007/s11940-012-0205-6.
8. Punay N.C., Couch J.R. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Current Pain and Headache Reports*. 2003;7(1):51–54. DOI: 10.1007/s11916-003-0010-8.
9. McCleane G. Topical application of the tricyclic antidepressant doxepin can reduce dysuria and frequency. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2004;38(1):88–89. DOI: 10.1080/00365590310017299.
10. Leppert W., Malec-Milewska M., Zajackowska R., Wordliczek J. Transdermal and Topical Drug Administration in the Treatment of Pain. *Molecules*. 2018;23(3):681. DOI: 10.3390/molecules23030681.
11. Sandig A.G., Campmany A.C.C., Fernández Campos F., Villena M.J.M., Naveros B.C. Transdermal delivery of imipramine and doxepin from newly oil-in-water nanoemulsions for an analgesic and anti-allodynic activity: development, characterization and in vivo evaluation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013;103:558–565. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.10.061.
12. Casale R., Symeonidou Z., Bartolo M. Topical Treatments for Localized Neuropathic Pain. *Current Pain and Headache Reports*. 2017;21(3):15. DOI: 10.1007/s11916-017-0615-y.
13. Sio T.T., Le-Rademacher J.G., Leenstra J.L., Loprinzi C.L., Rine G., Curtis A., Singh A.K., Martenson Jr J.A., Novotny P.J., Tan A.D., Qin R., Ko S.J., Reiter P.L., Miller R.C. Effect of Doxepin Mouthwash or Diphenhydramine-Lidocaine-Antacid Mouthwash vs Placebo on Radiotherapy-Related Oral Mucositis Pain: The Alliance A221304 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(15):1481–1490. DOI: 10.1001/jama.2019.3504.