

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150  
УДК 615:12



Обзорная статья/Review article

## Методы оценки эквивалентности профилей растворения: современный взгляд (обзор)

И. Е. Шохин<sup>1,2</sup>, Н. С. Багаева<sup>1\*</sup>, Е. А. Малашенко<sup>3</sup>, В. Н. Кузина<sup>3</sup>

1 – ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), 117246, Россия, г. Москва, Научный пр., д. 20, стр. 3  
2 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Российский университет дружбы народов, РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
3 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

\*Контактное лицо: Багаева Наталья Сергеевна. E-mail: natashka.bagaeva@inbox.ru

Статья получена: 09.04.2020. Статья принята к печати: 27.05.2020

### Резюме

**Введение.** Один из основных этапов СТР – оценка эквивалентности профилей растворения исследуемого препарата и препарата сравнения.  
**Текст.** Согласно действующим нормативным документам, количественным параметром оценки эквивалентностей профилей высвобождения лекарственных препаратов является фактор сходимости ( $f_2$ ). Однако такой подход из позволяет учесть такую важную информацию о поведении ЛП в среде растворения, как: форма профилей растворения, случаи неполного высвобождения лекарственного вещества, временную корреляцию, наличие значений-«выбросов», что может привести к ложноположительным результатам. Особое внимание стоит уделить растворению препаратов с большой вариабельностью. Помимо расчета фактора сходимости  $f_2$  для количественной оценки эквивалентности профилей растворения можно использовать модельно-зависимые и модельно-независимые методы, которые лишены перечисленных недостатков и которые будут более статистически корректны, а их использование возможно обосновать: фактор различия  $f_1$ , функция распределения Вейбулла, сравнение степеней высвобождения в разных временных точках по t-критерию Стьюдента. Недостатком данных моделей является их эмпирический характер, который ставит под сомнение возможность применения таких методов. В настоящее время широкое обсуждение получил многомерный анализ, который можно использовать для сравнения сходства профилей растворения с предположением, что данные имеют нормальное распределение. Наиболее распространенными методами для проверки схожести профилей растворения для высоко вариабельных лекарственных препаратов являются: использование расстояния Махаланобиса и метод bootstrap для  $f_2$ . Например, ЕМА подробно разъясняет пригодность расстояния Махаланобиса для оценки сходства профилей растворения лекарственных препаратов, а также подчеркивает важность доверительных интервалов для количественной оценки неопределенности вокруг выбранного показателя. Методология bootstrap не дает ясного представления о возможности ее применения при работе с факторами сходимости профилей  $f_2$ , получающихся в результате СТР лекарственных препаратов с неполным высвобождением, в частности, при исследованиях в биорелевантных средах. Функция «T2EQ», основанная на расстоянии Махаланобиса для высоко вариабельных лекарственных препаратов (по Хоффелдеру), на практике дает неоднозначные результаты.

**Заключение.** Тема количественной статистической оценки эквивалентности профилей растворения требует дальнейшего обсуждения, поскольку по ряду объективных признаков фактор сходимости морально устарел и, в ряде случаев, не может быть адекватно применен. Использование современных статистических инструментов в данный момент не имеет нормативного подтверждения регулирующих органов. В существующих научных публикациях описаны некоторые статистические методы, которые сравнивались по своей конструкции и эффективности. Необходимо разработать четкий план (decision tree) проведения выбора статистического метода процедуры оценки эквивалентности профилей растворения.

**Ключевые слова:** профиль растворения, фактор сходимости, расстояние Махаланобиса, bootstrap, T<sup>2</sup>-тест эквивалентности.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Вклад авторов.** Все авторы участвовали в сборе информации, её анализе, обсуждении и написании текста статьи.

**Для цитирования:** 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.

## Method of Estimating the Equivalence of Dissolution Profiles: a Modern View (Review)

Igor E. Shohin<sup>1,2</sup>, Natalia S. Bagaeva<sup>1\*</sup>, Evgeniya A. Malashenko<sup>3</sup>, Vera N. Kuzina<sup>3</sup>

1 – LLC «CPHA», 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia  
2 – Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia  
3 – I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

\*Corresponding author: Natalia S. Bagaeva. E-mail: natashka.bagaeva@inbox.ru

Received: 09.04.2020. Accepted: 27.05.2020

### Abstract

**Introduction.** One of the purposes of dissolution profile comparison is to establish the equivalence of dissolution profiles of the studied drug and the comparison drug.

**Text.** According to the current regulatory documents, the main tool for quantitative confirmation of equivalence of drug release profiles is the calculation of the similarity factor ( $f_2$ ). However, it does not consider the form of dissolution profiles, incomplete release of the drug substance, time correlation, and is not susceptible to the «outliers», which leads to false positive results. Special attention should be paid to the dissolution of drugs with high variability, which is not eliminated by either increasing the sample or changing the sampling scheme. If  $f_2$  is not used, it is necessary to use model-dependent and model-independent methods that are statistically correct, and their use is sufficiently justified (difference factor  $f_1$ , Weibull distribution function, comparison of release degrees at different time points (according to the student's t-criterion)). However, these models have

© Шохин И. Е., Багаева Н. С., Малашенко Е. А., Кузина В. Н., 2020

© Shohin I. E., Bagaeva N. S., Malashenko E. A., Kuzina V. N., 2020

an empirical nature that calls into question the application of such methods. Multivariate analysis is widely discussed in the literature and can be used to compare the similarity of dissolution with the assumption that the data has a normal distribution. The most common methods for checking similarity of dissolution profiles for highly variable drugs are the Mahalanobis distance test and the bootstrap for  $f_2$ . There is a document of EMA about suitability of the Mahalanobis distance as a tool to assess the comparability of drug dissolution profiles and to a larger extent to emphasise the importance of confidence intervals to quantify the uncertainty around the point estimate of the chosen metric. The bootstrap methodology for  $f_2$  does not provide a clear understanding of the application to dissolution profile comparison for incomplete-release drugs, particularly in biorelevant environments. The «T2EQ» function, based on the Mahalanobis distance for highly variable drugs (Hoffelder), gives undefined results in practice.

**Conclusion.** The topic of equivalence of dissolution profiles requires discussion, since it is shown that the convergence factor is outdated and cannot be adequately applied. The use of modern methods does not have a clear regulatory confirmation by the regulatory authority. In the published scientific literature, several statistical methods have been explored and compared for their design and performance. It is necessary to develop a clear plan (decision trees) for conducting the procedure for equivalence of dissolution profiles, employing a range of statistical methods.

**Keywords:** dissolution profiles, similarity factor, Mahalanobis distance, bootstrap,  $T^2$  test for equivalence.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**Contribution of the authors.** All authors participated in the collection of information, its analysis, discussion and writing the text of the article.

**For citation:** Shohin I. E., Bagaeva N. S., Malashenko E. A., Kuzina V. N. Method of estimating the equivalence of dissolution profiles: a modern view. *Drug development & registration*. 2020; 9(2): 145–150.

## ВВЕДЕНИЕ

Сравнительный тест кинетики растворения (СТКР) – испытание, включающее в себя получение и сравнение профилей растворения исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата, как правило, в 3 средах – буферных растворах с pH 1,2; 4,5 и 6,8 [1]. Один из этапов СТКР – оценка эквивалентности профилей растворения исследуемого препарата и препарата сравнения.

## ОБЗОР РУКОВОДСТВ

Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [1], Руководством по экспертизе лекарственных средств [2], а также Руководством ЕМА [3] устанавливается, что основным инструментом количественной оценки эквивалентности профилей высвобождения исследуемого препарата и препарата сравнения является расчет фактора сходимости ( $f_2$ ):

$$f_2 = 50 \times \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [(R(t) - T(t))^2]}{n}}} \right],$$

где  $n$  – число временных точек;  $R(t)$ , % – среднее количество растворившегося на момент  $t$  (после начала исследования) лекарственного вещества из препарата сравнения;  $T(t)$ , % – среднее количество растворившегося на момент  $t$  (после начала исследования) лекарственного вещества из исследуемого препарата.

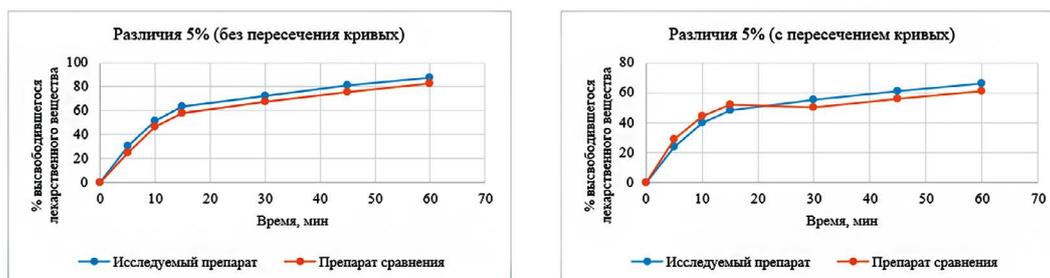
Эквивалентными профили признаются в случае, когда величина  $f_2$  принимает значение в диапазоне 50–100.

Расчет фактора сходимости  $f_2$  возможен в случае, если соблюдаются следующие условия:

- минимальное количество временных точек – 3 (не считая нулевой точки);
- для сравниваемых лекарственных препаратов выбираются одинаковые временные точки;
- для каждой временной точки для каждого из препаратов процент высвобождения устанавливался путем расчета среднего значения минимумиз 12 повторностей;
- для каждого из составов допускается не более одного случая превышения среднего значения степени высвобождения 85 %;
- значение величины относительного стандартного отклонения (RSD) количества высвободившегося лекарственного вещества в первой временной точке не превышает 20 %, для остальных временных точек – не превышает 10 % [1].

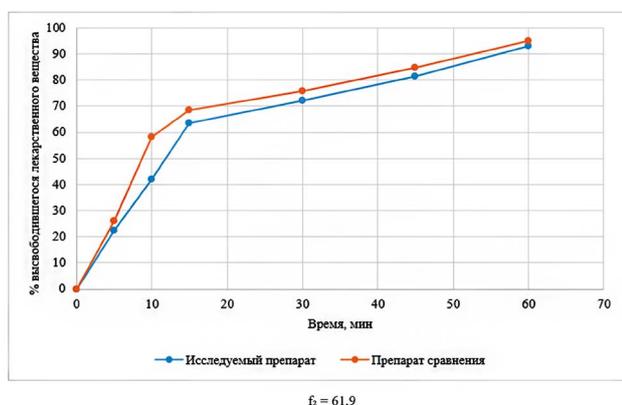
Если по результатам исследования за 15 минут в раствор переходит более 85 % активного фармацевтического ингредиента, результаты признаются эквивалентными без дальнейшей математической оценки.

Однако рассчитанный таким образом фактор сходимости не способен сравнить форму профилей растворения, учесть факт неполного высвобождения, что нередко наблюдается в биорелевантных средах (так, пара профилей с высвобождением АФИ к последней точке на уровне 1 % и 9 % соответственно, будут признаны эквивалентными по фактору сходимости) временную корреляцию, а также не восприимчив к значениям-«выбросам» (границы приемлемости сходства более 10 %), что приводит к ложноположительным результатам (рисунки 1–2). Особое внимание



Фактор сходности в обоих случаях идентичен ( $f_2 = 66,2$ )

**Рисунок 1.** Влияние формы профилей на фактор сходности  
**Figure 1.** Effect of the shape of the profiles on the similarity factor



**Рисунок 2.** Влияние значений «выбросов» на фактор сходности (в точке 10 минут разница значения высвободившегося ЛВ (%) исследуемого препарата и препарата сравнения составляет 16,5 %)

**Figure 2.** Effect «outlier» on the similarity factor (at the point of 10 minutes, the difference in the value of the released drug (%) of the study drug and the comparison drug is 16.5 %)

стоит уделить растворению препаратов с большой вариабельностью, которая не устраняется ни увеличением выборки, ни изменением схемы отбора проб. Применение  $f_2$  для оценки эквивалентности профилей вышеперечисленных случаев не приемлемо.

В случае, если для обработки результатов СТРК невозможно применить расчет фактора сходности  $f_2$  в виду невыполнения приведенных выше критериев, профили растворения можно сравнивать, используя модельно-зависимые и модельно-независимые методы, которые будут статистически корректны, а их использование достаточно обосновано. Пределы приемлемости критерия эквивалентности профилей должны быть определены, обоснованы и не должны превышать 10 %. Кроме того, вариабельность растворения (RSD) между данными исследуемого и референтного лекарственного препарата также должна быть сопоставимой, однако более низкая вариабельность для исследуемого лекарственного препарата является приемлемой [1]. Действующие нормативные документы [1–4] относят к таким методам: фактор

различия  $f_1$ , функция распределения Вейбулла, сравнение степеней высвобождения в разных временных точках (например, по t-критерию Стьюдента).

## ПУТИ РЕШЕНИЯ

### Применение формулы Вейбулла

Общее эмпирическое уравнение, адаптированное к процессу растворения. Формула Вейбулла выражает количество высвободившегося активного фармацевтического ингредиента ( $m$ ) в раствор за время ( $t$ ):

$$m = 1 - e^{\left[ \frac{-(t-T_i)^b}{a} \right]}$$

где  $a$  – коэффициент масштаба;  $T$  – время задержки до начала процесса растворения (чаще всего 0);  $b$  – параметр, определяющий форму распределения ( $b = 1$  – экспонента,  $b < 1$  – параболическая кривая с более высоким начальным наклоном, стремящаяся к экспоненциальной кривой,  $b > 1$  – сигмовидная, S-образная кривая с восходящей кривизной) [5].

Данное выражение можно преобразовать следующим образом:

$$\log[-\ln(1-m)] = b \cdot \log(t - T_i) - \log a.$$

Из этого уравнения можно получить линейное соотношение для логарифмического графика зависимости  $-\ln(1-m)$  от времени  $t$ . Параметр формы распределения ( $b$ ) можно получить из наклона линии. Параметр масштаба ( $a$ ) оценивается по значению ординаты ( $1/a$ ) в момент времени  $t = 1$ . Параметр  $a$  можно заменить на более информативное понятие «время растворения»  $T_d$ , которое определяется как  $a = (Td)^b$  и графически означает как время значение, соответствующее ординате  $-\ln(1-m) = 1$ , что эквивалентно  $m = 0,632$ . Следовательно,  $T_d$  представляет собой временной интервал, необходимый для растворения или высвобождения 63,2 % АФИ из лекарственной формы. Для лекарственных препаратов, следуя этой модели, логарифм количества раство-

ренного АФИ в зависимости от логарифма временно-го графика носит линейный характер [5].

Однако модель Вейбулла соответствует эмпирической модели, она имеет некоторые недостатки:

- ✓ Данная модель может носить описательный характер, но адекватность характеристик кинетических свойств лекарственного средства при растворении ставится под сомнение, поскольку в модели нет ни единого параметра, характеризующего скорость растворения лекарственного вещества.
- ✓ Параметры модели определяются «подгоном» под экспериментальные данные.
- ✓ Модель имеет ограниченное применение для создания корреляции исследований *in vivo/in vitro*.

### Современные методы

В литературных данных широко обсуждается многомерный анализ (multivariate analysis). Его можно использовать для сравнения сходства растворения с предположением, что данные имеют нормальное распределение. Наиболее распространенными методами проверки схожести профилей растворения лекарственных препаратов, у которых наблюдается высокая вариабельность, являются: тест, основанный на расстоянии Махаланобиса (Mahalanobis Distance Test) и метод bootstrap для  $f_2$ . Рассмотрим методы более подробно.

#### $T^2$ -критерий эквивалентности

В пакете «T2EQ», который разработан для свободного программного обеспечения R, содержатся функции для применения  $T^2$ -теста для определения эквивалентности профилей растворения.  $T^2$ -критерий эквивалентности – это многомерный критерий эквивалентности двух выборок, данные которых распределены нормально. Мерой расстояния теста является расстояние Махаланобиса (MD). По мнению разработчиков, данный критерий является точным и равномерно наиболее мощным инвариантом. Согласно Wellek [6] функция T2EQ может применяться для оценки эквивалентности профилей СТКР ЛС. В случае высокой вариабельности лекарственного препарата расчет выполняется с помощью теста по Hoffelder [7] (функция «T2EQ.dissolution.profiles.hoffelder ()»).

Существует документ ЕМА [8], в котором содержится подробное разъяснение пригодности применения расстояния Махаланобиса в качестве инструмента для оценки эквивалентности профилей растворения лекарственных препаратов, а также подчеркнута важность доверительных интервалов для количественной оценки неопределенности вокруг выбранного показателя [фактор сходимости ( $f_2$ ) или расстояние Махаланобиса].

Расстояние Махаланобиса (MD) является мерой различия между двумя случайными векторами X и Y одинаковой длины, которая учитывает корреляцию

в наборе данных. MD – это многомерная обобщенная идея выражения расстояния между двумя точками с использованием стандартного отклонения в качестве единицы измерения. Этот способ стандартизации означает, что MD зависит от оценки дисперсии и ковариации. В массиве данных процесса растворения ковариаты соответствуют значениям степени высвобождения (в процентах) АФИ из лекарственного препарата в различных временных точках. При некоторых допущениях MD становится меньше, что указывает на схожесть профилей растворения с увеличением вариабельности исследуемых данных. Такое свойство делает использование MD нежелательным при оценке сходимости профилей растворения, особенно учитывая, что пределы приемлемости критерия сопоставимости не должны превышать 10 % в любой момент времени; в зависимости от наблюдаемой вариабельности вполне возможно получить наблюдаемое различие более 10 % в какой-то момент времени, однако критерии, основанные на MD, могут признать различия несущественными. Исходя из этих соображений, подход, базируемый на расстоянии Махаланобиса, не может быть поддержан в качестве предпочтительного методологического подхода для принятия решения о сходимости профилей растворения, даже в тех ситуациях, когда  $f_2$  не применим, как это указано в руководстве ЕМА [3].

Однако любой подход, основанный на доверительных интервалах для фактора сходимости  $f_2$ , будет сочтен целесообразным вне зависимости от того, соответствует он или нет критериям достоверности, изложенным в руководстве ЕМА [3]. Если границы доверительного интервала для  $f_2$  будут не менее 50, то кривые растворения будут считаться эквивалентными [8].

Хотя, независимо от того, выполняются или нет условия для адекватного применения  $f_2$  в эксперименте по растворению, свойства распределения выборки  $f_2$  не позволяют получить точные доверительные интервалы для адекватной количественной оценки неопределенности  $f_2$ . Чтобы решить эту проблему, можно использовать методологию bootstrap для получения доверительных интервалов для  $f_2$  на основе квантилей распределений повторной выборки, и этот подход можно считать предпочтительным методом по сравнению с  $f_2$  и MD [8].

#### Методология bootstrap для $f_2$

Bootstrap-метод используется для учета случайного характера профилей растворения. Суть метода заключается в том, что из имеющегося массива данных формируется новая выборка большего размера для изучения статистических характеристик. При формировании текущего элемента «большой» выборки используется процедура извлечения из базовой выборки с возвращением. Генерация случайного номе-

ра элемента базовой выборки осуществляется с помощью метода Монте-Карло. Значение этого элемента присваивают текущему элементу «большой» выборки, тем самым реализуется ресэмплинг выборки. На основе полученной выборки численно строится приближенная функция распределения, определяют доверительные интервалы и другие статистические характеристики. Такой метод позволяет просто и быстро оценивать статистические характеристики для сложных моделей, не опираясь на априорные предположения о характере распределения [9].

Преимущества метода:

- полученная модель не привязана к какому-либо механизму высвобождения и связанной с ним физической модели;
  - дает понятный и просто интерпретируемый ответ о сходимости профилей растворения;
  - для получения модели требуется исключительно набор экспериментальных данных, которые можно получить в стандартных исследованиях по высвобождению лекарственных препаратов [9];
  - имеется доступное программное обеспечение для выполнения симуляции (DDSolver).
- Недостатки метода:
- модель носит эмпирический характер;
  - отсутствие связи с физическими процессами не позволяет использовать ее для углубленного изучения механизмов высвобождения АФИ из современных сложных многокомпонентных таблетированных форм [9];
  - нет четкого представления о возможности применения к тесту растворения для лекарственных препаратов с неполным высвобождением, в частности в биорелевантных средах.

### Позиция Хоффелдера

В своей работе [10] Хоффелдер проводит сравнение применения фактора сходимости  $f_2$ , метода bootstrap для  $f_2$ , метода EDNE (Euclidean Distance of the Non standardized Expected values – евклидово расстояние для нестандартизованных ожидаемых значений) [11], а также  $T^2$ -теста для определения эквивалентности высоко вариабельных лекарственных препаратов. По его мнению, применение  $T^2$ -теста позволяет дать надежную оценку эквивалентности и имеет достаточно надежную научную базу, поскольку тест является более точным статистическим методом и прост в применении, так как не требует никаких числовых итераций. Реализация данного теста доступна в R и SAS.

Однако на практике возникают случаи, когда фактор сходимости принимает значение ниже 50 (рисунок 3), но при этом  $T^2$ -тест делает выводы об эквивалентности профилей растворения (при условии выполнения критериев применимости  $f_2$ ) (рисунок 4).

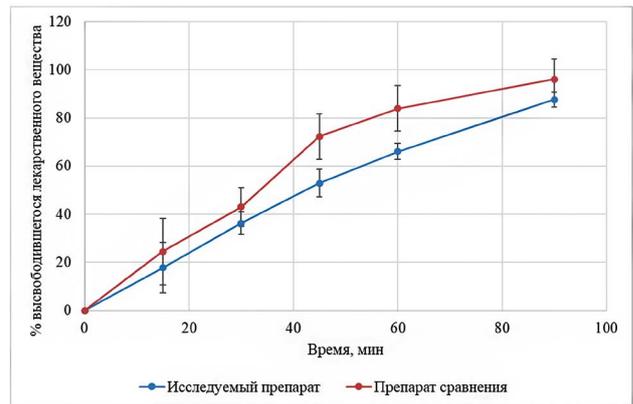


Рисунок 3. Профили растворения лопинавира, pH 1,2 ( $f_2 = 44$ )

Figure 3. Lopinavir dissolution profiles, pH 1,2 ( $f_2 = 44$ )

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тема количественной статистической оценки эквивалентности профилей растворения требует дальнейшего обсуждения, поскольку по ряду объективных признаков фактор сходимости морально устарел и в ряде случаев не может быть адекватно применен. Использование современных статистических инструментов в данный момент не имеет нормативного подтверждения регулирующих органов. В существующих научных публикациях приведены некоторые статистические методы, которые сравнивались по своей конструкции и эффективности. Необходимо разработать четкий план (decision tree) процедуры проведения выбора статистического метода оценки эквивалентности профилей растворения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016, No. 85 «On approval of the Rules for conducting studies of bioequivalence of drugs within the framework of the Eurasian Economic Union». Available at: [https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria\\_30062015\\_att.pdf](https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria_30062015_att.pdf) (accessed 04.04.2019) (in Russ.).
2. Guidelines for the examination of medicines. T. I. – M.: Grif and K. 2013: 328, chapter 7 (in Russ.).
3. Guidance on the Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2010.
4. FDA U. S. Guidance for industry: bioanalytical method validation. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CV). 2001.
5. Costa P., Lobo J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2001; 13(2): 123–133.
6. Wellek S. Testing statistical hypotheses of equivalence and noninferiority. *CRC Press*. 2010.
7. Hoffelder T. Highly variable dissolution profiles: comparison of  $T^2$ -test for equivalence and  $f_2$ -based methods. *Pharmind*. 2016; 78(4): 587–592.
8. Question and answer on the adequacy of the Mahalanobis distance to assess the comparability of drug dissolution profiles.

```
R version 3.5.1 (2018-07-02) -- "Feather Spray"
Copyright (C) 2018 The R Foundation for Statistical Computing
Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit)

R -- это свободное ПО, и оно поставляется безо всяких гарантий.
Вы вольны распространять его при соблюдении некоторых условий.
Введите 'license()' для получения более подробной информации.

R -- это проект, в котором сотрудничает множество разработчиков.
Введите 'contributors()' для получения дополнительной информации и
'citation()' для ознакомления с правилами упоминания R и его пакетов
в публикациях.

Введите 'demo()' для запуска демонстрационных программ, 'help()' -- для
получения справки, 'help.start()' -- для доступа к справке через браузер.
Введите 'q()', чтобы выйти из R.

[Загружено ранее сохраненное рабочее пространство]

> local({pkg <- select.list(sort(.packages(all.available = TRUE)),graphics=TRUE)
+ if(nchar(pkg)) library(pkg, character.only=TRUE)})

*****
***** The T2-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):     5
REF Mean:                           22.96417 42.96917 72.32 83.95917 96.03917
TEST Mean:                           17.75583 36.3075 52.88083 66.085 87.66083
Empirical REF covariance matrix:     7.27 1.4 -5.24 5.73 4.26 1.4 12.19 7.28 18.23 4.22 -5
.24 7.28 46.86 29.22 -16.53 5.73 18.23 29.22 62.96 17.06 4.26 4.22 -16.53 17.06 65.11
Empirical TEST covariance matrix:    3.48 0.37 1.88 0.36 -0.84 0.37 2.95 4.29 1.69 2.33 1.
88 4.29 9.39 4.88 4.1 0.36 1.69 4.88 4.79 2.54 -0.84 2.33 4.1 2.54 7.02
Pooled empirical covariance matrix:  5.38 0.88 -1.68 3.04 1.71 0.88 7.57 5.78 9.96 3.27 -1
.68 5.78 28.13 17.05 -6.22 3.04 9.96 17.05 33.88 9.8 1.71 3.27 -6.22 9.8 36.07
Estimated Mahalanobis distance:      25.2589
Equivalence margin:                  39.67459
Hotelling's T2:                    151.5534
Noncentrality parameter:              238.0476
Significance level:                   0.05
Teststatistic:                       24.79965
Quantile of noncent. F-distribution:  28.77001
Decision in favor (1) or against (0) equivalence/similarity of dissolution profiles: 1

Test result:

      p-value of the T2-test for equivalence: p = 0.01702934

      Equivalence comparison successful

*****
```

Рисунок 4. Протокол пакета «T2EQ» для теста эквивалентности лопинавира

Figure 4. «T2EQ» package protocol for Equivalence Test for Lopinavir

- Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-answer-adequacy-mahalanobis-distance-assess-comparability-drug-dissolution-profiles\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-answer-adequacy-mahalanobis-distance-assess-comparability-drug-dissolution-profiles_en.pdf).
- Chorny A., Savyak R., Kondratov S. Development of a bootstrap-model for determining the release of medicinal preparations in the human organism. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*. 2017; 3(6): 43–49 (in Ukraine).
- Hoffelder T. Comparison of Dissolution Profiles: A Statistician's Perspective. *Therapeutic innovation & regulatory science*. 2018; 52(4): 423–429.
- Hoffelder T., Gössl R., Wellek S. Multivariate equivalence tests for use in pharmaceutical development. *Journal of biopharmaceutical statistics*. 2015; 25(3): 417–437.
- Diaz D. A. et al. Dissolution similarity requirements: how similar or dissimilar are the global regulatory expectations? *The AAPS journal*. 2016; 18(1): 15–22.
- Zheng Y. et al. Rational Statistical Analysis Practice in Dissolution Profile Comparison for Product Quality Assessment of Similarity through Real Case Studies. *AAPS poster session*. San Diego, CA. 2017.