



Математические и регуляторные ограничения фактора подобия f_2 при неполном растворении: анализ руководства ICH M13B и применимость альтернативных метрик

И. Е. Шохин

Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»). 117149, Россия, г. Москва, ул. Симферопольский бульвар, д. 8

✉ Контактное лицо: Шохин Игорь Евгеньевич. E-mail: i.shohin@cpha.ru

Резюме

Введение. Фактор подобия f_2 (Moore & Flanner, 1996) остается золотым стандартом оценки подобия профилей растворения при фармацевтической разработке, процедурах биоэквивалентности и обосновании пострегистрационных изменений. Однако математическая структура метрики проектировалась во второй половине 1990-х годов исключительно для рутинного контроля качества в условиях полного растворения ($Q > 85\%$). В международном руководстве ICH M13B (утверждено в августе 2026 г., вступит в силу в марте 2027 года) заложено пороговое правило: профили с высвобождением менее 10 % признаются сопоставимыми без математической оценки, а для профилей со степенью растворения более 10 % требуется расчет f_2 (или Bootstrap f_2). В условиях отсутствия предельного растворения (sink conditions), характерных для действующих веществ II и IV классов биофармацевтической классификационной системы (БКС) в физиологических средах без поверхностно-активных веществ, метрика f_2 теряет чувствительность к относительным кинетическим различиям.

Цель. Анализ математических ограничений фактора подобия f_2 при неполном растворении, сопоставительная оценка метрик f_2 , фактора различия f_1 и процедуры двух односторонних тестов (TOST), а также выработка рекомендаций по статистической оценке данных теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) в контексте требований правил ЕАЭС и руководства ICH M13B.

Материалы и методы. На основе критического модельного сценария ТСКР для малорастворимого соединения со средними профилями растворения исследуемого препарата $T = (6,0\%; 10,0\%; 13,0\%; 18,0\%)$ и референтного препарата $R = (11,0\%; 18,0\%; 22,0\%; 30,0\%)$ проведен параллельный расчет метрик f_2 и f_1 в соответствии с Приложением № 5 к Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85, а также оценка эквивалентности с применением подходов TOST.

Результаты и обсуждение. Установлено, что для анализируемого набора данных метрика f_2 составляет 52,49, что формально удовлетворяет критерию подобия ($f_2 \geq 50$), несмотря на то что референтный препарат высвобождается в 1,7–1,9 раза полнее и быстрее исследуемого. Напротив, расчет фактора различия f_1 дал значение 41,98 %, что почти в 3 раза превышает нормативный порог допустимого различия ($f_1 \leq 15\%$). Отношение средних степеней растворения T/R составило 54,55–60,00 %, что заведомо выходит за стандартные границы эквивалентности (80,00–125,00 %). Выявленный парадокс обусловлен абсолютной размерностью метрики Мура — Фланнера, привязанной к 100-процентной шкале и индифферентной к кратным относительным расхождениям при низких концентрациях аналита.

Заключение. Использование фактора f_2 в интервале неполного растворения (от 10 % до 85 %) создает серьезный регуляторный и технологический риск признания псевдоэквивалентности серий. При проведении ТСКР для труднорастворимых соединений классов II и IV по БКС в средах без добавления ПАВ необходима комплексная статистическая оценка с обязательным расчетом фактора f_1 , применением TOST в относительной шкале, а также физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (PBPK).

Ключевые слова: тест сравнительной кинетики растворения, ТСКР, фактор подобия f_2 , фактор различия f_1 , биоэквивалентность, ICH M13B, Решение Совета ЕЭК № 85, неполное растворение, БКС класс II, PBPK, TOST

Конфликт интересов. Автор статьи — главный редактор редколлегии журнала «Разработка и регистрация лекарственных средств» — подтверждает отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов. И. Е. Шохин — концептуализация исследования, математическое моделирование, анализ регуляторных документов, написание текста и утверждение окончательного варианта статьи.

© Шохин И. Е., 2026

© Издатель ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», 2026

© Shohin I. E., 2026

© Publisher LLC "Center of Pharmaceutical Analytics", 2026

Для цитирования: Шохин И.Е. Математические и регуляторные ограничения фактора подобия f_2 при неполном растворении: анализ руководства ICH M13B и применимость альтернативных метрик. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(4). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-4-2477>

Поступила в редакцию: 07.09.2026

Поступила после рецензирования: 06.10.2026

Принята к публикации: 16.10.2026

Mathematical and regulatory limitations of the similarity factor f_2 under incomplete dissolution: analysis of the ICH M13B guideline and applicability of alternative metrics

Igor E. Shokhin 

¹ Limited Liability Company "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopol Boulevard, Moscow, 117149, Russia

 **Corresponding author:** Igor E. Shokhin. **E-mail:** i.shokhin@cpha.ru

Abstract

Introduction. The similarity factor f_2 (Moore & Flanner, 1996) remains the gold standard for assessing dissolution profile equivalence in pharmaceutical development, biowaiver procedures, and the justification of post-approval changes. However, the mathematical framework of this metric was conceived in the late 1990s strictly for routine quality control under complete dissolution conditions ($Q > 85\%$). The international guideline ICH M13B establishes a threshold rule: dissolution profiles with less than 10 % release are deemed comparable without mathematical evaluation, whereas profiles exceeding 10 % release require calculation of f_2 (or Bootstrap f_2). Under non-sink conditions, typical for Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class II and IV active substances in physiological media lacking surfactants, the f_2 metric loses sensitivity to relative kinetic discrepancies.

Aim. To analyze the mathematical limitations of the similarity factor f_2 under incomplete dissolution, to perform a comparative evaluation of f_2 , the difference factor f_1 , and the Two One-Sided Tests (TOST) procedure, and to provide recommendations for statistical evaluation of comparative in vitro dissolution test (CIDT) data within the framework of EAEU regulations and the ICH M13B guideline.

Materials and methods. Using a critical model CIDT scenario for a poorly soluble compound with mean dissolution profiles of the test product $T = (6,0\%; 10,0\%; 13,0\%; 18,0\%)$; and the reference product $R = (11,0\%; 18,0\%; 22,0\%; 30,0\%)$; parallel calculations of f_2 and f_1 were performed in accordance with Annex 5 to the EEC Council Decision No. 85 dated November 3, 2016, along with an equivalence assessment on a relative logarithmic scale (TOST approach).

Results and discussion. For the analyzed dataset, the f_2 metric was 52.49, formally satisfying the similarity criterion ($f_2 \geq 50$), despite the reference product releasing 1.7—1.9 times faster and more completely than the test product. Conversely, calculation of the difference factor f_1 yielded 41.98 %, which is nearly three times higher than the regulatory threshold for acceptable difference ($f_1 \leq 15\%$). The mean dissolution ratio T/R ranged between 54.55 % and 60.00 %, falling well outside the bioequivalence acceptance interval (80.00—125.00 %). This paradox arises from the absolute dimensionality of the Moore and Flanner metric, which is anchored to a 0—100 % scale and remains indifferent to substantial relative discrepancies at low analyte concentrations.

Conclusion. Relying on f_2 within the range of incomplete dissolution (from 10 % to 30—40 %) introduces substantial regulatory and technical risks of concluding pseudo-equivalence between batches. When conducting CIDT for poorly soluble BCS Class II and IV compounds in physiological media without surfactants, a comprehensive statistical evaluation is required, including mandatory calculation of f_1 , application of TOST on a relative scale, and physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling.

Keywords: comparative in vitro dissolution testing, CIDT, similarity factor f_2 , difference factor f_1 , biowaiver, ICH M13B, EEC Council Decision No. 85, incomplete dissolution, BCS Class II, PBPK, TOST

Conflict of interest. The author of the article — Editor-in-Chief of the editorial board of the journal "Drug development & registration" — confirms the absence of a conflict of interest.

Contribution of the authors. Igor E. Shokhin — conceptualization of the study, mathematical modeling, regulatory analysis, manuscript drafting, and approval of the final version.

For citation: Shokhin I.E. Mathematical and regulatory limitations of the similarity factor f_2 under incomplete dissolution: analysis of the ICH M13B guideline and applicability of alternative metrics. *Drug development & registration*. 2026;15(4). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-4-2477>

Received: 07.2026

Revised: 06.10.2026

Accepted: 16.10.2026

ВВЕДЕНИЕ

Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) *in vitro* прошел фундаментальную эволюцию за последние три десятилетия: от узкоспециализированного инструмента заводского контроля качества готовой продукции (Quality Control, QC) до ключевого суррогатного маркера терапевтической эквивалентности и биодоступности *in vivo*. В современной регуляторной практике Евразийского экономического союза (ЕАЭС)¹, Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА)², Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)³ и Международного совета по гармонизации (ICH)^{4,5} результаты ТСКР служат фундаментом для:

1. Процедуры выбора биосерии перед проведением исследования биоэквивалентности и принятия фармацевтической разработки.
2. Процедуры освобождения от исследований биоэквивалентности *in vivo* на основе биофармацевтической классификационной системы (БКС-био-вейвер) для действующих веществ I и III классов.
3. Обоснования био-вейвера дополнительных дозировок пропорционально дозированным линейкам лекарственных препаратов (включая вещества II и IV классов по БКС).
4. Подтверждения неизменности биофармацевтических характеристик при масштабировании, смене

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.eaeunion.org/> Ссылка активна на 01.10.2026.

² European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**. London: EMA; 2010. 27 p. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf Accessed: 01.10.2026.

³ US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville: FDA; 1997. 17 p. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dissolution-testing-immediate-release-solid-oral-dosage-forms> Accessed: 01.10.2026.

⁴ International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9. Geneva: ICH; 2019. 16 p. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf Accessed: 01.10.2026.

⁵ International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Additional Strengths Biowaiver M13B). Geneva: ICH; 2026. 18 p. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M13B_Draft%20Guideline_Step2_2025_0212_0.pdf Accessed: 01.10.2026.

производственных площадок и пострегистрационных изменениях (SUPAC-концепция)⁶.

Общепризнанным критерием сопоставимости кинетических кривых растворения во всех руководящих документах является фактор подобия (подобия) f_2 , предложенный Джеймсом В. Муром и Генри Х. Фланнером в 1996 г. [1]. Согласно действующим нормам, два профиля признаются эквивалентными, если значение f_2 находится в диапазоне от 50 до 100^{7,8}.

Вместе с тем математическая структура уравнения Мура — Фланнера и заложенные в него допущения создавались в 1996—1997 гг. под совершенно иные аналитические реалии. В тот период ТСКР выполнялся практически исключительно в среде контроля качества спецификации выпуска, которая для труднорастворимых соединений традиционно оптимизировалась введением поверхностно-активных веществ (ПАВ, таких как натрия лаурилсульфат, полисорбаты) или подбором экстремальных значений pH для создания условий предельного растворения (*sink conditions*, где объем среды превышает объем насыщения дозы минимум в 3 раза) и обеспечения полного выхода действующего вещества ($Q > 85\%$) [2].

Ситуация кардинально изменилась с введением требований мультисредового ТСКР в трех водных буферных средах с физиологическими значениями pH 1,2; 4,5 и 6,8 без добавления ПАВ (добавление сурфактантов строго запрещено для БКС-био-вейвера и допускается лишь как исключение при специальном обосновании для био-вейвера дозировок)^{9,10}. При тестировании соединений с низкой растворимо-

⁶ US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville: FDA; 1997. 17 p. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dissolution-testing-immediate-release-solid-oral-dosage-forms> Accessed: 01.10.2026.

⁷ US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville: FDA; 1997. 17 p. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dissolution-testing-immediate-release-solid-oral-dosage-forms> Accessed: 01.10.2026.

⁸ International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9. Geneva: ICH; 2019. 16 p. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf Accessed: 01.10.2026.

⁹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.eaeunion.org/> Ссылка активна на 01.10.2026.

¹⁰ International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Additional Strengths Biowaiver M13B). Geneva: ICH; 2026. 18 p. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M13B_Draft%20Guideline_Step2_2025_0212_0.pdf Accessed: 01.10.2026.

стью (классы II и IV по БКС) — слабых кислот при низких pH или слабых оснований в слабощелочной среде тонкого кишечника — растворение закономерно лимитируется термодинамической растворимостью субстанции. В результате профили растворения обоих сравниваемых препаратов выходят на искусственное плато на уровнях $Q \ll 85\%$.

Особую актуальность проблеме придает гармонизированный международный документ ICH M13B (*Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Additional Strengths Biowaiver*)¹. Утвержденное руководство вводит формализованную границу: если степень высвобождения действующего вещества во всех средах составляет менее 10 %, профили признаются подобными автоматически, без математического анализа. Если же высвобождение превышает 10 %, требуется обязательный расчет фактора f_2 (либо его Bootstrap-модификации при высокой вариабельности данных).

Целью настоящей работы явился критический математический и регуляторный анализ ограниченный фактора подобия f_2 в зоне неполного растворения ($Q > 10\%$, но $Q < 85\%$), экспериментальная демонстрация феномена «ложной эквивалентности» на модельном наборе данных, сопоставление с альтернативными метриками (фактор различия f_1 , критерий TOST) и обоснование рекомендаций для заявителей и экспертов при проведении экспертизы отчетов ТСРР в рамках ЕАЭС.

МАТЕМАТИЧЕСКИЙ БАЗИС И ГЕНЕЗИС ФОРМУЛЫ МУРА — ФЛАННЕРА

Фактор подобия f_2 представляет собой логарифмическое преобразование суммы квадратов межпрофильных невязок:

$$f_2 = 50 \cdot \log_{10} \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}} \right] = 50 \cdot \log_{10} \left[\left(1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{-0.5} \cdot 100 \right], \quad (1)$$

где n — число стандартизованных временных точек отбора проб; R_t и T_t — средние проценты высвобождения действующего вещества из референтного (R) и исследуемого (T) препаратов в момент времени t от номинального содержания.

Нормативный критерий $f_2 \geq 50$ вытекает из следующего эмпирического соглашения: профили считаются сходными, если среднее абсолютное расхождение между ними во всех точках наблюдения не

превышает 10 % [1, 3]. Если во всех точках $|R_t - T_t| = 10\%$, среднеквадратичная ошибка (MSE) равна:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (10)^2 = 100.$$

Подстановка значения $MSE = 100$ в формулу (1) дает:

$$f_2 = 50 \cdot \lg[(1 + 100)^{-0.5} \cdot 100] = 50 \cdot \lg\left(\frac{100}{\sqrt{101}}\right) \approx 50 \cdot \lg(9,95) \approx 49,99 \approx 50,0.$$

Математический парадокс заключается в том, что формула (1) оперирует абсолютной 100-процентной шкалой. Метрика вычисляет среднеквадратичное расхождение в пространстве абсолютных единиц и абсолютно нечувствительна к базовой концентрации, на фоне которой возникает данное расхождение:

- При полном растворении, когда высвобождение референтного препарата составляет $R_t = 100\%$, а исследуемого — $T_t = 90\%$, абсолютная разница в 10 % соответствует относительной разнице:

$$\frac{|100 - 90|}{100} \cdot 100\% = 10,0\%.$$

Такое расхождение действительно невелико и транслируется в клиническую эквивалентность по $C_{\max}$ и AUC в пределах 80,00–125,00 %.

- При неполном растворении, если на плато в неблагоприятной среде высвобождение референтного препарата составляет $R_t = 11,0\%$, а исследуемого — $T_t = 6,0\%$, абсолютная разница составляет всего $\Delta = 5,0\%$. Формула f_2 фиксирует $(R_t - T_t)^2 = 25$ и генерирует положительное заключение о подобии ($f_2 > 50$). Однако в терминах относительной кинетики исследуемый препарат высвобождает:

$$\frac{6,0}{11,0} = 100\% = 54,5\%.$$

То есть исследуемый препарат растворяется почти в 2 раза хуже референтного ($T/R \approx 0,55$).

В правилах ЕАЭС (Приложение № 5 к Решению № 85)², в отличие от руководств FDA и проекта ICH M13B, нормативно сохранен расчет фактора различия f_1 :

$$f_1 = \left[\frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right] \cdot 100. \quad (2)$$

¹ International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Additional Strengths Biowaiver M13B). Geneva: ICH; 2026. 18 p. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M13B_Draft%20Guideline_Step2_2025_0212_0.pdf Accessed: 01.10.2026.

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.eaeunion.org/> Ссылка активна на 01.10.2026.

Формула (2) содержит в знаменателе сумму средних значений референтного препарата ΣR_t , благодаря чему она автоматически нормирует абсолютную разницу на масштаб процесса растворения, выступая относительным взвешенным показателем. Критерием эквивалентности согласно Решению № 85 является значение f_1 в диапазоне от 0 до 15 %.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для иллюстрации проблемы и математического сопоставления метрик был смоделирован типичный для соединений II и IV классов БКС сценарий ТСКР в среде с ограниченной растворимостью (например, слабое основание в среде фосфатного буферного раствора с pH 6,8 без ПАВ).

Условия модельного эксперимента:

1. Число временных точек отбора: $n = 4$ ($t = 10, 15, 20, 30$ мин);
2. Профиль исследуемого препарата (T): (6,0 %; 10,0 %; 13,0 %; 18,0 %);
3. Профиль референтного препарата (R): (11,0 %; 18,0 %; 22,0 %; 30,0 %);
4. Различие между кривыми во всех временных точках: $R_t - T_t > 0$, абсолютные разности составляют 5,0 %, 8,0 %, 9,0 % и 12,0 %.

Данный массив данных полностью удовлетворяет критериям включения ICH M13B.

1. Высвобождение для обоих препаратов во всех точках строго превышает порог 10 % (в последней временной точке отбора проб), что исключает автоматическое признание подобия без расчетов;
2. На кривых отсутствует стадия насыщения выше 85 %, что формально требует включения всех четырех точек в статистическую обработку^{1,2};
3. Коэффициенты вариации (CV) приняты удовлетворяющими требованиям (<20 % для ранней точки 10 мин и <10 % для остальных точек), что допускает прямое вычисление классического f_2 по средним значениям.

Расчеты f_2 и f_1 проводились строго по формулам (1) и (2). Дополнительно была выполнена оценка эквивалентности с использованием логики (с целью упрощения демонстрации сравнение проводилось по средним значениям без учета вариабельности высвобождения в каждой временной точке)

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.eaeunion.org/>. Ссылка активна на 01.10.2026.

² International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Additional Strengths Biowaiver M13B). Geneva: ICH; 2026. 18 p. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M13B_Draft%20Guideline_Step2_2025_0212_0.pdf Accessed: 01.10.2026.

двух односторонних тестов (TOST) в мультипликативной (логарифмической) шкале, стандартно применяемой для оценки параметров биодоступности *in vivo* (C_{max} , AUC) [4], с границами допустимости 80,00—125,00 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты расчета статистических метрик для исследуемого модельного профиля представлены в таблице 1.

Пошаговый расчет фактора подобия f_2 :

1. Сумма квадратов разностей:

$$\frac{1}{n} \sum (R_t - T_t)^2 = \frac{314}{4} = 78,5.$$

2. Подкоренное выражение:

$$1 + 78,5 = 79,5.$$

3. Корень и обратная величина:

$$\sqrt{79,5} = 8,9163 \Rightarrow \frac{100}{8,9163} = 11,2154.$$

4. Логарифм и итог:

$$\log_{10}(11,2154) = 1,04982$$

$$f_2 = 50 \cdot 1,04982 = 52,49$$

Поскольку полученное значение $f_2 \geq 50$ ($f_2 = 52,49$), заявитель в рамках требований ICH M13B или руководства FDA формально получает право декларировать эквивалентность профилей *in vitro*. Если испытание проводилось с целью биовейвера дополнительной дозировки, регулирующий орган, опирающийся исключительно на критерий f_2 , будет вынужден одобрить досье без проведения клинического исследования *in vivo*.

Однако пошаговый расчет фактора различия f_1 вскрывает совершенно противоположную картину:

1. Сумма модулей разностей:

$$\sum_{t=1}^4 |R_t - T_t| = 5,0 + 8,0 + 9,0 + 12,0 = 34,0 \%$$

2. Сумма высвобождения референтного препарата:

$$\sum_{t=1}^4 R_t = 11,0 + 18,0 + 22,0 + 30,0 = 81,0 \%$$

1. Итоговый фактор различия:

$$f_1 = \frac{34,0}{81,0} \cdot 100 \% = 41,98 \%$$

Показатель $f_1 = 41,98 \%$ почти в 3 раза превосходит нормативный предел ($f_1 \leq 15 \%$). Соотношение количества растворенного вещества между препаратами T и R в контрольных точках составляет:

Таблица 1. Сравнительная оценка метрик эквивалентности профилей растворения при неполном высвобождении

Table 1. Comparative evaluation of dissolution profile equivalence metrics under incomplete dissolution

Анализируемый параметр / Метрика Analyzed parameter / Metric	Расчетное значение Calculated value	Регуляторный критерий приемлемости Regulatory acceptance criterion	Статистическое заключение Statistical outcome	Биофармацевтическая интерпретация Biopharmaceutical interpretation
Фактор подобия f_2 (Moore & Flanner) Similarity factor f_2 (Moore & Flanner)	52,49	$50 \leq f_2 \leq 100$	Эквивалентны (Pass) Pass (Equivalent)	«Слепота» метрики к относительному расхождению за счет фиксации абсолютной дельты Metric insensitivity to relative discrepancy due to absolute delta scaling
Фактор различия f_1 (Решение № 85) Difference factor f_1 (EAEU Decision No. 85)	41,98 %	$0 \leq f_1 \leq 15 \%$	Неэквивалентны (Fail) Fail (Non-equivalent)	Нормировка на масштаб высвобождения ΣR_t выявляет недопустимое 42%-е расхождение Normalization to release scale ΣR_t reveals unacceptable 42 % deviation
Отношение степеней растворения (T/R) Dissolution extent ratio (T/R)	54,55—60,00 %	80,00—125,00 %	Неэквивалентны (Fail) Fail (Non-equivalent)	Исследуемый препарат высвобождает АФС почти в 2 раза медленнее и хуже оригинатора Test product releases API almost twice as slow and incompletely as reference

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

- Точка 10 мин: $6,0/11,0 = 54,55 \%$;
- Точка 15 мин: $10,0/18,0 = 55,56 \%$;
- Точка 20 мин: $13,0/22,0 = 59,09 \%$;
- Точка 30 мин: $18,0/30,0 = 60,00 \%$.

Среднее соотношение скоростей растворения исследуемого препарата к референтному составляет всего 58,02 %. С биофармацевтической точки зрения это означает, что если в условиях *in vivo* в начальных отделах кишечника возникнет аналогичный кинетический профиль (дефицит растворения вследствие отсутствия sink-условий), исследуемый препарат обеспечит системную экспозицию (C_{max} и раннюю площадь AUC), составляющую лишь около половины от экспозиции референтного препарата. В исследовании биоэквивалентности *in vivo* такой препарат неизбежно покажет статистическую неэквивалентность [4, 5].

Необходимо отметить, что применение непараметрического Bootstrap-анализа (Bootstrap f_2) [6, 7] в данной ситуации не решает проблемы. Бутстрэп представляет собой метод многократного ресемплирования с возвращением для учета межиндивидуальной вариабельности и построения доверительного интервала вокруг f_2 . При низкой внутрисерийной дисперсии 90%-й доверительный интервал для f_2 просто сконцентрируется вокруг значения 52,49 (например, 50,4—54,2), и нижняя граница интервала все равно превысит критический порог 50,0, закрепив ошибочный регуляторный вывод.

Таким образом, в руководстве ICH M13B¹ обнаруживается серьезный методологический разрыв:

- Граница отсечения в 10 % носит дискретный и искусственный характер. Препараты с растворением 9 % признаются сопоставимыми без расчетов, а препараты с растворением 11 % и 18 % попадают под действие формулы f_2 , которая признает их подобными из-за масштабирования по 100-процентной шкале.
- Концепция f_2 гармонично работает только при выходе кривых на плато $Q > 85 \%$ (полное растворение), где 10%-я абсолютная погрешность соизмерима с 10–12%-й относительной ошибкой.
- В диапазоне неполного растворения (от 10 % до 85 %) метрика f_2 страдает систематической гипердиагностикой подобия («ложноположительная эквивалентность»).

В этом аспекте гармонизированные правила ЕАЭС (Приложение № 5 к Решению Совета ЕЭК № 85)²

¹ International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Additional Strengths Biowaiver M13B). Geneva: ICH; 2026. 18 p. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M13B_Draft%20Guideline_Step2_2025_0212_0.pdf Accessed: 01.10.2026.

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.eaeunion.org/> Ссылка активна на 01.10.2026.

обладают неоспоримым преимуществом, сохраняя в арсенале эксперта фактор f_1 . Как показал расчет, фактор различия f_1 за счет взвешивания по сумме растворения референта сохраняет высокую чувствительность именно в области малых абсолютных концентраций.

Для преодоления указанного математического дефекта при оценке ТСКР труднорастворимых соединений (БКС II и IV классов) целесообразно использовать ступенчатый статистический алгоритм:

1. При неполном растворении ($Q < 85\%$) расчет f_2 не должен являться единственным критерием эквивалентности.
2. Обязательным должно являться вычисление фактора различия f_1 (с соблюдением нормы $f_1 \leq 15\%$) в случае неполного высвобождения и выполнения критериев по вариабельности растворения.
3. В случаях неполного высвобождения и высокой вариабельности высвобождения рекомендуется проводить попарный анализ эквивалентности точек в относительной шкале с расчетом 90 % доверительных интервалов для отношения T/R (модифицированный TOST с критерием 80,00—125,00 %) либо применять иные приемлемые статистические методы [1, 8].
4. В критических ситуациях биофармацевтическая значимость расхождений *in vitro* должна оцениваться методами физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (PBPK/PBBM, например, в программных средах PK-Sim или GastroPlus) [9, 10], что позволяет перевести профили растворения в симулированные кривые «концентрация — время» в плазме крови человека и рассчитать виртуальную биоэквивалентность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Фактор подобия f_2 Мура — Фланнера обладает неустранимым математическим ограничением: оперируя абсолютной шкалой процентов (0—100 %), он теряет чувствительность к относительным кинетическим различиям профилей в условиях неполного растворения ($Q > 10\%$, но $Q < 85\%$).
2. На модельном примере показано, что при профилях растворения $T = (6,0\%; 10,0\%; 13,0\%; 18,0\%)$ и референтного препарата $R = (11,0\%; 18,0\%; 22,0\%; 30,0\%)$ метрика f_2 формально подтверждает подобие ($f_2 = 52,49 \geq 50$), маскируя почти двукратное отставание исследуемого препарата по скорости и полноте высвобождения ($T/R \approx 58\%$).
3. Международное руководство ICH M13B содержит методологическую уязвимость, требуя безальтернативного применения f_2 (или Bootstrap f_2) для любых профилей с высвобождением $>10\%$.
4. Нормативный подход ЕАЭС (Приложение № 5 к Решению Совета ЕЭК № 85), допускающий параллельное использование фактора различия f_1 ,

является научно более строгим: в рассмотренном сценарии показатель f_1 составил 41,98 %, однозначно отвергая ложную эквивалентность.

5. При оценке профилей растворения труднорастворимых соединений классов II и IV по БКС в средах без ПАВ рекомендуется отказаться от изолированного применения f_2 в пользу комплексного статистического анализа, включающего расчет f_1 , относительный критерий TOST и предиктивное PBPK-моделирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moore J. W., Flanner H. H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. *Pharmaceutical Technology*. 1996;20(6):64–74.
2. Шохин И. Е., Багаева Н. С., Малашенко Е. А., Кузина В. Н. Методы оценки эквивалентности профилей растворения: современный взгляд (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):145–150. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150>
3. Shah V. P., Tsong Y., Sathe P., Liu J.-P. In vitro dissolution profile comparison—statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . *Pharmaceutical Research*. 1998;15(6):889–896. <https://doi.org/10.1023/A:1011976615750>
4. 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>
5. Ono A., Kurihara R., Terada K., Sugano K. Bioequivalence dissolution test criteria for formulation development of high solubility-low permeability drugs. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2023;71(3):213–219. <https://doi.org/10.1248/cpb.c22-00685>
6. Mendyk A., Paclawski A., Szlęk J., Jachowicz R. Implementation of the bootstrap approach to the dissolution profiles comparison with excel spreadsheet. *Dissolution Technologies*. 2013;20(1):22–27.
7. Paixão P., Gouveia L. F., Silva N., Morais J. A. Evaluation of the bootstrap bias-corrected accelerated method for the similarity factor f_2 confidence interval calculation. *The AAPS Journal*. 2017;19(4):1089–1098.
8. Tsong Y., Hammerstrom T., Sathe P., Shah V. P. Statistical assessment of mean differences between two dissolution data sets. *Drug Information Journal*. 1996;30(4):1105–1112. <https://doi.org/10.1177/009286159603000427>
9. Kollipara S., Prabhat P. K., Saha P., Gupta S., Naidu V. R., Ahmed T. Physiologically based biopharmaceutics modeling coupled with biopredictive dissolution in development of bioequivalent formulation for mesalamine enteric coated tablet: a tough nut to crack. *AAPS PharmSciTech*. 2025;26(1):1. <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02990-9>
10. Багаева Н. С., Евтюхина Е. И., Щелгачева Д. С., Попова М. О., Арчакова О. А., Комаров Т. Н., Марченко А. Н., Малашенко Е. А., Шохин И. Е. Физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики: прошлое, настоящее, будущее (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(4):183–194. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2183>

REFERENCES

1. Moore J.W., Flanner H.H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. *Pharmaceutical Technology*. 1996;20(6):64–74.
2. Shohin I.E., Bagaeva N.S., Malashenko E.A., Kuzina V.N. Method of Estimating the Equivalence of Dissolution Profiles: a Modern View (Review). *Drug development & registration*. 2020;9(2):145–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150>
3. Shah V. P., Tsong Y., Sathe P., Liu J.-P. In vitro dissolution profile comparison—statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . *Pharmaceutical Research*. 1998;15(6):889–896. <https://doi.org/10.1023/A:1011976615750>
4. Romodanovsky D.P., Goryachev D.V. Alternative Methods for Dissolution Profile Comparison in the Dissolution Test. *Drug development & registration*. 2021;10(4):197–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-197-207>
5. Ono A., Kurihara R., Terada K., Sugano K. Bioequivalence dissolution test criteria for formulation development of high solubility-low permeability drugs. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2023;71(3):213–219. <https://doi.org/10.1248/cpb.c22-00685>
6. Mendyk A., Paclawski A., Szlęk J., Jachowicz R. Implementation of the bootstrap approach to the dissolution profiles comparison with excel spreadsheet. *Dissolution Technologies*. 2013;20(1):22–27.
7. Paixão P., Gouveia L.F., Silva N., Morais J.A. Evaluation of the bootstrap bias-corrected accelerated method for the similarity factor f_2 confidence interval calculation. *The AAPS Journal*. 2017;19(4):1089–1098.
8. Tsong Y., Hammerstrom T., Sathe P., Shah V.P. Statistical assessment of mean differences between two dissolution data sets. *Drug Information Journal*. 1996;30(4):1105–1112. <https://doi.org/10.1177/009286159603000427>
9. Kollipara S., Prabhat P. K., Saha P., Gupta S., Naidu V.R., Ahmed T. Physiologically based biopharmaceutics modeling coupled with biopredictive dissolution in development of bioequivalent formulation for mesalamine enteric coated tablet: a tough nut to crack. *AAPS PharmSciTech*. 2025;26(1):1. <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02990-9>
10. Bagaeva N.S., Evtyukhina E.I., Shchelgacheva D.S., Popova M.O., Archakova O.A., Komarov T.N., Marchenko A.N., Malashenko E.A., Shohin I.E. Physiologically-based pharmacokinetic modeling: past, present and future (review). *Drug development & registration*. 2025;14(4):183–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2183>