

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-197-207>  
УДК 615.013



Оригинальная статья / Research article

## Альтернативные методы расчета сопоставимости профилей растворения при проведении теста сравнительной кинетики растворения

Д. П. Ромодановский\*, Д. В. Горячев

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), 127051, Россия, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

\***Контактное лицо:** Ромодановский Дмитрий Павлович. **E-mail:** romodanovsky@csa.expert

**ORCID:** Д. П. Ромодановский – <https://orcid.org/0000-0002-2980-4518>; Д. В. Горячев – <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>.

**Статья поступила:** 10.08.2021

**Статья принята в печать:** 12.11.2021

**Статья опубликована:** 25.11.2021

### Резюме

**Введение.** В статье рассмотрена задача оценки сходства профилей растворения двух серий лекарственного препарата небиволола. Применение общепринятого фактора сходимости для оценки эквивалентности не приемлемо в ряде случаев, например, для препаратов с высокой вариабельностью значений высвобождения действующего вещества из лекарственной формы. Вместе с тем в настоящее время отсутствуют общепризнанные подходы к сравнению профилей кинетики растворения лекарственных препаратов за исключением метода оценки сопоставимости профилей на основе математического расчета фактора сходимости  $f_2$ , который имеет определенные критерии, ограничивающие его применение.

**Цель.** Продемонстрировать альтернативные методы оценки сходства между профилями растворения двух лекарственных препаратов на практическом примере.

**Материалы и методы.** В качестве материалов в работе использованы результаты теста сравнительной кинетики растворения двух серий препарата небиволола в дозировке 5 мг. Были использованы четыре модель-независимые методики оценки эквивалентности растворения лекарственных препаратов. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения Microsoft Excel.

**Результаты и обсуждение.** В работе представлен практический пример использования четырех альтернативных модель-независимых методов оценки эквивалентности профиля высвобождения. Пример используется для иллюстрации предлагаемых пределов эквивалентности и статистической методологии. Также предложены различные подходы к определению границ эквивалентности для оценки сходства профилей растворения действующего вещества.

**Заключение.** Согласно результатам теста сравнительной кинетики растворения двух серий препарата небиволола, показано, что применение фактора сходимости  $f_2$  в качестве критерия оценки профилей растворения привело к ложно положительному результату. В таких случаях следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов оценки эквивалентности профилей растворения, описанных в статье, или иных методов, представленных в научной литературе, с обоснованием их приемлемости в каждом конкретном случае.

**Ключевые слова:** тест сравнительной кинетики растворения, профиль растворения, фактор различия, фактор сходимости, модельно-независимые методы оценки эквивалентности

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

**Вклад авторов.** Д. П. Ромодановский – идея, планирование исследования, написание всех разделов, редактирование текста, анализ и интерпретация результатов работы. Д. В. Горячев – планирование исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации, решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи.

**Благодарность.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

**Для цитирования:** Ромодановский Д. П., Горячев Д. В. Альтернативные методы расчета сопоставимости профилей растворения при проведении теста сравнительной кинетики растворения. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(4):197–207. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-197-207>

## Alternative Methods for Dissolution Profile Comparison in the Dissolution Test

Dmitry P. Romodanovsky\*, Dmitry V. Goryachev

FSBI "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2, Petrovsky blvd., Moscow, 127051, Russia

\***Corresponding author:** Dmitry P. Romodanovsky. **E-mail:** romodanovsky@csa.expert

**ORCID:** Dmitry P. Romodanovsky – <https://orcid.org/0000-0002-2980-4518>; Dmitry V. Goryachev – <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>.

**Received:** 10.08.2021

**Revised:** 12.11.2021

**Published:** 25.11.2021

### Abstract

**Introduction.** The article discusses the problem of assessing the similarity of the dissolution profiles of two batches of the nebigolol. The use of a generally accepted similarity factor for assessing equivalence is unacceptable in some cases, for example, for drugs with a high variability in the values of the release of the active substance from the formulation. At the same time, at present, there are no generally accepted approaches to

© Ромодановский Д. П., Горячев Д. В., 2021

© Romodanovsky D. P., Goryachev D. V., 2021

comparing the profiles of the dissolution kinetics of drugs, with the exception of the method for assessing the comparability of profiles based on the mathematical calculation of the similarity factor  $f_s$ , which has certain criteria that limit its application.

**Aim.** To demonstrate alternative methods for assessing the similarity between the dissolution profiles of two drugs using a practical example.

**Materials and methods.** The results of the comparative dissolution test of two series of nebivolol at a dosage of 5 mg. Five model-independent methods for assessing the equivalence of drug dissolution were used. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel software.

**Results and discussion.** The paper presents a practical example of using five alternative model-independent methods for assessing the equivalence of the dissolution profile. An example is used to illustrate the proposed equivalence limits and statistical methodology. Also, various approaches to determining the boundaries of equivalence have been proposed to assess the similarity of the dissolution profiles of an active substance.

**Conclusion.** According to the results of the comparative dissolution test of two batches of nebivolol, it was shown that the use of the similarity factor as a criterion for assessing dissolution profiles led to a false positive result. In such cases, the possibility of using alternative methods for assessing the equivalence of dissolution profiles described in the article, or other methods presented in the scientific literature, should be considered, with a justification of their acceptability in each specific case.

**Keywords:** dissolution test, dissolution profile, difference factor, similarity factor, model-independent methods for evaluating equivalence

**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.** Dmitry P. Romodanovsky – elaboration of the study idea, planning of the study, writing of all parts of the paper, editing of the text, analysis and interpretation of the study results. Dmitry V. Goryachev – planning of the study, approval of the final version of the paper for publication, handling issues related to the reliability of the data and integrity of all parts of the paper.

**Acknowledgment.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. AAAA-A18-118021590049-0).

**For citation:** Romodanovsky D. P., Goryachev D. V. Alternative methods for dissolution profile comparison in the dissolution test. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4):197–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-197-207>

## ВВЕДЕНИЕ

Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) является как технологическим, так и биофармацевтическим методом оценки качества лекарственных препаратов, отражающим кинетику растворения фармацевтической субстанции при высвобождении ее из лекарственной формы препарата, т. е. концентрацию вещества в растворе через определенный промежуток времени [1].

Существует определенная взаимосвязь между биодоступностью пероральных лекарственных препаратов *in vivo* и растворением *in vitro*. Исследования биодоступности (биоэквивалентности) предоставляют полезную информацию о скорости и степени абсорбции лекарственного средства у людей, в то время как тест сравнительной кинетики растворения обеспечивает быструю оценку скорости и степени высвобождения лекарственного средства (действующего вещества) из готовой лекарственной формы препарата. Для того чтобы действующее вещество всосалось и достигло места своего действия необходимо, чтобы оно перешло из твердой лекарственной формы препарата в раствор. Поэтому при разработ-

ке лекарственного препарата необходимо получить подходящие характеристики растворения препарата. В связи с этим принято, что проведение тестирования растворения необходимо, чтобы оценить, соответствует ли лекарственный препарат определенным критериям по степени и скорости растворения; чтобы гарантировать, что определенное количество действующего вещества лекарственного препарата оказалось доступно для всасывания. В некоторых случаях тест сравнительной кинетики растворения *in vitro* может использоваться в качестве замены исследования биоэквивалентности *in vivo*, например таких, как незначительные изменения состава вспомогательных веществ лекарственного препарата или производственного оборудования, изменения производственного участка (места производства), масштабирование производственных серий препарата, обоснование диапазона спецификации растворения, при регистрации нескольких дозировок одного и того же лекарственного препарата [2].

Еще в 1995 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для сравнения профилей растворения между сравниваемыми лекарственными препа-

ратами была предложена математическая модель на основе расчета фактора сходимости ( $f_2$ )<sup>1,2</sup> [3, 4].

Данная методика не потеряла актуальность и установлена в качестве основного инструмента количественной оценки эквивалентности профилей высвобождения исследуемого препарата и препарата сравнения Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»<sup>3</sup>.

Несмотря на то, что фактор сходимости стал уже международным инструментом для сравнения профилей кинетики растворения *in vitro*, существуют значимые глобальные регуляторные различия в определении эквивалентности с использованием подхода фактора сходимости. Это касается, например, критерия «значение величины относительного стандартного отклонения (residual standard deviation, RSD) количества высвободившегося лекарственного вещества в первой временной точке не превышает 20 %, для остальных временных точек не превышает 10 %». В Южной Корее данная норма заменена на 15 % для всех временных точек, в Таиланде не установлена норма RSD для первой временной точки. Также имеются различия в определении последней временной точки, в которой высвобождение достигло 85 % (когда достигнуто высвобождение у обоих сравниваемых препаратов, когда высвобождение достигнуто только для референтного препарата, или когда данное высвобождение достигнуто у любого из сравниваемых препаратов) [5].

Показано, что фактор сходимости не способен сравнить форму профилей растворения, учесть факт неполного высвобождения, временную корреляцию, а также не восприимчив к значениям – «выбросам», что приводит к ложноположительным результатам теста. С учетом требований к значениям RSD в первой и последующих временных точках данный критерий не может применяться для препаратов, которые демонстрируют высокую вариабельность [6].

<sup>1</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing and In Vivo BE Documentation. Rockville, MD: U S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: 1995.

<sup>2</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 1997.

<sup>3</sup> Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно по: [https://docs.eaunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria\\_30062015\\_att.pdf](https://docs.eaunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria_30062015_att.pdf). Ссылка активна на 04.05.2021.

В научной литературе были предложены различные подходы к решению данных проблем: модельно-независимые и модельно-зависимые методы [фактор различия ( $f_1$ ), функция распределения Вейбулла, сравнение степеней высвобождения в разных временных точках (например, по *t*-критерию Стьюдента)] [6].

Однако большинство методов столкнулись с трудностями отсутствия четко определенных пределов эквивалентности и корреляции между последовательными временными точками. В случае использования модельно-зависимых методов остаются нерешенными вопросы, которые ограничивают их применение [2]. Например, не ясно, какую модель следует выбрать среди их множества. Costa et al. в своей работе описывают более 10 моделей, предлагаемых для описания и сравнения профилей растворения [7]. В большинстве работ отсутствует четкое и пошаговое описание применения конкретных моделей для реализации их на практике. Как правило, они сложны для их понимания и реализации. Кроме того, тестируемый препарат может не соответствовать той же модели, что и референтный препарат [2]. Поэтому до настоящего времени отсутствуют общепризнанные международным научным сообществом альтернативные методы оценки сопоставимости профилей кинетики растворения.

Среди множества научных работ, посвященных разработке методики сравнения профилей растворения, можно выделить работу Chow и соавторов (1997), в которой был предложен метод на основе подхода оценки биоэквивалентности лекарственных препаратов *in vivo*. Два препарата считаются эквивалентными по профилям растворения, если соотношение скоростей растворения находится в некоторых пределах эквивалентности. Если два лекарственных препарата эквивалентны по профилям растворения, это означает, что они имеют аналогичные (или сопоставимые) профили растворения. Данный подход учитывает корреляцию между результатами растворения в разные моменты времени. Было показано, что предложенная модель пригодна для оценки сходства профилей растворения двух лекарственных препаратов. Также авторами были предложены критерии к определению границы эквивалентности для сравнения ТСКР, данный подход позволяет устанавливать локальную сопоставимость профиля высвобождения в каждой временной точке [2]. Описанная модель понятна, проста для выполнения расчетов и не требует специализированного программного обеспечения.

Также в научной литературе широко обсуждается метод на основе процедуры двух односторонних тестов (TOST), многомерный метод анализа и методология бутстрэпа для  $f_2$  [6].

Актуальность работы обусловлена отсутствием общепризнанных подходов к сравнению профилей кинетики растворения лекарственных препаратов, за исключением метода оценки сопоставимости профилей на основе математического расчета фактора сходимости, который имеет определенные критерии к ограничению его применения.

Целью данной статьи является продемонстрировать альтернативные методы оценки сходства между профилями растворения двух лекарственных препаратов на практическом примере.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов в работе использованы результаты теста сравнительной кинетики растворения препаратов двух серий с действующим веществом небиволол в дозировке 5 мг, согласно базе данных ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Сведения обезличены для сохранения конфиденциальности данных. Результаты высвобождения действующего вещества в среде растворения 0,1 М HCl представлены в таблице 1. Условия выполнения теста соответствовали общепринятым критериям и фармакопее ЕАЭС. Количество единиц дозирования ( $n$ ) составило 12. Период времени растворения составил 20 минут, всего было 3 временные точки ( $T$ ) – 10, 15 и 20 минут.

**Таблица 1. Высвобождение небиволола в среде растворения 0,1 М HCl из двух серий препарата**

**Table 1. Release of nebivolol in 0.1 M HCl dissolution medium from two batches of the drug**

	табл./время tablet/time	% растворенного небиволола % dissolved nebivolol		
		10 минут 10 minutes	15 минут 15 minutes	20 минут 20 minutes
Серия 1 Batch 1	1	49,61	85,65	90,91
	2	56,70	75,73	88,54
	3	74,96	82,10	90,12
	4	83,06	92,45	94,67
	5	52,79	67,81	71,63
	6	75,11	86,58	94,62
	7	74,96	89,34	94,02
	8	92,47	96,99	98,53
	9	77,42	90,45	92,90
	10	68,18	76,20	79,94
	11	66,52	72,76	76,04
	12	42,51	66,40	73,48
	Среднее Mean		67,86	81,87
RSD		21,82	12,19	10,67
Серия 2 Batch 2	1	82,69	93,45	96,33
	2	66,53	77,06	86,67
	3	73,35	83,68	86,31
	4	70,87	92,51	96,10
	5	60,78	71,17	75,86
	6	69,44	76,27	80,43
	7	60,18	86,80	90,11
	8	59,17	65,35	70,10
	9	75,48	80,15	84,19
	10	65,39	72,67	76,34
	11	52,60	68,85	75,13
	12	67,93	77,06	80,92
	Среднее Mean		67,03	78,75
RSD		12,21	11,36	9,99

**Примечание.** Табл. – 1 таблетка (единица дозирования); мин – минуты; Mean – среднее арифметическое; RSD – относительное стандартное отклонение.

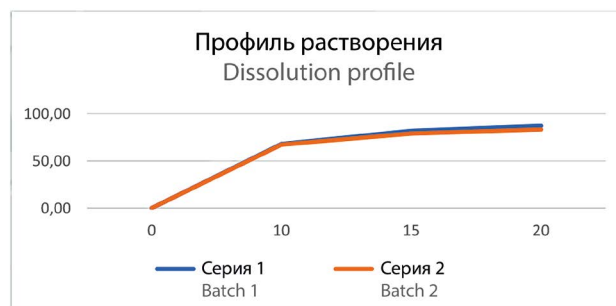
**Note.** Tab. – 1 tablet (dosage unit); min – minutes; Mean – arithmetic mean; RSD – residual standard deviation.

В качестве методов сравнения профилей растворения в работе были использованы модель-независимые методы: метод разработанный Chow и соавторами, позволяющий оценивать весь профиль растворения во всех временных точках; метод на основе двух односторонних тестов (TOST) для сравнения степени высвобождения небиволола в каждой временной точке.

Статистическую обработку данных проводили с помощью Microsoft Excel (Office 365): рассчитаны показатели описательной статистики, выполнены двухвыборочные  $t$ -тесты с различными дисперсиями, рассчитаны доверительные интервалы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены примеры ТСКР двух серий небиволола. В качестве исследуемого препарата была серия 1, в качестве препарата сравнения – серия 2. На рисунке 1 представлен график профиля растворения двух серий препарата с действующим веществом небиволол. В целях пострегистрационных изменений сравнивали профили высвобождения действующего вещества с оценкой фактора сходности  $f_2$ , который продемонстрировал эквивалентность ( $f_2 = 75,5$ ). Однако, как видно из таблицы, были нарушены критерии приемлемости применения данного метода сравнения профилей растворения, т. к. значения RSD превышали 20 % для первой временной точки, и превышали 10 % для последующих точек<sup>1</sup>.



**Рисунок 1. Профиль растворения двух серий препарата небиволола**

**Figure 1. Dissolution profile of two batches of nebivolol**

Поэтому профили растворения в данном случае необходимо оценивать используя альтернативные методы, при этом необходимо заранее определить и обосновать пределы приемлемости критерия сопоставимости, который не должен превышать 10 %<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Приложение № 5 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». С. 57–62. Доступно по: [https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria\\_30062015\\_att.pdf](https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria_30062015_att.pdf). Ссылка активна на 04.05.2021.

<sup>2</sup> Там же.

## Границы эквивалентности

Некоторые авторы предлагают определять пределы приемлемости на основе критерия показателя «Растворение» указанных в спецификации препарата сравнения [2]. В качестве пределов эквивалентности могут быть использованы соответствующие доверительные интервалы для средних значений высвобождения действующего вещества из препарата сравнения (рекомендуется учитывать несколько серий) в каждой временной точке. Также возможно использовать пределы эквивалентности аналогичные пределам, устанавливаемым в исследованиях биоэквивалентности, но с учетом не более чем 10 % различий между сравниваемыми препаратами (в исследованиях биоэквивалентности допускаются 20 % различия).

1. Согласно спецификации, норма показателя «Растворение» для препарата небиволола, приведенного в примере, растворение составляет не менее 75 % (Q) через 45 минут. Соответственно согласно работе Chow и соавторов (1997 г.), для оценки эквивалентности приняты следующие границы доверительного интервала – 87,50–114,3 % [2]. Они демонстрируют 5 % различия ( $\delta$ ) от нормы показателя спецификации лекарственного препарата, согласно уравнениям  $L = Q - \delta/Q + \delta$  и  $U = Q + \delta/Q - \delta$ .
2. Границы эквивалентности высвобождения для каждой временной точки, согласно подходу Chow и соавторов (1997 г.), также должны находиться в пределах 87,50–114,3 % [2]. Однако учитывая, что, как правило, в первых временных точках высвобождение не достигает 75 %, то для данных временных точек попасть в данный установленный диапазон не представляется возможным.

В связи с этим более логичным выглядит установление границ эквивалентности, исходя из соответствующих доверительных интервалов для средних значений высвобождения действующего вещества из препарата сравнения ( $\bar{R}_t$ ).

Например, если модифицировать вышеприведенные уравнения на  $L = \bar{R}_t - \delta/\bar{R}_t + \delta$  и  $U = \bar{R}_t + \delta/\bar{R}_t - \delta$  исходя из значений среднего высвобождения серии под условным обозначением № 2 из таблицы 1, получаются следующие границы эквивалентности (таблица 2).

Более точные границы можно получить рассчитав доверительные интервалы для отношений средних значений высвобождения двух серий препарата сравнения в каждой временной точке.

3. Используя подход, аналогичный исследованиям биоэквивалентности, с учетом различий не более 5 % границы эквивалентности составляют 95,00–105,26 %, с учетом различий не более 10 % – 90,00–111,11 %.

**Таблица 2.** Границы эквивалентности для каждой временной точки

**Table 2.** Boundaries of equivalence for each time point

Время, минуты Time, minutes	10	15	20
$\bar{R}_t$	67,03	78,75	83,21
$\delta$	5 %	5 %	5 %
L	86,12 %	88,06 %	88,66 %
U	116,12 %	113,56 %	112,79 %

**Примечание.**  $\bar{R}_t$  – средние значения высвобождения действующего вещества из препарата сравнения;  $\delta$  – различия от нормы показателя спецификации лекарственного препарата; L – нижняя граница; U – верхняя граница.

**Note.**  $\bar{R}_t$  – average values of the release of the active substance from the reference drug;  $\delta$  – differences from the norm of the drug product specification; L – lower limit; U is the upper limit.

## Методы оценки эквивалентности

### Метод Chow и соавторов.

Цель метода состоит в том, чтобы оценить сходство между средними значениями растворения (высвобождения действующего вещества) исследуемого (Test) и референтного (Ref) препарата в наблюдаемых временных точках отбора проб ( $t$ ).

Мерой различия между Test и Ref служит отношение процентной доли высвободившегося действующего вещества из лекарственной формы исследуемого препарата к процентной доле высвободившегося действующего вещества из лекарственной формы референтного препарата для каждой единицы дозирования, в каждый момент времени. В примере, использованном в данной работе, количество единиц дозирования составило 12 таблеток ( $n = 12$ ), количество временных точек – 3 [ $t = 1$  (10 минут),  $t = 2$  (15 минут),  $t = 3$  (30 минут)]. Т. е. отношение Test/Ref для 2-й единицы дозирования (таблетки № 2) в момент времени  $t = 2$  равно 0,98 (см. таблицу 3, ячейка выделена серым цветом). Это отношение выражает относительную скорость растворения в точке  $i$  и времени  $t$ . Истинная относительная скорость растворения обозначается  $\gamma_{ti}$  ( $R_{ti}$ ) в уравнениях Chow и соавторов.

В таблицах 4 и 5 представлены расчеты основных показателей для построения доверительных интервалов для всего профиля растворения двух серий препарата небиволола по формулам предложенным Chow и соавторами.

Ниже приведены формулы для расчета доверительных интервалов исходя из представленных выше показателей:

1. Для сравнения препаратов в каждой временной точке используются соответствующие средние значения  $\gamma_t$  ( $\gamma_t = \sum \gamma_{ti}/n$ ), а также среднее значение всех средних значений  $\gamma$  ( $\gamma = \sum \gamma_t/n$ ) и значения их дисперсии.

**Таблица 3. Относительная скорость растворения и ключевые математические переменные**

**Table 3. Relative dissolution rate and key mathematical variables**

№ единицы дозирования № dosage unit	время (мин)/относительная скорость высвобождения time (min)/relative release rate		
	10	15	20
1	0,60	0,92	0,94
2	0,85	0,98	1,02
3	1,02	0,98	1,04
4	1,17	1,00	0,99
5	0,87	0,95	0,94
6	1,08	1,14	1,18
7	1,25	1,03	1,04
8	1,56	1,48	1,41
9	1,03	1,13	1,10
10	1,04	1,05	1,05
11	1,26	1,06	1,01
12	0,63	0,86	0,91
Среднее Mean	1,03	1,05	1,05

**Таблица 4. Значения основных параметров для оценки всего профиля высвобождения**

**Table 4. Values of the main parameters for the assessment of the entire release profile**

	$\bar{R}_i$	$\hat{\phi}_i$	$\hat{\psi}_i^2$	$\sum_{i=1}^n \hat{\psi}_i^2 \left( 1 + 2 \sum_{k=1}^{T-1} \frac{T-k}{T} \hat{\phi}_i^k \right)$
1	0,82	-0,127	0,037	0,030
2	0,95	-0,059	0,008	0,007
3	1,02	-0,586	0,001	0,001
4	1,05	-0,129	0,011	0,009
5	0,92	-0,222	0,002	0,002
6	1,13	-0,004	0,002	0,002
7	1,11	-0,201	0,015	0,012
8	1,48	0,000	0,006	0,005
9	1,09	-0,316	0,003	0,002
10	1,05	-0,313	0,000	0,000
11	1,11	-0,081	0,018	0,015
12	0,80	-0,087	0,023	0,019
Сумма Sum	б/о n/a	-2,128	0,125	0,030
Среднее Mean	1,04	б/о	б/о	б/о

**Примечание.** б/о – без оценки;  $\bar{R}_i$  – среднее значение относительной скорости растворения каждой единицы дозирования ( $n=12$ );  $\hat{\phi}_i$  и  $\hat{\psi}_i^2$ , параметры для определения стандартной ошибки дисперсии (SE), рассчитываются по формулам

$$\hat{\phi}_i = \frac{\sum_{t=1}^{T-1} (R_{ti} - \bar{R}_i)(R_{t+1,i} - \bar{R}_i)}{\sum_{t=1}^T (R_{ti} - \bar{R}_i)^2} \quad \text{и} \quad \hat{\psi}_i^2 = \frac{1}{T-1} \sum_{t=1}^T (R_{ti} - \bar{R}_i)^2; \quad T - \text{количество}$$

во временных точек;  $i$  – номер каждой единицы дозирования;  $k$  – коэффициент равный 1.

**Note.** n/a – no assessment;  $\bar{R}_i$  – is the average value of the relative dissolution rate of each dosage unit ( $n=12$ );  $\hat{\phi}_i$  and  $\hat{\psi}_i^2$  – parameters for determining the standard error of variance (SE), calculated by the

$$\text{formulas} \quad \hat{\phi}_i = \frac{\sum_{t=1}^{T-1} (R_{ti} - \bar{R}_i)(R_{t+1,i} - \bar{R}_i)}{\sum_{t=1}^T (R_{ti} - \bar{R}_i)^2} \quad \text{and} \quad \hat{\psi}_i^2 = \frac{1}{T-1} \sum_{t=1}^T (R_{ti} - \bar{R}_i)^2;$$

$T$  is the number of time points;  $i$  is the number of each dosage unit;  $k$  – coefficient equal to 1.

**Таблица 5. Значения основных параметров для оценки эквивалентности растворения и формулы для расчета**

**Table 5. Values of the main parameters for assessing the equivalence of dissolution and the formula for calculation**

Параметр Parametr	Формула расчета Calculation formula	Значение Value
<i>Оценка локальной эквивалентности Local equivalence assessment</i>		
$\hat{\sigma}_R^2$	$\hat{\sigma}_R^2 = \frac{1}{T(n-1)} \sum_{t=1}^T \sum_{i=1}^n (R_{ti} - \bar{R}_t)^2$	0,0389
$s^2$	$s^2 = \frac{1}{T-1} \sum_{t=1}^T (\bar{R}_t - \bar{R})^2$	$0,0142 \cdot 10^2$
$\hat{\tau}^2$	$\hat{\tau}^2 = \max(0, s^2 - \hat{\sigma}_R^2/n)$	0,0031
<i>Оценка всего профиля высвобождения при равенстве <math>R_{ti}</math> Assessment of the entire release profile with equality <math>R_{ti}</math></i>		
SE	$SE(\hat{\gamma}) = \left\{ \frac{1}{n^2 T} \sum_{i=1}^n \hat{\psi}_i^2 \left( 1 + 2 \sum_{k=1}^{T-1} \frac{T-k}{T} \hat{\phi}_i^k \right) \right\}^{1/2}$	0,0155
<i>Оценка всего профиля высвобождения при неравенстве <math>R_{ti}</math> Assessment of the entire release profile in case of inequality <math>R_{ti}</math></i>		
$\sigma_{\hat{\gamma}}$	$\sigma_{\hat{\gamma}} = \left( \frac{1}{n^2} \sum_{i=1}^n \frac{\hat{\psi}_i^2}{T} \left\{ 1 + 2 \sum_{k=1}^{T-1} \frac{T-k}{T} \hat{\phi}_i^k \right\} + \frac{1}{T} \tau^2 \right)^{1/2}$	0,0312
$\tau$	$\tau = \left[ \frac{1}{nT-1} \sum_{t=1}^T \sum_{i=1}^n (R_{ti} - \bar{R})^2 - \frac{1}{n(T-1)} \sum_{t=1}^T \sum_{i=1}^n (R_{ti} - \bar{R}_i)^2 \right]^{0.5}$	0,1624

**Примечание.** Расчеты по указанным формулам были реализованы с помощью Microsoft Excel (Office 365).

**Note.** Calculations according to the specified formulas were implemented using Microsoft Excel (Office 365).

Определяют доверительные интервалы в каждой временной точке согласно следующей формуле расчета  $(1 - \alpha) \cdot 100$  % доверительного интервала:

$$L = \hat{\gamma}_t - \left\{ \frac{\hat{\sigma}_R^2/n}{s^2} \right\} \cdot (\hat{\gamma}_t - \hat{\gamma}) - z \left( 1 - \frac{\alpha}{2} \right) \sqrt{\frac{\hat{\tau}^2 \hat{\sigma}_R^2}{ns^2}},$$

$$U = \hat{\gamma}_t + \left\{ \frac{\hat{\sigma}_R^2/n}{s^2} \right\} \cdot (\hat{\gamma}_t - \hat{\gamma}) + z \left( 1 - \frac{\alpha}{2} \right) \sqrt{\frac{\hat{\tau}^2 \hat{\sigma}_R^2}{ns^2}},$$

где  $z \left( 1 - \frac{\alpha}{2} \right)$  это –  $(1 - \alpha)$  верхний квантиль стандартного нормального распределения (его значение равно 1,96);  $\alpha$  – ошибка I рода (5 %);  $\tau^2$  – это диспер-

сия среднего  $\gamma$  с учетом расчета для каждого момента времени;  $\sigma_R^2$  – это дисперсия среднего  $\gamma$ ;  $s^2$  – это сумма дисперсии  $\tau^2$  и отношения дисперсии  $\sigma_R^2$  к количеству изученных единиц дозирования –  $n$ ;  $L$  – нижняя граница доверительного интервала;  $U$  – верхняя граница доверительного интервала. Формула незначительно модифицирована в сравнении с оригинальной для упрощения понимания и использования единых обозначений в данной статье.

2. Для сравнения всего профиля высвобождения за весь временной период теста используется среднее значение  $\gamma$  ( $\gamma = \Sigma R_i / n$ ) всех средних значений  $R_i$  ( $R_i = \Sigma R_{it} / T$ ), полученных для каждой единицы дозирования за общее количество временных точек ( $T = 3$ ), и стандартная ошибка среднего (SE).

В случае предположения о равенстве  $R_{it}$  в каждый момент времени  $t$  [то есть случаи, когда профили растворения очень близки (значения  $R_{it}$  близки к 1)] используется формула расчета доверительного интервала для  $\gamma$ :

$$L = \hat{\gamma} - z \left( 1 - \frac{\alpha}{2} \right) SE(\hat{\gamma}),$$

$$U = \hat{\gamma} + z \left( 1 - \frac{\alpha}{2} \right) SE(\hat{\gamma}),$$

где  $z \left( 1 - \frac{\alpha}{2} \right)$  это –  $(1 - \alpha)$  верхний квантиль стандартного нормального распределения (его значение равно 1,96);  $\alpha$  – ошибка I рода (5 %); SE – это стандартная ошибка среднего (мера дисперсии  $\gamma$ ).

В случае неравенства  $R_{it}$  в каждый момент времени  $t$  [то есть случаи, когда профили растворения отличаются (например, значения  $R_{it}$  отличаются на 5 % от 1)] используется формула расчета доверительного интервала для среднего  $\gamma$ :

$$L = \hat{\gamma} - z \left( 1 - \frac{\alpha}{2} \right) (\sigma_{\hat{\gamma}} + \tau),$$

$$U = \hat{\gamma} + z \left( 1 - \frac{\alpha}{2} \right) (\sigma_{\hat{\gamma}} + \tau),$$

где  $z \left( 1 - \frac{\alpha}{2} \right)$  это –  $(1 - \alpha)$  верхний квантиль стандартного нормального распределения (его значение равно 1,96);  $\alpha$  – ошибка I рода (5 %);  $\sigma_{\hat{\gamma}}$  и  $\tau$  – это мера дисперсии  $\gamma$ , рассчитанной для каждой единицы дозирования с учетом неравенства  $R_{it}$  в каждый момент времени  $t$ .

В основе метода Chow и соавторов лежит статистическая гипотеза об эквивалентности сравниваемых препаратов (препараты имеют одинаковое растворение) и альтернативная гипотеза об отсутствии эквивалентности (имеются различия растворения).

Решение о принятии или отклонении гипотезы о том, что две серии сравниваемых препаратов имеют одинаковое растворение, основывается на доказательствах того, является ли разница в средних значениях растворения (высвобождения действующего вещества) между тестируемым и референтным препаратами не больше, чем максимальная ожидаемая разница между любыми двумя партиями зарегистрированного препарата. Причем применяется жесткий критерий – разница не более 5 %.

Исходя из данных о растворении, видно, что использовать подход, предполагающий равенство  $R_{it}$  в каждый момент времени  $t$ , не приемлемо, так как значения растворения отличаются у сравниваемых серий небиволола в некоторых временных точках более чем на 40 %.

Используя подход, предполагающий неравенство  $R_{it}$ , были получены следующие 95 % доверительные интервалы для среднего  $\gamma$ :

$$L = 66,42 \% \text{ и } U = 142,32 \%.$$

Исходя из рассчитанных выше границ эквивалентности 87,50–114,3 %, видно, что используя данные спецификации небиволола, т. е. норму показателя «Растворение» – высвобождение не менее 75 % (Q) через 45 минут, профиль растворения между двумя сериями препарата небиволола не эквивалентный. Не смотря на визуальную схожесть графиков растворения (рисунок 1) и представленную оценку фактора сходимости  $f_2$ .

Используя границы эквивалентности, как в исследованиях биоэквивалентности (с учетом различий не более 5 и 10 % между сравниваемыми лекарственными формами), видно, что полученные доверительные интервалы выходят за границы – соответственно 95,00–105,26 % и 90,00–111,11 %.

В таблице 6 представлены рассчитанные значения доверительных интервалов для каждой временной точки. Как видно все рассчитанные доверительные интервалы находятся вне установленных границ эквивалентности (см. таблицу 2). Что говорит о несходстве высвобождения действующего вещества из сравниваемых препаратов в каждой временной точке.

### Метод на основе процедуры двух односторонних тестов (TOST)

Данный метод аналогичен методике, используемой в исследованиях биоэквивалентности, за исключением того, что оценивается отношение средних геометрических значений процентной доли высвободившегося действующего вещества из лекарственной формы исследуемого препарата к процентной доле высвободившегося действующего вещества из лекарственной формы референтного препарата, в каждый момент времени.

**Таблица 6.** Средние значения относительной скорости растворения и доверительные интервалы для каждой временной точки (по методу Chow и соавт.)

**Table 6.** Mean values of the relative dissolution rate and confidence intervals for each time point (according to the method of Chow et al.)

	Время Time		
	10 минут 10 minutes	15 минут 15 minutes	20 минут 20 minutes
$\hat{\gamma}_t$	103,03	104,81	105,29
$L$	81,59	42,70	32,06
$U$	186,11	147,22	136,58

**Примечание.**  $\hat{\gamma}_t$  – средние значения относительной скорости растворения;  $L$  – нижняя граница 95 % доверительного интервала;  $U$  – верхняя граница 95 % доверительного интервала.

**Note.**  $\hat{\gamma}_t$  – average values of the relative dissolution rate;  $L$  – the lower limit of the 95 % confidence interval;  $U$  – the upper limit of the 95 % confidence interval.

В основе метода по аналогии с исследованиями биоэквивалентности лежит статистическая гипотеза об отсутствии эквивалентности сравниваемых препаратов (имеются различия растворения) и альтернативная гипотеза о наличии эквивалентности (препараты имеют одинаковое растворение) в каждой временной точке. В случае если в результате расчетов доверительные интервалы окажутся вне установленного диапазона 95,00–105,26 % или 90,00–111,11 %, то принимается гипотеза об отсутствии эквивалентности сравниваемых препаратов.

Значения процентной доли высвободившегося действующего вещества из сравниваемых лекарственных форм были предварительно прологарифмированы (по основанию натурального логарифма), был выполнен двухвыборочный  $t$ -тест с различными дисперсиями (TOST Schuirmann, 1987) и рассчитаны 90 % доверительные интервалы в логарифмической шкале, которые затем были подвергнуты обратному преобразованию (Westlake, 1981) [8, 9]. Для расчетов использовано программное обеспечение Microsoft Excel (Office 365): выполнены двухвыборочные  $t$ -тесты с различными дисперсиями, рассчитаны доверительные интервалы. Результаты представлены в таблице 7.

Показано, что для каждой временной точки полученные 90 % доверительные интервалы не укладываются в установленные доверительные интервалы для 5 % различий и 10 % различий (95,00–105,26 % и 90,00–111,11 %).

### Метод, основанный на оценке расстояния Махаланобиса и $T^2$ -теста

В научной литературе для препаратов с высоковариабельным высвобождением рекомендуется выполнять многомерный анализ. Наиболее простым методом оценки эквивалентности профилей растворения является тест, основанный на расстоянии Махаланобиса (Mahalanobis Distance Test), а именно  $T^2$ -

тест [3]. Данный метод реализован в пакете «T2EQ» (версия 1.1 от 31.08.2016 г., автор: Thomas Hoffelder, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany), который разработан для программного обеспечения «R». Применяв функцию «T2EQ.dissolution.profiles.hoffelder(X, Y, alpha=0.05, print.result=TRUE)» данного пакета для данных, представленных в таблице 1, был получен результат, который говорит об эквивалентности профилей растворения (рисунок 2).

**Таблица 7.** Средние значения относительной скорости растворения и доверительные интервалы для каждой временной точки (по методу TOST Schuirmann, 1987, доверительные интервалы по методу Westlake, 1981)

**Table 7.** Average values of the relative dissolution rate and confidence intervals for each time point (according to the TOST method Schuirmann, 1987, confidence intervals according to the Westlake method, 1981)

	Время Time		
	10 минут 10 minutes	15 минут 15 minutes	20 мин 20 minutes
$\hat{\gamma}_t$	101,23	103,96	104,70
$L$	85,16	94,00	95,66
$U$	116,39	114,72	114,38

**Примечание.**  $\hat{\gamma}_t$  – средние значения относительной скорости растворения;  $L$  – нижняя граница 95 % доверительного интервала;  $U$  – верхняя граница 95 % доверительного интервала.

**Note.**  $\hat{\gamma}_t$  – average values of the relative dissolution rate;  $L$  – the lower limit of the 95 % confidence interval;  $U$  – the upper limit of the 95 % confidence interval.

Для расчета использовался следующий программный код:

```
«time_10 <- c(49.61, 56.7, 74.96, 83.06, 52.79, 75.11, 74.96, 92.47, 77.42, 68.18, 66.52, 42.51)
time_15 <- c(85.65, 75.73, 82.1, 92.45, 67.81, 86.58, 89.34, 96.99, 90.45, 76.2, 72.76, 66.4)
time_20 <- c(90.91, 88.54, 90.12, 94.67, 71.63, 94.62, 94.02, 98.53, 92.9, 79.94, 76.04, 73.48)
X <- data.frame(time_10, time_15, time_20, stringsAsFactors=FALSE)
time_10 <- c(82.69, 66.53, 73.35, 70.87, 60.78, 69.44, 60.18, 59.17, 75.48, 65.39, 52.6, 67.93)
time_15 <- c(93.45, 77.06, 83.68, 92.51, 71.17, 76.27, 86.8, 65.35, 80.15, 72.67, 68.85, 77.06)
time_20 <- c(96.33, 86.67, 86.31, 96.1, 75.86, 80.43, 90.11, 70.1, 84.19, 76.34, 75.13, 80.92)
Y <- data.frame(time_10, time_15, time_20, stringsAsFactors=FALSE)
T2EQ.dissolution.profiles.hoffelder(X, Y, alpha=0.05, print.result=TRUE)»
```

### Метод на основе процедуры бутстрэп для фактора сходимости $f_2$

Бутстрэп – это процедура многократной компьютерной генерации выборок методом Монте-Карло на базе имеющейся выборки. По данным некото-



```

*****

***** The T<U+00B2>-test for equivalence
*****
***** Variant for comparing highly variable dissolution profiles *****
***** ( see Hoffelder (2016) *****

*****

Summary statistics:

Sample size of REF sample:      12
Sample size of TEST sample:     12
Sample size of pooled sample:   24
Dimension (Nr. of time points): 3
REF Mean:                       67.8575 81.87167 87.11667
TEST Mean:                       67.03417 78.75167 83.2075
Empirical REF covariance matrix: 219.15 119.79 98.38 119.79 99.67 87.78 98.38 87.78 86.38
Empirical TEST covariance matrix: 66.99 51.8 45.63 51.8 80.03 72.77 45.63 72.77 69.07
Pooled empirical covariance matrix: 143.07 85.8 72.01 85.8 89.85 80.28 72.01 80.28 77.72
Estimated Mahalanobis distance: 0.3467864
Equivalence margin:             1.330479
Hotelling's T<U+00B2>:          2.080718
Noncentrality parameter:        7.982875
Significance level:              0.05
Teststatistic:                  0.6305207
Quantile of noncent. F-distribution: 0.8749803
Decision in favor (1) or against (0) equivalence/similarity of dissolution profiles: 1

Test result:

p-value of the T<U+00B2>-test for equivalence: p = 0.02648744

Equivalence comparison successful

*****

p.value testresult.num          testresult.text
1 0.02648744                    1 Equivalence comparison successful

```

**Рисунок 2.** Результаты T<sup>2</sup>-теста с применением пакета «T2EQ» для программного обеспечения «R»

**Figure 2.** Results of the T<sup>2</sup> test using the «T2EQ» package for the «R» software

рых авторов, расчет 90 % доверительного интервала для  $f_2$  на основе методологии бутстрэпа был признан адекватным ведущими регуляторами в случаях, когда данные о растворении демонстрируют чрезмерную вариабельность [10]. В случае если 90 % доверительный интервал (ДИ) для  $f_2$  на основе квантилей распределений повторных выборок (bias corrected and accelerated confidence interval, BCA) окажется полностью выше порогового значения 50 (т. е. и верхняя и нижняя границы ДИ будут выше указанного значения), можно судить об эквивалентности профилей кинетики растворения.

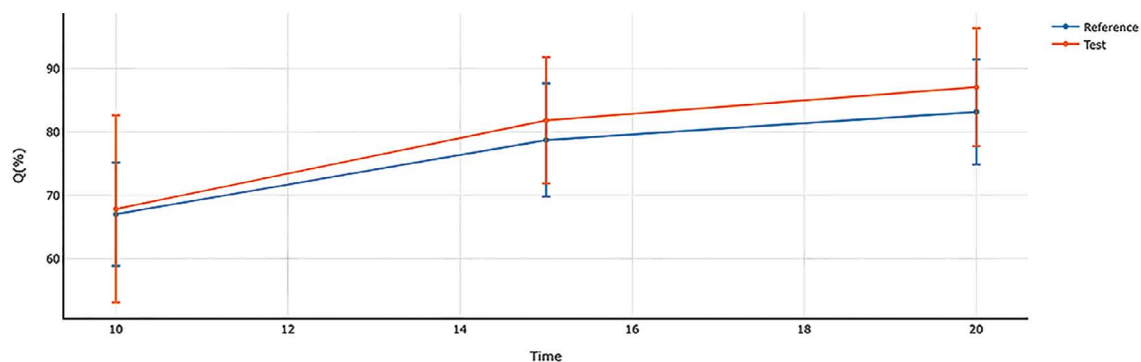
Результаты сравнения профилей растворения с применением данного метода продемонстрировали эквивалентность профилей растворения, т. к. доверительный интервал для ожидаемого  $f_2$  составил 56,43–71,42, т. е. выше значения 50. Расчеты были получены с помощью бесплатного открытого программного обеспечения «bootf2BCA» (версия 1.2 от 05.05.2019 г., автор: Aleksander Mendyk, Chair of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics

Faculty of Pharmacy Jagiellonian University Medical College, Poland), реализованного в статистической среде «R» (рисунок 3).

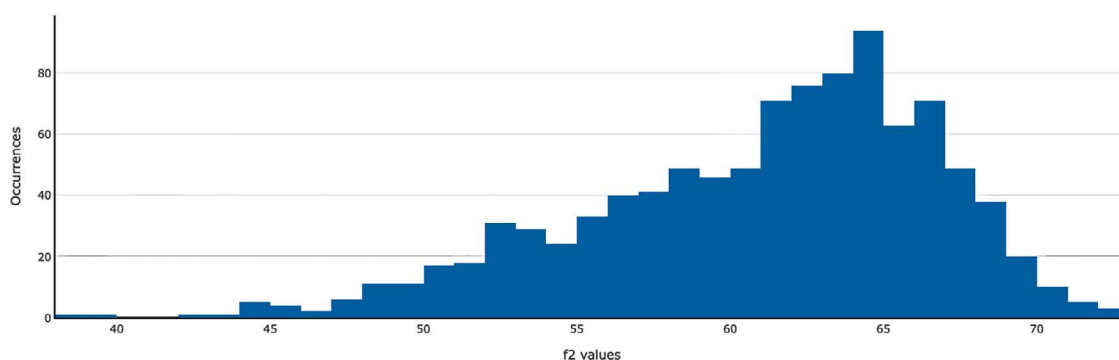
## ОБСУЖДЕНИЕ

Из рассмотренного в статье примера видно, что графики высвобождения на рисунках 1 и 3 визуально демонстрируют близкие средние значения высвобождения небиволола из двух сравниваемых серий, но вариабельность одной серии значительно превосходит вариабельность второй серии. Фактор сходимости демонстрирует  $f_2$  положительный результат, но не может использоваться в случае высокой вариабельности значений высвобождения (более 20 % в первой временной точке и 10 % в последующих).

Поэтому необходимо применять иные статистические и математические методы оценки. В настоящее время разными авторами предлагаются различные методы – модельно-зависимые и модельно-независимые.



A  
A



Б  
Б

Table of CI lower (L) and upper (U) limits

	L	U
normal	58.19	76.97
basic	59.96	78.29
percent	50.28	68.62
bca	56.43	71.42

- L - lower limit of the confidence interval
- U - upper limit of the confidence interval
- normal - normal approximation
- basic - basic bootstrap method
- percent - bootstrap percentile method
- bca - adjusted bootstrap percentile method

В  
С

**Рисунок 3.** Результаты сравнения профилей растворения с помощью программного обеспечения «bootf2BCA».

A – профили растворения 2 серий небиволола; Б – гистограмма распределения значений фактора сходимости  $f_2$ ; В – таблица рассчитанных 90 % доверительных интервалов; Q – доля высвободившегося действующего вещества; CI – доверительный интервал; L – нижняя границы; U – верхняя граница

**Figure 3.** Results of comparison of dissolution profiles using the «bootf2BCA» software.

A – dissolution profiles of 2 series of nebivolol; Б – histogram of the distribution of values of the convergence factor  $f_2$ ; В – table of calculated 90 % confidence intervals; Q – the fraction of the released active substance; CI – confidence interval; L – lower bounds; U is the upper limit

В данной работе мы рассмотрели несколько модельно-независимых методов оценки растворения лекарственных препаратов. Данные методики являются довольно простыми в применении, и не требуют

специализированного статистического программного обеспечения, легко реализуемы в Microsoft Excel и с помощью бесплатных общедоступных программных продуктов на основе статистической среды R.

Метод Chow (и соавторов) и метод на основе процедуры двух односторонних тестов (TOST) продемонстрировали отсутствие эквивалентности профилей растворения двух серий препарата небиволола, т. к. несмотря на сопоставимые средние значения, разброс данных получился большой и не укладывался в предустановленные доверительные интервалы. В связи с этим данные методы не следует использовать в случае высокой вариабельности растворения.

В настоящее время в научной литературе, а также ведущими регуляторами для высоковариабельных препаратов предлагается использовать многомерный метод анализа или методологию бутстрэпа для  $f_2$ . Применение данных методов оценки позволило продемонстрировать сходство профилей кинетики растворения между сравниваемыми сериями небиволола, несмотря на значительную вариабельность растворения. Вместе с тем они также имеют минусы:  $T^2$ -тест на основе расстояния Махаланобиса может демонстрировать ложноположительные результаты; методология бутстрэпа носит эмпирический характер и модели не имеют четкого нормативного подтверждения в регуляторных документах [6]. Однако методология бутстрэпа для  $f_2$  признается Европейским регулятором более подходящей, чем  $T^2$ -тест на основе расстояния Махаланобиса [6, 10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расчет фактора сходимости  $f_2$  по-прежнему остается наиболее приемлемым методом сравнения профилей растворения. Несмотря на наличие недостатков, он в большинстве случаев остается наиболее простым и надежным методом сравнения.

Для препаратов, демонстрирующих высокую вариабельность значений высвобождения действующего вещества, не приемлемо использовать фактор сходимости в качестве критерия оценки профилей растворения. В таких случаях следует рассмотреть возможность применения методологии бутстрэпа  $f_2$ .

Вместе с тем, какой бы метод, помимо фактора сходимости, не был использован для оценки профилей растворения, он должен быть обоснован, так как текущие руководства и нормативные документы регламентируют применение фактора сходимости  $f_2$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов А. Н., Ромодановский Д. П., Ниязов Р. Р., Горячев Д. В. Экспертные подходы к разработке и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах с немедленным высвобождением. *Ведомости Научно-центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;2:3–8.
2. Chow S.-C., Fanny Y. c. K. Statistical comparison between dissolution profiles of drug products. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 1997;7(2):241–258. DOI: 10.1080/10543409708835184.
3. Hoffelder T. Equivalence analyses of dissolution profiles with the Mahalanobis distance. *Biometrical Journal*. 2019;61(5):1120–1137. DOI: 10.1002/bimj.201700257.
4. Abend A., Curran D., Kuiper J., Lu X., Li H., Hermans A., Kotwal P., Diaz D. A., Cohen M. J., Zhang L., Stippler E., Drazer G., Lin Y.,

- Raines K., Yu L., Coutant C. A., Grady H., Krämer J., Pope-Miksinski S., Suarez-Sharp S. Dissolution Testing in Drug Product Development: Workshop Summary Report. *The AAPS Journal*. 2019;21(2). DOI: 10.1208/s12248-018-0288-4.
5. Diaz D. A., Colgan S. T., Langer C. S., Bandi N. T., Likar M. D., Van Alstine L. Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations? *The AAPS Journal*. 2016;18(1):15–22. DOI: 10.1208/s12248-015-9830-9.
6. Шохин И. Е., Багаева Н. С., Малашенко Е. А., Кузина В. Н. Методы оценки эквивалентности профилей растворения: современный взгляд. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):145–150. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150.
7. Suarez-Sharp S., Abend A., Hoffelder T., Leblond D., Delvadia P., Kovacs E., Diaz D. A. In Vitro Dissolution Profiles Similarity Assessment in Support of Drug Product Quality: What, How, When—Workshop Summary Report. *The AAPS Journal*. 2020;22(4):74. DOI: 10.1208/s12248-020-00458-9.
8. Schuirmann D. J. A comparison of the Two One-Sided Tests Procedure and the Power Approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1987;15(6):657–680. DOI: 10.1007/BF01068419.
9. Kirkwood T. B. L., Westlake W. J. Bioequivalence Testing -- A Need to Rethink. *Biometrics*. 1981;37(3):589–594. DOI: 10.2307/2530573.
10. Noce L., Gwaza L., Mangas-Sanjuan V., Garcia-Arieta A. Comparison of free software platforms for the calculation of the 90% confidence interval of  $f_2$  similarity factor by bootstrap analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;146:105259. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105259.

## REFERENCES

1. Mironov A. N., Romodanovsky D. P., Niyazov R. R., Goryachev D. V. Expert approaches to developing and analysing the results of comparative dissolution kinetics testing for generic medicines in solid dosage forms. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products*. 2014;2:3–8. (In Russ.)
2. Chow S.-C., Fanny Y. c. K. Statistical comparison between dissolution profiles of drug products. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 1997;7(2):241–258. DOI: 10.1080/10543409708835184.
3. Hoffelder T. Equivalence analyses of dissolution profiles with the Mahalanobis distance. *Biometrical Journal*. 2019;61(5):1120–1137. DOI: 10.1002/bimj.201700257.
4. Abend A., Curran D., Kuiper J., Lu X., Li H., Hermans A., Kotwal P., Diaz D. A., Cohen M. J., Zhang L., Stippler E., Drazer G., Lin Y., Raines K., Yu L., Coutant C. A., Grady H., Krämer J., Pope-Miksinski S., Suarez-Sharp S. Dissolution Testing in Drug Product Development: Workshop Summary Report. *The AAPS Journal*. 2019;21(2). DOI: 10.1208/s12248-018-0288-4.
5. Diaz D. A., Colgan S. T., Langer C. S., Bandi N. T., Likar M. D., Van Alstine L. Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations? *The AAPS Journal*. 2016;18(1):15–22. DOI: 10.1208/s12248-015-9830-9.
6. Shohin I. E., Bagaeva N. S., Malashenko E. A., Kuzina V. N. Method of Estimating the Equivalence of Dissolution Profiles: a Modern View. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(2):145–150. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150.
7. Suarez-Sharp S., Abend A., Hoffelder T., Leblond D., Delvadia P., Kovacs E., Diaz D. A. In Vitro Dissolution Profiles Similarity Assessment in Support of Drug Product Quality: What, How, When—Workshop Summary Report. *The AAPS Journal*. 2020;22(4):74. DOI: 10.1208/s12248-020-00458-9.
8. Schuirmann D. J. A comparison of the Two One-Sided Tests Procedure and the Power Approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1987;15(6):657–680. DOI: 10.1007/BF01068419.
9. Kirkwood T. B. L., Westlake W. J. Bioequivalence Testing -- A Need to Rethink. *Biometrics*. 1981;37(3):589–594. DOI: 10.2307/2530573.
10. Noce L., Gwaza L., Mangas-Sanjuan V., Garcia-Arieta A. Comparison of free software platforms for the calculation of the 90% confidence interval of  $f_2$  similarity factor by bootstrap analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;146:105259. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105259.