

**メカニカルキャリブレーション(機械的校正)および性能確認試験(PVT)
Apparatus 1 および Apparatus 2
のための溶出試験ツールキット手順
バージョン 2.0**

2010 年 3 月 22 日

スコープ:

溶出試験ツールキットは、USP バスケットおよびパドル溶出試験装置および試験アセンブリのためのメカニカルキャリブレーションおよび性能確認試験の最適実施法について説明するものである。この最適実施方法は、USP 研究施設(9, 13, 14, 15)が集積した経験をもとに、USP Expert Committee on Biopharmaceutics (生物医薬品に関する USP 専門家委員会)からの助言を受けて作成された。溶出試験ツールキットは厳格な遵守を求める標準規格ではなく、溶出試験を実施する各研究施設が有効な溶出試験結果を得られるよう情報を提供することを目的としている。

対象者:

溶出試験の実施経験を有する科学者、化学者、技術担当者、研究施設管理者で、性能確認試験を実施および評価する方。

本溶出試験ツールキット第 2 バージョンは、溶出試験アセンブリが適切に適格性評価されたものあることが確実となる評価手順について詳細な情報を継続的に提供するものである。そのような目的にかなう新しい情報が出てくると、溶出試験ツールキットは(今後も)改訂される。

据付時適格性評価試験(IQ)、運転時適格性評価試験(OQ、性能確認試験(PQ)を含む分析装置適格性評価試験(AIQ)は広く受け入れられている。溶出試験アセンブリに関しては、本ガイドにあるメカニカルキャリブレーションの方法が OQ および IQ の一部を満足するだろう。PQ はおそらく性能確認試験(PVT)により、USP からオフィシャルに提供されている USP Prednisone Reference Standard Tablet (USP プレドニゾンリファレンススタンダード錠)の助けをかりて、満足するだろう。

目次

- I. メカニカルキャリブレーション
 - 1. 環境
 - 2. アセンブリ
 - a. 構成品の適合性
 - b. アラインメント
 - c. モーターとトランスミッション
 - d. 温度コントロール
- II. 性能確認試験
 - 1. リファレンス物質
 - 2. 溶出試験液
 - 3. 溶出試験手順
 - 4. 分析手順
 - 5. 研究設計
 - 6. 判定基準
- III. 定期的実行
- IV. 用語
- V. 参考資料
- VI. 追補



メカニカルキャリブレーション

環境——

溶出試験器は実験台上に設置する。水平で頑丈で、振動を抑える高い慣性質量をもつ実験台が適切である。大容量の液体用容器を設置するなどの外乱が一時的な振動を起こすとしても、実験台面の水平性に影響を及ぼすようであってはならない。

実験台の水平性—— 実験台の傾きを測定するには、デジタル水準器またはアルコール水準器を使用し、直交する2方向で測定する。

実験台表面の傾きは 1° を超えてはならない。溶出試験アセンブリに対する実験台面の傾斜の影響は装置を水平にすることで補うことができる(以下の構成部品の適合性、ベッセルサポートベースを参照)。

アセンブリ——

ベッセルおよび各攪拌機(シャフト、バスケット、パドル、パドルブレード)は、すべて1つ1つを識別し、文書化し、すべての溶出試験実行に際し常に同じ試験アセンブリの同じポジションに保持すること。この識別や記録を容易にするため、溶出試験アセンブリのベッセルサポートプレートの装置ポジションは体系的に識別(管理)しておくこと。

構成部品の適合性

バスケット(Apparatus 1) —— バスケットのサイズは<711> Dissolution の図 1 に適合していなければならない。マイクロメータやノギスを使用して要求されているサイズを測定する。バスケットメッシュシリンダは、底部の水平面およびトップリングに対し正しい角度であること。機械工用 T 定規または隙間ゲージまたはゲージブロックとノギスを使用して偏差(高さ 37mm に対し 0.5mm の偏差で約 1°)を測定する。メッシュには肉眼でわかるような大きな不良がないこと。

パドル(Apparatus 2) —— パドルのサイズは<711>の図 2 に適合していなければならない。マイクロメータやノギスを使用する。パドルブレード(刃)およびシャフトの表面は、傷などの目に見える不良がないこと、また表面加工されている場合は、加工表面に目に見える傷やその他の損傷がないこと。

ベッセル —— ベッセルは<711> Dissolution のサイズに関する要求事項に適合していなければならない。ノギスやデプスゲージを使用する。ベッセルの内面は清浄で、目に見える腐食や傷がないこと。

ベッセルサポートプレート(ベースプレート) —— アルコール水準器が使用できる。ベースプレートの傾きが直行する2方向のそれぞれにおいて 0.5° を超えてはならない。

図 1 は、読み取り値が 0.0° 近い状態を示している。ベースプレートの多くは必要に応じて水平性を調整できるような設計になっている。一般には、サポートおよびフレームアセンブリの脚にあるネジを回転させて調整する。

大量の水を満した水槽による試験アセンブリ構造体への荷重を考慮すること。したがってベッセルサ

ポートベースの水平性は水槽を満たした状態で確認すること。ベッセルサポートプレートの状態は、目視により、一様で均一でひずみがなく、正常な形状であることを評価確認する。ベッセルサポートプレートは液を満たしたベッセルを設置した状態で変形しないこと。



図 1. 試験装置のベースプレートで電子水準器の読み取り値が 0.0° となっている。

アラインメント

シャフト垂直性 —— デジタル分度器を使用して攪拌機の垂直性を確認する。攪拌機の垂直性を直交する2点(図2参照)で計測する。垂直面上での読み取り値の理想値は 90.0° である。この測定では 90.0° に対し偏差が 0.5° を超えてはならない。

ベッセル垂直性 —— デジタル分度器を使用して溶出試験器のベッセルの垂直性を確認する。ベッセル軸の周囲で 90° の位置関係にある 2 点で各ベッセルの垂直性を計測する。ベッセルの内表面で測定する。垂直面において得られる理想読み取り値は 90.0° である。この測定では 90.0° に対し偏差が 0.5° を超えてはならない。

センタリング —— 各ポジションにあるベッセル内の攪拌機シャフトの中心性を測定する。センタリングは、試験中と同じ設定でベッセル内に取り付けられた攪拌機について評価する。センタリングの測定は、ベッセルフランジ(縁)の下 2cm 以内の筒状部分について行う。センタリングゲージを使用して攪拌機とベッセルのアラインメントを評価する。読み取り値の最大値と最小値の差が 360° の回転に対し 2.0mm を超えてはならない。

代替法として、インサイドコンパスを使用して内壁の距離を測定する方法およびノギスやマイクロメータで距離を測定する方法がある(図 3 参照)。この代替法を使用する際には、ベッセルフランジ(縁)から 2.0cm 以内においてベッセルの壁面を均等に4等分した各位置でシャフトから内壁までの距離を測定する(図 3 参照)。読み取り値の最大値と最小値の差が 2.0mm を超えてはならない。

バスケットのふらつき —— ダイアルテストインジケータを使用して、底部バスケット縁にダイアルテストインジケータプローブチップをつけたバスケット攪拌機の1つ1つについてふらつきを測定する。攪拌機を取り付け、ゆっくり 360° 回転させて全体のふらつき測定を実施する。プローブチップの偏差は 1.0mm より小さくなければならない。

パドルのふらつき —— 各攪拌機のふらつきを測定する。ダイアルテストインジケータを使用して、攪拌機を取り付け、ゆっくり 360° 回転させてパドルブレードの上約 1cm のシャフト錠の地点でパドルシャフトのふらつきを計測する(図 4)。プローブチップの総偏位は 1.0mm より小さくなければならない。



図 2. デジタル分度器を用いた攪拌機の垂直性測定

モーターおよびトランスミッション

回転速度 —— タコメータを使用してすべての攪拌機シャフトの回転速度を測定する。回転速度は 50rpm と 100rpm の両方で評価する。計測された速度はすべて設定値の±1rpm 以内であること。

温度コントロール

ベッセルに 500mL の室温の水を入れてシステムの各ポジションに設置する。各ベッセルについて 37°C となるよう温度コントロールを設定し、校正済みの温度計を使用して各ベッセルの水温を測定する。平衡化後、すべてのベッセルで測定された試験液温度は 0.4°C の誤差範囲に収まっていること(すなわち 36.7°C~37.1°C)。

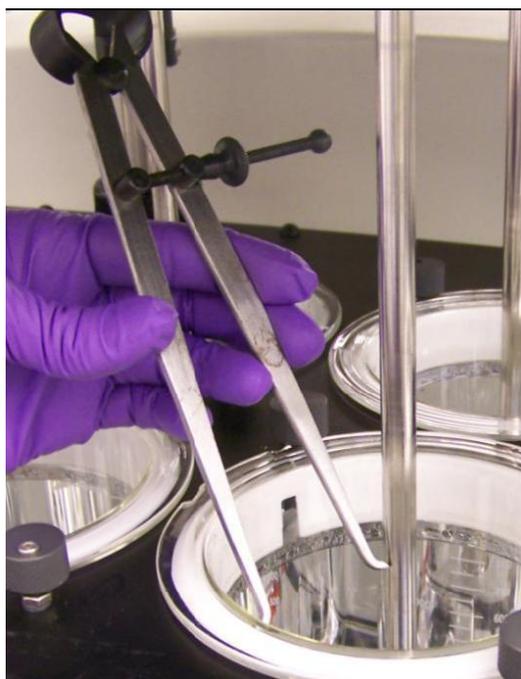


図 3. 代替のセンタリング測定法を採用し、ここではインサイドコンパスを使用してベッセルの内側からシャフトまでの距離を測定している。コンパスの接点間はノギスかマイクロメータで計測する。



図 4. ダイアルテストインジケータ(ランアウトゲージ)。取り付けたパドルシャフトにプローブが接触しているところ(バスケットのふらつき測定は、底部バスケット縁にプローブチップを接触させて同様にを行う)。

性能確認試験

この評価試験は試験器のすべてのポジション／ベッセルについて実行すること。

リファレンス物質——

USP プレドニゾン錠 RS

USP プレドニゾン RS

本 PVT 試験で使用されるリファレンス物質はそれぞれの証明書 (Certificate) に記載された通りに保管すること。

溶出試験液——

Apparatus 1 および 2 の PVT は証明書 (Certificate) に記載された通りの指定試験液を使用する。試験液は脱気する。

USP 脱気手順 —— 適量の試験液を 41°C~45°C の範囲になるよう加温する。0.45 μ m のメンブレンフィルタ (HVLP タイプまたは同等品) で減圧濾過する。さらに 5 分間減圧下で試験液を攪拌し続ける。減圧測定値は 100mbar より低圧であること。

脱気済み試験液は注意して取り扱うこと。溶存ガス濃度は増加しやすい。溶出試験液の混合を増加させたり、試験液と大気の接触面積を大きくすると再平衡化が速まる。試験液の温度平衡化は最短の時間で行うよう計画し、また分析はすみやかに開始する。他の脱気方法も容認されているが、その方法が USP の手順と同等であることを証明する必要がある。これは溶存ガスマーターを使用して確認することができる。USP プレドニゾン錠 RS を使用した試験で、溶存酸素レベルが 6ppm を超えてはならない。

容量の計測値は指定値の $\pm 1\%$ 以内であること。規定試験液容量の計測は (例えば 500mL) は室温で実行する。試験温度は室温より高いので、加温での膨張に対する許容量が加味される。より正確で温度に依存しない試験液量の計測法は重量で行うものである。

試験液を満たしたベッセルを試験器に設置し、試験液の温度を $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}$ に平衡化させる。各ベッセルの試験液温度を計測する。温度が設定点に達した時に試験液は平衡化され、3 分以内に計測された温度の連続する計測読み取り値に変動がないこと (各ベッセルにおいて 0.2°C を超える変動がないこと)。溶出試験液の温度は、各ベッセルについて、平衡化時点および溶出試験の終了時点で確認する。

プレドニゾン錠 RS 用溶出試験液 —— 500mL の脱気済純水。(上記の脱気の項を参照。)

窒素スパージによる脱気は適切ではないので、使用しないこと。

溶出試験手順 —

攪拌機の高さ — ベッセルの内底面と攪拌機の底部の間の距離を設定する。高さゲージを使用してベッセルの底と攪拌機との距離を測定する。各ベッセルポジションについて同様にこの距離を計測する。試験器によっては試験の開始時に攪拌機の高さを設定できるようになっているものもある。測定値はすべて 23.0~27.0mm の範囲に入っていること。

バスケット — 乾燥したバスケット1つ1つに錠剤 1 錠を入れる。バスケットをシャフトに取り付ける。試験はバスケットが試験液中の指定された高さに浸された時点を開始とする。ただちに攪拌を開始する。

パドル — 錠剤を標準化された方法、たとえばベッセル壁に沿って、またはパドルシャフトに沿ってベッセルの中央へ入れる。試験は、錠剤はベッセルの底に静止した時点を開始とする。最も再現性が高いのは、サンプルがパドルシャフトの真下(つまりベッセル軸上)に静止した場合である。すぐに攪拌を開始する。

タイミング — 校正済み計時装置を使用して溶出試験の開始時間を記録する。手順の開始方法は、すべてのポジションのサンプル採取およびろ過が現行の±2%の時間許容範囲(30 分の分析に対し±36 秒)に入るものであること。各ベッセルからのサンプル採取に必要な時間には時差スタートを設けてもよい。これはベッセル間で最小の開始時間間隔を取るもので、可能であればこの方法が推奨される。

観察 — 溶出試験を目視により注意深く観察し、記録する。たとえば、バスケットのふらつき、気泡の生成、崩壊錠剤粒子の状態や動きなど。

サンプリング — サンプル液の採取とろ過で試験インターバルは完結する。試験開始 30 分後、回転を続けたまま、各ベッセルから溶出試験液を約 30mL 採取する。サンプリングは、溶出試験液表面とバスケットの上端またはパドルブレードの上端の中間域で、ベッセル壁から 1cm 以上離れた地点から採取する。

ただちに各サンプルをシリンジフィルタ(0.45µ m PVDF 型または同等品)でろ過する。この時、ろ液の最初の 5mL は棄てる。[注意: 同等のフィルタとは、ろ過していない溶液に対し 1%以内の分析レスポンスでろ過ができること。廃棄容量はフィルタの関数であり、本資料中で推奨しているものとは同一でないことがある。] ろ過した溶出サンプルは UV 分析の前に室温まで冷ます(サンプルと標準液は同じ温度になっていること)。サンプルを超遠心にかけてはならない。ベッセルごとに別の新しいフィルタ、カニューラ、清浄なシリンジを使用すること。

自動サンプリング

これを使用する場合、自動サンプリングメソッドおよびフィルタプローブは、手動によるサンプリングメソッドに対してバリデーション(有効であることの証明)されていなければならない。変数には、試験液に晒されているシステム表面からのキャリアオーバー、オンラインによる分光分析の滞留時間、ろ過工程が含まれる。



分析手順 —

紫外分光光度法 (UV) を使用して、リファレンススタンダード錠剤から溶出したプレドニゾンの濃度を測定する。サンプル液の吸光度を溶出試験液に溶解した対応するリファレンススタンダード物質の吸光度と比較する。スタンダードは、ワーキングスタンダード (作業スタンダード) とコントロールスタンダードの 2 種類を個別に準備する。これらのスタンダードは使用の 24 時間前以内に調整する。リファレンススタンダード溶液の調整手順例は以下の通り:

プレドニゾンスタンダード液: USP プレドニゾン RS 約 25mg を 25.0mL メスフラスコに採る。およそ 10mL のアルコールで超音波を用いて溶解する。室温まで冷やした後、アルコールでメスアップする。このストック液 5.0mL を純水で 500.0mL に希釈する。

UV 測定は最大吸収の波長で行う。プレドニゾンの場合 242nm である。溶液の吸光度は光路長 1.0cm の石英セルで測定する。ベールの法則を用い、ワーキングスタンダードとコントロールスタンダードの計算上の吸光率 (1mg/mL あたりの AU) が既知の数値に対しそれぞれ 1% 以内で一致すること。分光光度分析に関する追加情報については <851> Spectrophotometry and Light Scattering を参照。

研究設計と解釈 —

PVT はシングルステージまたは 2-ステージ手順を選択できるよう設計されている。シングルステージ試験が既定の手順として提供されている。オプションとなっている 2-ステージ試験は 2 回の分析結果の解析で構成されており、ポジションが 12 より少ない試験器に適用するものである。採取するサンプル数は、シングルステージ、2-ステージの設定により異なり、以下のとおりである。

シングルステージ試験および 2-ステージ試験のデータセットサイズ

| 試験する試験器のポジション数 | データポイント数 | | |
|----------------|------------|-------------------|-------------------|
| | シングルステージ試験 | 2-ステージ試験の第 1 ステージ | 2-ステージ試験の第 2 ステージ |
| 6 | 12 | 6 | 12 |
| 7 | 14 | 7 | 14 |
| 8 | 16 | 8 | 16 |
| 12 | 12 | --- | --- |

[12 ポジションの試験器についてはシングルステージ試験のみ実行することに注意。]

試験器の各ベッセルの溶出パーセントを計算する。幾何平均と%変動係数 (%CV) を計算する。その方法は以下の通り。

この日本語訳は、日本バリデーション・テクノロジーズ(株)が社内資料として作成したものです。
当社の許可なく、複製及び配布を禁止します。

シングルステージ試験

1. 試験器の各ポジションについて、指定されたサンプリング時点の溶出パーセントを測定する。この溶出%を自然対数スケールに換算し、平均と偏差を算出する。12 ポジションある試験器(12 溶出ベッセル)についてはこれ以上の試験は必要ない。
2. 12 ポジションない試験器の場合、追加の錠剤セットについてステップ 1 を繰り返し実行する。再度、溶出パーセントを自然対数スケールへ換算し、平均と偏差を算出する。
3. ステップ 1 および 2 で得た 2 つの平均および 2 つの偏差の平均をそれぞれ計算する。(12 ポジションある装置の場合はステップ 1 の結果のみを使用する。)
4. ステップ 3 の結果を幾何平均(GM)およびパーセント変動係数(%CV)に変換する。詳細については以下の計算例を参照する。
5. ステップ 4 の結果を**シングルステージの許容範囲**と比較する。GM は限界値を超えてはならない。また%CVは限界値より大きくてはならない。両方が判定基準に適合していれば、この試験器は PVT に合格した。

オプション 2-ステージ試験

PVT の実行には 2-ステージ試験を選択することもできる。2-ステージ試験は、より厳しい%CV を要求する最初のシングルステージで合格すれば試験を中断することができる統計的に有効な手段である。2-ステージ試験の試験法は以下の通り。

1. 試験器の各ポジションについて、指定されたサンプリング時点の溶出パーセントを測定する。この溶出パーセント結果を自然対数スケールへ変換した後、平均と偏差を算出する。
2. ステップ 1 のこの結果を GM および%CV へ変換し、**2-ステージの第 1 ステージ**の許容範囲と比較する。GM は限界値を超えてはならない。%CV は限界値より大きくてはならない。GM および%CV 計算の詳細については、計算例を参照する。
3. ステップ 2 の結果がいずれも許容判定基準を満たしていれば、終了。試験器は PVT に合格した。そうでない場合はステップ 4 へ進む。
4. 追加の錠剤セットでステップ 1 を繰り返し実行する。溶出パーセントの結果を自然対数スケールへ変換した後、このステップで得たデータの平均と偏差を算出する。
5. ステップ 1 および 4 で得た2つの平均と2つの偏差についてその平均を計算する。
6. ステップ 5 の結果を幾何平均(GM)および偏差係数パーセント(%CV)に換算する。GM および%CV の計算については、計算例を参照する。
7. ステップ 6 の結果を**2-ステージの第 2 ステージ許容範囲**と比較する。GM は限界値を超えてはならない。%CVは限界値より大きくてはならない。両方が判定基準に適合していれば、この試験器は PVT に合格した。

計算例 (Microsoft Excel®ワークシート関数による表記)

Run 1: x_1, x_2, \dots, x_n : 自然対数で: $\text{Ln } x_1, \text{Ln } x_2, \dots, \text{Ln } x_n$

Run 2: $x_{n+1}, x_{n+2}, \dots, x_{2n}$: 自然対数で: $\text{Ln } x_{n+1}, \text{Ln } x_{n+2}, \dots, \text{Ln } x_{2n}$

$n=6, 7, 8$ の 2-ステージ試験の第 1 ステージ、および $n=12$ のシングルステージ試験:

$\text{GM1} = \exp(\text{average}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n))$

$\%CV1 = 100 * \text{sqrt}(\exp(\text{var}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n)) - 1)$

シングルステージ試験または $n=6, 7, 8$ の 2-ステージ試験の第 2 ステージ、

$\text{GM} = \exp(\text{average}(\text{average}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n), \text{average}(\text{Ln } x_{n+1}:\text{Ln } x_{2n}))) = \exp(\text{average}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_{2n}))$

$\%CV = 100 * \text{sqrt}(\exp(\text{average}(\text{var}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n), \text{var}(\text{Ln } x_{n+1}:\text{Ln } x_{2n}))) - 1)$

exp: 指数 (e^*) var: 分散 sqrt: 平方根 *: 積

100: パーセンテージへの変換ファクタ

判定基準

溶出試験手順で得たデータの幾何平均および%CV を該当する許容範囲と比較する。許容範囲は使用した RS 錠剤の証明書 (Certificate) に記されている。

[すべての数値は、それぞれのリファレンススタンダード錠 (プレドニゾン錠 RS 10mg) のラベル表記内容をもとに計算すること。]

計算に使用できるウェブツールが USP のウェブサイト (www.USP.org) で利用可能である。

定期的実行/頻度

USP ではメカニカルキャリブレーションおよび性能確認試験 (PVT) 手順について以下の定期的実行を推奨している。

- メカニカルキャリブレーション: 6 か月ごと
- 性能確認試験 (PVT): 6 か月ごと。試験器において特殊な装置を使用する場合は、その特殊装置の PVT が要求される。Apparatus 1 および 2 の両方を試験器で使用する場合は、両方の評価試験が求められる。
- メカニカルキャリブレーションおよび PVT は据付時、移設時、試験器の修理時に実行すること。

この日本語訳は、日本バリデーション・テクノロジーズ(株)が社内資料として作成したものです。
当社の許可なく、複製及び配布を禁止します。

用語

Apparatus: 製剤のインビトロ性能試験用の基本構成単位。装置は製剤用コンテナ(ベッセル)、溶出試験液、溶出試験液の運動促進器具(攪拌機)、温度コントロール、ベッセルと攪拌機を固定位置に保持するサポートから構成される。一般には溶出試験器に 6~8 機の apparatus で 1 台となっている。

攪拌機: パドル、回転バスケットとシャフト、その他試験中の製剤に関し試験液の運動を促進する器具。

ポジション: apparatus が設置されている溶出試験器内の位置。

アセンブリ: 温度コントロール、攪拌機の統合コントロール作動を行う複数の apparatus を組み合わせたもの。また各 apparatus を同時又は個別スタートすることができる。

ベッセルサポートプレート(ベースプレート): 試験器の構造上の構成品で、試験中にベッセルを支持固定するもの。試験器によっては、ドライブユニットプレートを使用してベッセルの位置決めをする設計のものもある。

ドライブユニットプレート: 攪拌機用ドライブメカニズムのサポート構造体。ドライブユニットの駆動部はカバーでコンタミから保護されている。このカバーは作業者の危険保護にもなっている。取り外し可能なドライブユニットカバーは、ドライブユニットプレートの水平性を測定するための面ではない。

溶出試験システム: サンプリングおよびフィルタに接続されて試験器。ただし、UV/VIS 分光光度計や HPLC クロマトグラフなどの機器は入らない。

ラン(分析): 溶出サンプル液の調整手順の一般的用語。<711> Dissolution の Interpretation(解釈)にあるとおり、試験サンプルセットの最小単位は、製剤 6 個で構成される。ランでは複数のサンプリング回数となる場合があるが、最終の指定時点におけるサンプル液(濾過を含め)の採取で終了となる。

参考資料

1. PhRMA Subcommittee on Dissolution Calibration. Dissolution Calibration: Recommendations for Reduced Chemical Testing and Enhanced Mechanical Calibration. Pharm. Forum 2000, 26 (4), 1149.1166
2. Glasgow, M., Dressman, S., Brown, W., Foster, T., Schuber, S., Manning, R., Williams, R.L., and Hauck, W.W. —The USP Performance Verification Test, Part II: Collaborative Study of USP's Lot P Prednisone Tablets.. Pharm. Res. 2007.
3. International Conference on Harmonization. Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. 2005. Available at: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>. Accessed December 22, 2006.
4. American Society of Mechanical Engineers (ANSI/ASME) Y14.5M-1994: Dimensioning and Tolerancing Standard. Washington, DC. 1994.
5. United States Pharmacopeial Convention. USP 32.NF 27, General Chapter Dissolution <711>. United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. 2008.
6. Scott, P. —Geometric Irregularities Common to the Dissolution Vessel.. Dissolution Technologies. 12 (1), 18.21 2005.
7. Tanaka, M., Fujiwara, H., and Fujiwara, M. —Effect of the Irregular Inner Shape of a Glass Vessel on Prednisone Dissolution Results.. Dissolution Technologies. 12 (4), 15.19, 2005.
8. Deng, G., Ashley, A.J., Brown, W.E., Eaton, J.W., Hauck, W., Kikwai-Mutua, L.C., Liddell, M.R., Manning, R.G., Munoz, J.M., Nithyanandan, P., Glasgow, M., Stippler, E., Wahab, S.Z., and Williams, R.L. —The USP Performance Verification Test, Part III: USP Lot P Prednisone Tablets.— Quality Attributes and Experimental Variables Contributing to Dissolution Variance.. Pharm. Res. 2007.
9. Eaton, J., Deng, G., Hauck, W.W., Brown, W. Manning, R.G., and Wahab, S. —Perturbation Study of Mechanical Calibration Variables Using USP Prednisone Reference Standard Tablets.A Design of Experiment Approach.. Dissolution Technologies 14(1), 20-26, 2007.
10. McCarthy, L.G., Kosiol, C., Healy, A.M., Bradley, G., Sexton, J.C., and Corrigan, O.I. —Simulating the Hydrodynamic Conditions in the United States Pharmacopeia Paddle Dissolution Apparatus.. AAPS PharmSciTech. 4 (2), Article 22, 2003.
11. Baxter, J.L., Kukura, J., and Muzzio, F.J. —Shear-Induced Variability in the United States Pharmacopeia Apparatus 2: Modifications to the Existing System.. The AAPS Journal. 7 (4), Article 83, 2006.
12. Cox, D.C., Wells, C.E., Furman, W.B., Savage, T.S., and King, A.C. —Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test II: Effects of Deviations in Vessel Curvature from That of a Sphere.. Journal of Pharmaceutical Sciences. 71 (4), 395.399, 1982.

13. Nithyanandan, P., Deng, G., Brown, W., Manning, R., Wahab, S. .Evaluation of the Sensitivity of USP Prednisone Tablets to Dissolved Gas in the Dissolution Medium Using Apparatus 2. *Dissolution Technologies* 13(3), 15-18, 2006.
14. Liddell, M., Deng, G., Hauck, W., Brown, W., Wahab, S., Manning, R. —Evaluation of Glass Dissolution Vessel Dimensions and Irregularities.. *Dissolution Technologies* 14(1), 28-33, 2007.
15. Liddell, M, Deng, G., Hauck, W. —Dissolution Testing Variability: Effect of Using Vessels from Different Commercial Sources.. *American Pharmaceutical Review*, 2007
16. Hauck WW, Manning RG, Cecil TL, Brown WE, Williams RL. Proposed change to acceptance criteria for dissolution performance verification testing. *Pharm Forum*. 2007;33(3):574.579.
17. Hauck WW, Cecil TL, Brown WE, Abernethy DR, Koch WF, Williams RL. USP responses to comments on Stimuli article, —Proposed change to acceptance criteria for dissolution performance verification testing.. *Pharm Forum*. 2008;34(2):474.476.
18. Hauck WW, DeStefano AJ, Stippler ES, Brown WE, Abernethy DR, Koch WF, Williams RL. Description of the Upcoming Change in Data Analysis for USP Dissolution Performance Verification Tests. *Pharm Forum*. 2008;34(6):1630.1635.
19. Hauck WW, Abernethy DR, Williams RL. Metrologic approaches to setting acceptance criteria: Unacceptable and unusual characteristics. *J. Pharm Biomedical Analysis* 2008;48:1042.1045
20. Guidance for Industry, The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 —Current Good Manufacturing Practice (CGMP)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM198649.pdf>

追補

メカニカルキャリブレーションおよび PVT で使用する器材

アルコール水準器 —— 物体の傾きを測定したり、機械の水準測定に使用する。正確なアルコール水準器では、基準線に対し、液の入った管の中のエアの位置を観察して水平や垂直を示す。デジタル分度器は測定した傾斜度を電子的に表示する。

タコメータ —— 回転速度を 1 分間あたりの回転数として計測する。タコメータには、機械的なもの(回転が装置に伝わり、直接計測する)と電子的なもの(光反射の周波数または誘導電磁周波数を装置で計測する)がある。タコメータではある間隔の平均回転速度を得ることができる。

ノギス —— 2 つの対向する点または面の距離を測定する。ノギスによる測定の真度および精度を確認するにはゲージブロックを使用する。ゲージブロックとは距離の大きさを示す物体で、計測器の校正用のリファレンス距離として使用されるものである。

コンパス(図 4 のインサイドコンパス) —— ある届かない地点からノギスで距離を計りたい位置までの間に渡して使用する。コンパスの先端には内向きと外向きのものがあり、内距離と外距離に渡すことができる。コンパスの先端を計測する地点に接するように調整し、固定した後取り出して、この先端間の距離を計測する。

センタリングゲージ —— ベッセル内における攪拌機シャフトの中心線に対する配置を測定する。シャフトの中心性は、特殊設計のダイヤルテストインジケータを攪拌機シャフトに取り付けて推量することができる。このようにしてシャフトからベッセルまでの距離を計測する。このゲージで得られた距離の正確度はノギスで確認できる。あるいはコンパスやノギスも使用できる。コンパスを使用して距離を取り、ノギスでこれを計測する。特殊設計のノギスもある。これは溶出ベッセルの内壁の 2 点に渡して計測できるものである。

ダイヤルテストインジケータ(ランアウトゲージ) —— 回転面の偏心度を測定する。インジケータの読み取り値の真度および精度はノギス、隙間ゲージ、ゲージブロックなどで確認することができる。

高さゲージ —— 取り付ける攪拌機の底部とベッセル底部の間の距離を計測する。攪拌機高さゲージは、ゲージブロックまたはノギスのかわりとしても使用できる設計となっている。対向面間の距離が 25mm に固定されたゲージブロックを距離を測定したいスペースに差し込み、触って確認する(go / no-go)。ノギス型高さゲージも同じ方法で使用するが、ノギスとして使用でき、実際の距離を測定することができる。

温度計 —— PVT のため、水槽やベッセル内の試験液の温度を計測する(<21>Thermometers を参照)。

隙間ゲージ —— 一般的にはスチール製の短いもので、いくつかの厚みのものがあり、基準厚さを示すものである。隙間ゲージを基準厚さとして使用してノギスやダイヤルテストインジケータによる計測値の再現性や繰り返し精度を確認することができる。

ゲージブロック —— 一般には、隙間ゲージより厚みのあるもの。より大きな基準厚さが必要な場合に使用される。

