

## パドル装置の溶出試験および適格性評価における USP 性能検証試験の重要な役割

Will Brown\*, Satish Perivilli, Doug Podolsky, Erika S. Stippler, and Steven Walfish

USP, Rockville, MD, USA

### 概要

USP General Chapter <711> Dissolution で説明されているように、米国薬局方 (USP) パドル装置 (USP apparatus 2) の性能適格性評価には、装置における機械的に測定可能なパラメータ制御と同様に、標準物質の溶出挙動の実証が必要である。<711>の不可欠な部分である USP 性能検証試験 (PVT) は、標準手順と標準物質を使用して、装置の適合性を実証し、溶出結果の研究所間の変動に対処する上で重要な役割を果たす。USP は、Prednisone を含む特別に処方された錠剤を、過度の変動がなく高感度であることが示されている標準物質の役割として使用した。本著では、PVT を使用することで、変動性を理解および制御することにより、溶出結果の精度を確保する方法について説明する。本著では、以下の概要を説明する：

溶出試験、試験の力学および関連する流体力学、PVT 標準物質、PVT および機械的適格性評価

### キーワード：

USP apparatus 2、パドル装置、溶出、性能検証試験、標準物質、流体力学

### 序論

本著では、正式に「USP apparatus 2」と題されたパドル装置の認定の価値に焦点を当てているが、ここで説明する包括的で重要な原則は、他の *in vitro* 試験装置にも適用できる。

USP の現在の考え方は、溶出試験装置の適格性評価には、機械的に測定可能な属性の制御に加えて、標準物質の溶出挙動を使用した性能の実証が必要であるということである。

これは、溶出試験と性能検証試験 (PVT) の両方の経験に基づいており、この論文の次のセクションで説明する。長年にわたり、USP は、パドル装置の標準物質 (RS) の役割で、特別に処方された錠剤 (Prednisone を含む) を使用してきた。RS 錠の数十年にわたる共同研究のデータ分析により、USP は世界中の研究所の溶出結果を観察することができた。

豊富なデータから溶出結果の妥当性を確保するために、剤形外部の要因から生じる変動性を排除することは、依然として困難であると結論付けることができる(1,2)。この論文では、変動の原因を特定し、それらを軽減しようとするすることで、溶出結果の精度を確保する上で PVT が果たす重要な役割を説明する。

溶出試験装置は、剤形からの薬物放出、溶出および物質移動の再現性を促進することが期待される。溶出アセンブリは、一般に別々に調整される 6 つの個々の容器と回転要素の組み合わせのセットで構成される。流体の流れの変化は結果の変動を引き起こす可能性があるため、各容器の流体力学を理解することは、結果の再現性を得るために非常に重要である。装置の性能による溶出結果の変動を制御及び

理解するには、これらの変化の影響を評価するための高感度で理解しやすい手法が必要である。標準的な錠剤の溶出挙動の違いは、錠剤が晒される流体環境の変化または違いを示している可能性がある。

加えて、有効な結果を得るためには、分析装置による測定が正確でなければならない。

これらの測定値の正確さを評価することは、現行の GMP や国際標準化機構 (ISO) の要求に基づいて運営されている分析ラボの義務である。ISO の用語によると、正確さは真度と精度で構成されており、標準物質の測定によって評価することができる。真度は、真の値と考えられる値と比較した測定結果であり、精度は標準偏差で表される(3)。USP 標準物質の場合、溶出試験結果の正確度は、証明書に記載された幾何平均値および変動係数 (CV) の許容範囲を用いて評価される。(4,5)

USP RS 錠は、溶出試験の結果に変動が見られたために必要となり、使用が始まった。当初から、共同研究によって確立された結果の許容範囲が、溶出試験装置やアセンブリの許容性能を決定する基礎となっている。共同研究の参加者から得られたデータの反復性と再現性の評価は、装置やアセンブリの許容性能を推定するために使用された (例: USP Prednisone 錠 RS の溶出試験結果)。許容可能な性能を決定するための当初のアプローチは、主に試験の改良を加えながら、時間の経過とともに継続している。PVT 結果の変動性に対する標準錠剤固有の変動性の影響は常に懸念されるが、共同研究の結果を統計的に分析することで、RS の変動性の評価を全体の変動性から分離することができる(6)。現行の

USP 標準物質は、一貫した性能を持ち、許容できる変動性であることが示された。

PVT にあらゆる物質を使用する際の課題の一つは、感度と変動性のバランスである。PVT 物質のこの 2つの重要な特性は、溶出結果の変動性によって特徴づけられる。装置やアセンブリの条件の変化に対する感度は物質の望ましい特性であり、結果の変動性によって観察される。その他の変動 (試料の調製や調査対象となる試料からの変動など) は感度を混乱させ、PVT に関連する懸念事項となる。USP RS 錠を用いた PVT 結果の調査値は、溶出プロファイルの高感度な部分である溶出率 30%から 70%の間に入り、これは一般的に高い変動性を伴う。USP 製品は、そのような溶出範囲の部分において、市販されている即放性製剤よりもかなり低い変動性を示すことが示されている(7)。

溶出結果の変動を抑制するための適切な手段として、溶出試験装置の寸法および操作上の許容範囲の向上が提唱されている。しかし、装置が実際に許容できる結果を出せることが証明されない限り、このような機械的制御の強化を適用しても、分析装置の認定の一部である性能適格性評価 (PQ) にはならない。

## 考察

溶出試験結果の変動の原因を評価するために適切な手法を選択するには多くの検討事項がある。まず、溶出試験を理解することから始める。これには以下の項目が含まれるが、これらに限定されるものではない: 装置の設定とその操作、溶出に影響を与えるその他の要因、支配流体力学、サンプルに内在する変動性。以下のサブセクションでは、これらの各

項目について詳しく説明する。

### 溶出試験の概要

溶出試験は、製剤から溶液への原薬の放出を時間の関数として示すものである。溶液中の原薬濃度の変化が、製剤からの原薬放出と溶出の指標となる。最も単純な溶出試験では、in vivo で十分な性能を発揮できない可能性のある医薬品を選定する。

in vitro 溶出試験法は、製剤性能の最適化を目的とした開発段階から、承認後の変化や安定性の評価、さらには市販された製品の性能の確認まで、製剤のライフサイクル全体にわたって使用される。承認後の溶出試験は、市販された製品の連続したロットの性能が継続的に許容されることを示す主要な証拠となる。この役割において、溶出試験は製品の性能を特徴づける真の変動性を対象としている。規制当局は溶出試験のプロファイルを薬物動態パラメータと関連付けることを期待している。溶出プロファイルを比較することで、溶出性能が生物学的同等性を示すことができる(8-10)。

簡易溶出試験は製造販売承認におけるコミットメントの一部となる。この簡易溶出試験は、品質管理や保存期間の決定要因として用いられる。即放性製剤の場合の基準は、指定された時間にラベルの表示内容の一定割合(Q 値)が溶出しなかった場合に評価される形式となっている。パドル装置の性能に系統的な乱れがあると溶出が促進される傾向があるため、装置の制御を確立することが重要である。(11, 12). 医薬品メーカーや規制機関は、医薬品の有効性と安全性を証明し保証するために、有

効な溶出結果を頼りにしている。

### 試験の構造と関連する流体力学

USP apparatus 2 (パドル)の流体力学を説明する前に、装置の設定と操作方法について理解しておく必要がある。装置は、半球状の底部を持つ円筒形の容器内で、規定の回転速度(毎分回転数(rpm)で測定される)で規定の時間だけ回転するパドルとシャフトの組み合わせ(すなわちインペラ(羽根車))で構成される。アセンブリは、インペラと容器、そして容器内の流体温度の制御装置で構成されている。溶出試験開始時には、通常、各容器の底部に錠剤を配置し、インペラの回転による流体の動きが錠剤からの原薬の溶出を促進する。以下の論議は、アセンブリ内の全てのインペラが同じ回転数で回転し、各容器内の媒体温度がアセンブリ全体で一定であると仮定している。

原薬の溶出挙動は、1) 容器内の流体の流れの挙動(流体力学);2) 製剤の物理的・化学的特性;3) 溶出媒体の特性;4) 脱気等の試液調製手順に影響される。4つのうち3つが溶出試験で保持されることを考えると、流体力学を理解することがいかに重要か分かるだろう。

流体力学は、装置の設計、設定、操作パラメータ、及び容器内の製剤の位置に影響される。容器とインペラの寸法に加えて、装置の流体力学に影響を与える主要な幾何学的要因として、インペラのセンタリング、揺動、垂直性及びインペラから容器底面までの距離(シャフトの高さ)がある。同一のアセンブリ内において容器間に流体力学的相違がある場合は、インペラに対する容器の相対的な位置の違い、容器表面の凹凸の違い、及び位置固有の外乱

(機器が外部から受ける干渉のこと) から違いが生じている可能性がある。ここでいう外乱には、ヒーターや恒温槽、その他、外部からの振動等も含まれる。容器内の流体力学は、製剤が曝される環境であり、最終的には溶出挙動を明らかにするものであるため、上記全てのパラメータが流体力学に及ぼす複合的な影響を説明し、理解することが重要である。更に、溶出結果の妥当性を確保するためには、この期待値を世界中の様々なアセンブリや試験まで拡張する必要がある。

以下では、容器とシャフトの組み合わせにおける特徴的な流体力学について説明する。

パドル装置では、錠剤は通常、容器の底に位置する。容器が完全な半球状の底を持つ完全な円筒形である場合、錠剤は重力により容器底部の中心に向かって移動する。容器内の流体力学は、インペラの回転による接線方向の流れを特徴とし、速度の接線方向の成分が軸方向および半径方向の成分を支配する。さらに、装置の流体力学は、シャフトの垂直軸の両側にある2つの再循環ループ(1つはパドルの上、もう1つはパドルの下)と、パドルの中心の真下にある錠剤の位置の周りにおける低速度の「デッドゾーン」によって特徴付けられる。図1は、37°Cの水900mLを容器に入れ、パドル装置を50rpmで回転させたときの定常状態の擬似トランジェントモデルを用いた数値流体力学(CFD)シミュレーションから得られた中心垂直面上の速度の大きさのベクトルを示したものである。

理想的な設定(外乱のない理想的な形状と動作)からの逸脱により、容器内の流体の挙動が変化することが予想される。

個々のパラメータの変化によって影響を受け

る流体力学の研究は、文献で発表されている。例えば、回転速度、シャフトのオフセット、パドルと容器の底までの距離(シャフトの高さ)などである(13,14)。これらのパラメータの中には、個々の要因として他よりも流体力学に影響を与えるものがあることが実証されている。本論文の著者は、これらのパラメータおよび/または振動などの外部要因の組み合わせ効果について議論した研究を把握していない。個々のパラメータに関する研究から得られた情報があったとしても、そして組み合わせ効果がより複雑になるであろうことを考えれば、流体力学の変化を測定するための検出手法の必要性を容易に認識することができる。要するに、幾何学的・操作的な設定の違いや外的要因による流体の挙動の違いを捉える評価手段が有効なのである。

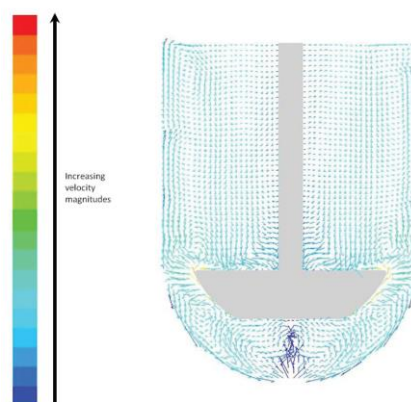


図1. サンプル数を固定した場合の代表的な速度振幅ベクトル(面内ベクトルは固定長で表示)。

### PVT 標準品の変動性

USP Prednisone 錠 RS は、溶出結果に関して研究所間での変動に対応するため、1978年に導入された(15-17)。PVT 試験における変動の様々な原因には、試験ごと、試験内、および錠剤間の変動があるが、これらに限定はされるものではない。試験室と装置の間の変動性は、複数の場所で複数の機器で製品をテストする場合に単一の装置を用いて試験室内で見られる変動性よりも高い変動性を示す。これらの変動の原因は、研究中のサンプルに起因するものではない。これは、PVT だけでなく、あらゆるサンプルのあらゆる溶出試験にも当てはまる。

USP Prednisone 錠 RS の各ロットの適不適基準は、共同研究のデータをソースとし、それに依存する。統計的手法は何年にもわたって改良されてきた。最初に分散分析を用いて、試験室における変動性の平均を決定し、提出されたデータの総平均をデータの算術平均として計算した。今後のテストに関する個々の結果の予測区間を作成するため、標準偏差とカバレッジ係数の組み合わせが、分散成分から生成された(18)。このアプローチに続いて、USP Prednisone 錠 RS の交換ロットに関するその後の研究でいくつかの変更が加えられた(19-21)。制限された最尤推定値を使用したこのアプローチの改良が、USP ロット P0E203 USP Prednisone 錠 RS の共同研究で報告された(22)。2009年に、溶出の承認アプローチが、ポジションごとの結果から、USP Prednisone 錠 RS を使用した溶出アセンブリに関する結果の変動性と平均の基づくものに変更された(4-6,23,24)。

2005年6月、USP は USP ロット P0E203 USP Prednisone 錠 RS 共同研究に 28 の研究所を参加させた(22)。この研究はパドル装置の平均試験間 CV が 8.5 であることを示した。2017年に 18 の研究所でロット R072M0 に対して実施された共同研究では、USP Prednisone 錠 RS の平均試験間 CV 値は 5.0 であることが判明した(未発表データ、2017年)。内部研究による追加データは、一貫したパフォーマンスを示している。内部データを使用して、PVT 試験の一般的な変動を計算した。6 つの容器の溶出試験器で数日間にわたって試験された、1 日あたりの複数回の試験では、パドル装置の平均容器間 CV は 3.9% であった。この推定値は、日毎の変動と容器間の変動を考慮しており、錠剤間の変動の代用にもなる。さらに、同じデータは、表 1 に示されている試験毎のパフォーマンス値と試験内の値を示す。

表1 内部研究から計算された、USP Prednisone錠RSのPVT試験の代表的なCV値。

Within-Run CV	Run-to-Run CV	Total CV
4.0%	2.2%	5.6%

CV,変動係数; PVT,性能検証試験; USP,米国薬局方

公表されたデータによると、USP Prednisone 錠 RS の変動性は、溶出プロファイルの変動しやすい初期部分を比較した場合、市販の錠剤製品よりも小さいことを示す(7)。内部および外部の共同研究による、USP Prednisone 錠 RS の結果の変動性は、ロット内で一貫したパフォーマンスを示す。

溶出試験装置の操作または機械的パラメータを変化させた研究では、試験内の変動性の増加が示され、USPPrednisone 錠標 RS を使用して溶出アセンブリの操作の変化を検出できることが示されている(11)。

### PVT と機械的適格性評価

USP apparatus 2 は、回転源とブレンドされる物質を入れる容器を備えた単純なブレンド装置と同様の形状をしている。確かに、回転されている体積の中で溶出物質を均一に分布させることは、この装置の一つの機能である。この機能に加えて、本装置は、溶出試験液と剤形の界面における溶出プロセスに再現性のある環境を提供することを目的としている。この2つの機能を1つの容器内だけでなく、6 ポジションもしくはそれ以上のテストアセンブリ内の複数の容器間で繰り返し行うためには、寸法やその他の動作パラメータが適切なレベルで標準化されている必要がある。USP General Chapter <711>

Dissolution に記載されている装置の説明と操作パラメータは、これらの検討事項に関する現在の公式なガイダンスとなっている

(25)。<711>で示されたパラメータの範囲よりも狭い範囲を推奨する様々なドキュメントが発表されている(26-28)。範囲を狭くすることで、これらのパラメータをより厳密に制御できるようになり、溶出結果の変動性に与える影響を最小限に抑えることができるようになったとしても、それだけでは、溶出試験器の性能を総合的に評価するための期待値を満たすことはできない(外部要因の影響が含まれていない)。現在、<711>に記載されている範囲は、他の主要な薬局方と調和した値である(25)。

ただし、<711>の内容を改善するためのデータに基づいた提案が寄せられた場合は、その内容を修正することを検討する。

### パドル装置の設計機能

パドル装置の2つの設計機能(すなわち、溶出条件の制御とバルク混合)は、実際にやってみるとよくわかる。分析装置の適格性評価(AIQ)は、設計適格性評価、設置適格性評価、運用適格性評価(OQ)を経て、最終的にPQで「目的に対する適合性」を保証するものである(29)。OQでは、機械的および操作的なパラメータを評価し、1つずつ設定を調整していく。これらの設定は、<711>または代替仕様で定められた一定の許容範囲内であることが求められる。実際には、各設定の許容範囲は、経験的に確認されたものであり、単に想定されたものであり、安全域を示している。このようなOQによる装置の物理的状态の点推定は、再現性のある性能の実証(すなわち、PQ)を無視すると、AIQの完全な適用には至らない。これは、複数のテストポジションを持つ溶出アセンブリでは特に重要である(11)。

機械的適格性評価のみに依存する現在のアプローチでは、製造された容器の品質は、変動性の発生源として満足できるものであり、無視できるものであると仮定している。この仮定は、内面の均一性の変動性と理想的ユークリッド面(すなわち、円柱と半球)への適合性を考慮していない(30-32)。これらの不規則性は、「試験の力学及び関連する流体力学」のセクションで前述したように、様々な結果をもたらす容器内の流体力学に影響を及ぼす可能性がある。また、環境振動などの溶出結果に

影響を及ぼす外力や障害を評価・制御することはない(1,12,33-37)。現在、<711>は振動を監視するためのアプローチを定義しておらず、従って振動変数の範囲を定義していない(25)。制限の推奨事項を定義するための研究が進行中である。変更のための公衆衛生上の必要性を反映するデータによってそのような(規制の)強化がしっかりと裏付けられていない場合、強化された寸法パラメータ許容値の正式な採用に関して懸念がある。溶出性能との関連がなければ、パラメータを公式に強化することは、適切な溶出試験器を使用できないように強制するという意図しない結果をもたらす可能性がある。溶出試験は世界的に行われているため、このような変化の影響は、装置交換のために利用できる資源が限られている試験室に無理な状態を強いる可能性がある。しかし、溶出試験器が PVT に許容される結果を生み出すことができれば、溶出試験に適している。

製造、およびサイズの違いを含む、全ての剤形は試験装置の環境に反応する。

例えば、非回転領域の外側に配置されている場合、錠剤が非回転領域の内側よりも速く溶出する可能性が高い(38)。現在、USP Prednisone 錠 RS は、パドル装置が提供する溶出条件の再現性および再現性を評価するための検査方法として広く使用されている。

PVT は、機械的適格性評価が行われていない場合でも、機器が特定の範囲内で動作していることを保証する。逆に PVT の不適合は、機械的適格性評価が行われた場合でも、不適切な環境、操作、設定、分析者のパフォーマンスなど、コントロールされていない要因の 1 つ

または組み合わせが存在することを示す。

これらの要因が複雑に絡み合っていることを考慮すると、課題は不適合の具体的な原因を特定することである。

## 結論

溶出試験は、in vitro 医薬品の性能を測る重要な指標であり、有効な結果を生み出すために製造業者や規制当局によって信頼されている。原薬の適切な液体媒体への溶出または移動により、in vitro の性能の指標を提供する。

試験の設定や操作条件など、製剤の溶出挙動に影響を与える要因は多岐にわたる。これらの要因は、製剤が受ける流体力学に影響を与え、それが溶出挙動の違いとして現れる可能性がある。標準的な「指定された」設定からの逸脱を認識する検出手法は、有効な溶出試験結果を保証する手段として有効である。

USP は 40 年間、この役割に錠剤の溶出結果を採用してきた。USP PVT の結果は、溶出試験とアセンブリの影響を含む変動性に左右される。これは、医薬品として製造されたもの、溶出試験装置の評価手段として製造されたもの、あらゆる製品の溶出に当てはまる。結果の変動性は、溶出サンプルの変動性を表している。

USP は、RS 錠剤の新しいロットごとに真の範囲を推定するためのデータを提供するために、複数の研究所での共同研究を実施している。サンプルに起因しない観察された変動は、USP 標準物質で与えられた許容範囲によって制限される。感度と変動性は、必然的に性能検証用の標準物質に関連する。USP Prednisone 錠 RS は、過度の変動がなく、感



度が高いことが示されている。

装置の動作の変化に敏感な評価手段を使用する PQ は、溶出試験器の AIQ の必要な部分である。文書化された要件に対する寸法および操作の忠実性は重要な検討事項だが、使用への適合性に関する疑問を払拭するためには、装置とアセンブリが PQ において許容可能な結果を生み出せることを示す必要がある。したがって、USP は<711>の寸法および操作上の要求事項を改訂するために、データに基づいた提案を受け付けている。

## 参考文献

1. Crist, B.; Spisak, D. Evaluation of induced variance of physical parameters on the calibrated USP dissolution apparatus 1 and 2. *Dissolut. Technol.* **2005**, *12*, 28–31. DOI: 10.14227/DT120105P28.
2. Mirza, T. Mechanical versus chemical dissolution calibration. *Dissolut. Technol.* **2000**, *7*, 6–7. DOI: 10.14227/DT070100P6.
3. ISO 5725-6:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 6: Use in practice of accuracy values. International Organization for Standardization (ISO). Published December 1994. Accessed November 28, 2018. <https://www.iso.org/standard/11837.html>.
4. DeStefano, A. J.; Hauck, W. W.; Stippler, E. S.; Brown, W. E.; Li, C.; Huang, C. G.; Jones, B. J.; O'Hool, K.; Koch, W. F.; Williams, R. L. Establishing new acceptance limits for dissolution performance verification of USPC apparatus 1 and 2 using USPC prednisone tablets reference standard. *Pharm. Res.* **2011**, *28*, 505–516. DOI:10.1007/s11095-010-0295-3.
5. Hauck, W. W.; DeStefano, A. J.; Brown, W. E.; Stippler, E. S.; Abernethy, D. R.; Koch, W. F.; Williams,

- R. L. Change in criteria for USP dissolution performance verification tests. *AAPS PharmSciTech.* **2009**, *10*, 21–26. DOI: 10.1208/s12249-008-9169-y.
6. Hauck, W. W.; Li, C.; Stippler, E. S.; Brown, W. E. Establishing acceptance limits for dissolution performance verification of USP apparatus 1 and 2 using USP prednisone tablets reference standard lot Q0H398. *Dissolut. Technol.* **2013**, *20*, 6–10. DOI:10.14227/DT200113P6.
7. Nithyanandan, P.; Hauck, W. W.; Munoz, J.; Deng, G.; Brown, W.; Manning, R. G.; Wahab, S. Dissolution variability: comparison of commercial dosage forms with US Pharmacopeia lot P prednisone reference standard tablets—a technical note. *AAPS PharmSciTech.* **2008**, *9*, 238–242. DOI: 10.1208/s12249-008-9034-z.
8. *Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Guidance for Industry*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 1997.
9. *Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation; Guidance for Industry*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 1995.
10. *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System; Guidance for Industry*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and



- Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2017.
11. Eaton, J.; Deng, G.; Hauck, W. W.; Brown, W.; Manning, R. G.; Wahab, S. Perturbation study of dissolution apparatus variables—a design of experiment approach. *Dissolut. Technol.* **2007**, *14*, 20–26. DOI: 10.14227/DT140107P20.
  12. Subcommittee on Dissolution Calibration, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) Dissolution Calibration: Recommendations for reduced chemical testing and enhanced mechanical calibration. *Pharm. Forum.* **2000**, *26*, 1149–1166.
  13. Bai, G.; Wang, Y.; Armenante, P. M. Velocity profiles and shear strain rate variability in the USP dissolution testing apparatus 2 at different impeller agitation speeds. *Int. J. Pharm.* **2011**, *403*, 1–14. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.09.022.
  14. Bai, G.; Armenante, P. M. Velocity distribution and shear rate variability resulting from changes in the impeller location in the USP dissolution testing apparatus II. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 320–336. DOI: 10.1007/s11095-007-9477-z.
  15. Brown, C. K.; Buhse, L.; Friedel, H. D.; Keitel, S.; Kraemer, J.; Morris, J. M.; Stickelmeyer, M.; Yomota, C.; Shah, V. P. FIP position paper on qualification of paddle and basket dissolution apparatus. *AAPS PharmSciTech.* **2009**, *10*, 924–927. DOI: 10.1208/s12249-009-9291-5.
  16. Cabana, B. E.; O’Neill, R. FDA’s report on drug dissolution. *Pharm. Forum.* **1980**, *6*, 71–89.
  17. Section for Official Laboratories and Medicines Control Services and the Section of Industrial Pharmacists of the International Pharmaceutical Federation (FIP). FIP guidelines for dissolution testing of solid oral products final draft. *Pharm. Forum.* **1995**, *21*, 1371–1382.
  18. Sarapu, A. C.; Lewis, A. R.; Grostic, M. F. Analysis of PMA collaborative studies of dissolution test calibrators. *Pharm. Forum.* **1980**, *6*, 172–176.
  19. PhRMA Quality Assurance Section Dissolution Committee. The USP dissolution calibrator tablet collaborative study—an overview of the 1994 process. *Pharm. Forum.* **1994**, *20*, 8177–8201.
  20. PhRMA Quality Assurance Section Dissolution Committee. The USP dissolution calibrator tablet collaborative study—an overview of the fourth quarter 1994 process. *Pharm. Forum.* **1995**, *21*, 841–858.
  21. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. The USP dissolution calibrator tablet collaborative study—an overview of the 1996 process. *Pharm. Forum.* **1997**, *23*, 4198–4237.
  22. Glasgow, M.; Dressman, S.; Brown, W.; Foster, T.; Schuber, S.; Manning, R. G.; Wahab, S. Z.; Williams, R. L.; Hauck, W. W. The USP performance verification test, part II: collaborative study of USP’s lot P prednisone tablets. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 1110–1115. DOI: 10.1007/s11095-007-9482-2.
  23. Hauck W. W.; Cecil T. L.; Brown, W.; Abernethy, D. R.; Koch, W. F.; Williams, R. L. USP responses to comments on stimuli article, “Proposed change to acceptance criteria for dissolution performance verification testing.” *Pharm. Forum.* **2008**, *34*, 474–476.
  24. Hauck, W. W.; Manning, R. G.; Cecil, T. L.; Brown, W.; Williams, R. L. Proposed change to acceptance criteria for dissolution performance verification testing. *Pharm. Forum.* **2007**, *33*, 574–579.
  25. <711> Dissolution. In *The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 41–NF 36*. The United States Pharmacopeial Convention, Inc.:

- Rockville, MD, **2018**; pp 6459–6469.
26. ASTM E2503-13e1, *Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus*. ASTM International: West Conshohocken, PA, 2013. DOI: 10.1520/E2503-13E01.
27. *Dissolution Toolkit Procedures for Mechanical Calibration and Performance Verification Test Apparatus 1 and Apparatus 2*. Version 2.0. The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2010. Accessed November 28, 2018. <http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/referencestandards/dissolution-toolkit-version2-portuguese.pdf>.
28. The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2—Current Good Manufacturing Practice (CGMP); Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2010.
29. <1058> Analytical Instrument Qualification. *The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 41–NF 36*. The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, **2018**; pp 7005–7011.
30. Liddell, M.R.; Deng, G.; Hauck, W.W. Dissolution testing variability: effect of using vessels from different commercial sources. *Am. Pharm. Rev.* **2007**, *10*, 122–128.
31. Liddell, M. R.; Deng, G.; Hauck, W. W.; Brown, W. E.; Wahab, S. Z.; Manning, R. G. Evaluation of glass dissolution vessel dimensions and irregularities. *Dissolut. Technol.* **2007**, *14*, 28–33. DOI: 10.14227/DT140107P28.
32. Tanaka, M.; Fujiwara, H: Fujiwara, M. Effect of the irregular inner shape of a glass vessel on prednisone dissolution results. *Dissolut. Technol.* **2005**, *12*, 15–19. DOI: 10.14227/DT120405P15.
33. Oates, M. Recent innovations in dissolution calibration. *Dissolut. Technol.* **1999**, *6*, 11. DOI: 10.14227/DT060399P11.
34. Collins, C. C. VIBRATION: what is it and how might it affect dissolution testing? *Dissolut. Technol.* **1998**, *5*, 16–18. DOI:10.14227/DT050498P16.
35. Gao, Z.; Thies, A.; Doub, W. Vibration effects of lab equipment on dissolution testing with USP paddle method. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 403–412. DOI: 10.1002/jps.21847.
36. Gao, Z.; Moore, T. W.; Buhse, L. F.; Doub, W. H. The random vibration effects on dissolution testing with USP apparatus 2. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *98*, 297–306. DOI: 10.1002/jps.21402.
37. Gao, Z.; Moore, T. W.; Doub, W. H. Vibration effects on dissolution tests with USP apparatuses 1 and 2. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 3335–3343. DOI: 10.1002/jps.21242.
38. Healy, A. M.; McCarthy, L. G.; Gallagher, K. M.; Corrigan, O.I. Sensitivity of dissolution rate to location in the paddle dissolution apparatus. *J. Pharm. Pharmacol.* **2002**, *54*, 441–444. DOI: 10.1211/0022357021778529.