



溶出試験 Apparatus 1 & 2 における 機械的校正 (MC) の導入

白書

著者

Kenneth Boda, G. Bryan Crist
Agilent Technologies, Inc.

はじめに

FDA の製薬業界向けガイダンス「*The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice cGMP* (溶出試験 Apparatus 1 & 2 の機械的校正の使用 – 現行の製造管理基準 cGMP)」が正式に導入された 2010 年 1 月以来¹、溶出試験 Apparatus 1 & 2 の機械的校正は、製薬会社でますます広く導入されるようになっています。機械的適格性確認 (MQ) の導入には、いくつかの理由があります。たとえば、溶出試験装置をより厳密に調整できると考えられているほか、USP 性能確認試験 (PVT) のさまざまな結果や機器故障に対応できることや、分析的な機器適格性確認の時間を短縮し、コストを削減できるといった理由があります。残念ながら、溶出試験ラボで機械的適格性確認手順を実行する場合、溶出試験装置でおこなう物理的パラメータ測定のみにはしばしば重点が置かれ、ガイダンスのその他の分野は適切に扱われず、その結果、適格性確認が不完全なものになっています。



Agilent Technologies

背景

機械的校正は、溶出試験装置の化学的適格性確認に伴う品質とコストの問題に対応するために、溶出試験校正に関する PhRMA 小委員会により開発されました¹。また、FDA はプレドニゾン錠について、「変動や不確実性に対する感度に欠ける」ことから、「標準錠剤のみに頼った USP 溶出試験 Apparatus 1 & 2 の性能評価では、211.160(b)(4) の cGMP 規則で求められる装置の適切な校正をおこなうことはできない。機械的校正 (MC) のほうが好ましく、溶出試験装置の操作において、最近の研究論文で示されている測定システム変動の大きな原因を最小限に抑えることができる」と結論づけています²。

新たな機械的適格性確認 (MQ) 手順により変動の原因を特定するという流れを受けて、USP は、総合的 PVT の精度と変動に重点を置いた判定基準をもつ溶出 PVT 10 mg プレドニゾン錠の最新ロットを公開しました。また、推奨される機械的校正のなかで述べられている、より厳密な許容基準の多くに対応するツールキット 2.0 も公開しました。ただし、溶出試験 Apparatus 1 & 2 に関する USP の公式な仕様や許容基準は、現行の USP <711> チャプターに含まれていることに注意する必要があります。

MQ は以前から常に PVT の重要な要素ですが、溶出試験ラボは、FDA および ASTM³ 標準手順で定められた機械的校正を導入するか、プレドニゾン錠を用いた USP PVT を継続して実施するかを選択することができます。どちらの方法も、溶出試験装置の適格性確認に関する GMP 要件を満たしています²。

機械的校正の主なパラメータ

機械的校正の手順は、主に 5 つの要素で構成されています。溶出試験装置を適格であると判断するためには、これらの要素を満たす必要があります。5 つの要素とは、以下のとおりです。

- (1) 回転数 (RPM)、センタリング、ワブルなどの溶出試験システムの機械的測定
- (2) USP <711> に照らした溶出試験コンポーネントのベリフィケーション—パドル、バスケット、バスケットシャフト、ベッセル
- (3) メーカーの推奨事項に従った点検計画の策定
- (4) ベッセル間の変動、溶存ガス、振動の制御
- (5) 各分析前のコンポーネント条件の確認

多くの溶出試験ラボは、第 1 の要素に重点を置いています。他の 4 つの要素のいずれか、またはすべてを省略すると、溶出試験装置の校正や全体的な性能が損なわれることがあります。溶出試験装置が使用に適したものであると確認するためには、機械的適格性確認プロセスの 5 要素すべてに対応する計画を策定することが重要です。

(1) 機械的測定

機械的測定は、もっとも重点が置かれる分野です。USP <711> の要件と機械的校正アプローチにおけるもっとも大きな違いは、許容基準がより厳しい 2 つのベッセルセンタリング測定、シャフトのワブル測定、ベッセルの垂直性測定が追加されている点です。機械的校正では、回転数 RPM とバスケットのぐらつきについても、より厳しい許容基準が導入されています。

ASTM E 2503-07 に従った測定の実施に関する詳細情報が提供されています。また、新しいセンタリングおよびベッセル垂直性測定には、さまざまなツールが使用できます⁴。

ベッセルのセンタリングについては、ベッセルの変動に大きな影響を与えることが文献で示されているため⁵、厳密に制御する必要があります。ベッセルセンタリング測定は、ベッセル内の 2 点で行ないます。1 点は溶出ベッセル内のシリンダーの下部、もう 1 点はシリンダーの上部です。センタリングは、どちらの地点においても、すべての方向でシャフトに沿ってセンターラインから 1.0 mm 以内でなければなりません。アジレント社の“TruAlign ベッセル”および“TruCenter ベッセル”などの、最適なセンタリング性能が得られるように設計されたベッセルを使えば、ガラスの縁に変形が生じる可能性がある従来のベッセルに比べて、変動や性能が向上することが明らかになっています⁶。また、従来のベッセルでも、正規の溶出装置メーカーが提供するセンタリングリングを使えば、より厳密なセンタリングデータが得られ、溶出試験の変動が小さくなります。一部のメーカーの装置では、機械的校正の基準を用いた正確な測定がきわめて困難になることがあります。しかし、一部の要素を省略して測定をおこなう代理メソッドでは、シャフトに対するベッセルのセンタリングを正確に測定できません。

ベッセルの垂直性は、ベッセル内の 90° 離れた 2 点で測定します。この垂直性は、垂直から 1° 以内でなくてはなりません。垂直性は、水平で直接測定することも、センタリング測定から計算することもできます³。

これまで PVT 試験をおこなっていたほとんどの溶出試験ラボにとっては、パドルとバスケットの高さも、新たに追加される測定となります。ほとんどのラボでは、ハイトボールやクリップオンゲージなどの各種測定器具により高さを設定していますが、高さを実際に測定し、正確かどうかを確認しているラボはほとんどありません。「ホッケースティック」ツールを傾けて高さを設定したり、バスケットの高さの設定において、バスケットの底で変形するハイトボールを不適切に使用したりするなどすると、高さの設定が不正確になることがあります。アジレント社 “5010 Height/Center Qualification Station” などの高さ測定ツールを使えば、パドルやバスケットの高さを測定し、最適な高さを得ることができます。

機械的な許容基準を厳密にすれば、溶出試験装置をより正確に制御し、ベッセル間の変動を低減することができます。しかし、こうした機械的許容基準は、完全な機械的校正の一部に過ぎません。いったん測定したら、各コンポーネントを適格性が確認された特定のポジションで使用する必要があります。

(2) 溶出試験コンポーネントのベリフィケーション

ASTM 標準および FDA SOP では、ベッセル、バスケット、パドルを受領した際に、それらの寸法を確認または測定することが求められています。FDA は、「受領時にベッセル、バスケット、パドルの寸法を確認する」ことは分析実施者の責任であると述べています。また、ASTM も、分析実施者は「測定、分析証明書 (COA)、適合証明書 (COC)^{2,3} などによりベッセル、バスケット、パドルの寸法を確認しなければならない」としています。コンポーネントの測定および証明書の確認は、「コンポーネントが使用に適していることを確認」するためのものです³。

溶出試験コンポーネントのメーカーが提供する COA と COC のなかには、公定の仕様および許容基準の実際的な測定が盛り込まれておらず、FDA や ASTM の手順で定められた要件を満たしていないものがあります。証明書には、USP <711> で規定された主要パラメータについて、適切に文書化された測定装置を用いて各コンポーネントを測定した結果が含まれている必要があります。コンポーネントの測定に使用するツールについては、「国内および国外の校正ラボの認定標準校正ソースに対するトレーサビリティがなければならない」とされています³。ベッセルについては、ベッセルの内表面を確認し、なめらかで一定であることをたしかめることも推奨されています。こうした確認は、機械的なプロファイリングツールや、手の感触による内表面の検査でおこなうことができます⁴。ただし、この感触による確認はきわめて主観的で、ベッセルの性能に影響を与えうる不具合を発見できない可能性があります。

ベッセル	バスケット	バスケットシャフト	パドル
内部寸法	シャフト直径	シャフト直径	シャフト直径
高さ	通気孔直径	ディスク幅	攪拌翼高さ
ベッセルが円筒形で半球状であることを確認	バスケット/シャフトアダプターの厚さ	通気孔直径	攪拌翼厚さ
	バスケット高さ	3 クリップデザイン	攪拌翼の長さ
	バスケットの内部寸法		攪拌翼底の長さ
	バスケット網外径		攪拌翼上部トップの半径
	スクリーン高さ		攪拌翼外側エッジの半径
	バスケット底網外径		中線におけるシャフトから攪拌翼先端までの距離
	メッシュ数		シャフトトップ外側におけるパドル高さの差異

表 1
USP <711>⁴ により ASTM³ 標準手順で規定されている溶出試験装置の重要なコンポーネント特性



Agilent Technologies

Agilent Technologies, Inc.
Dissolution Systems
13000 Weston Parkway
Cary, NC 27513

Certificate of Conformance

部品の説明

12-1420V, VK Verified Spin On/Off Pddl, Tef Coat
Part Number - Part Description

部品のシリアルナンバー

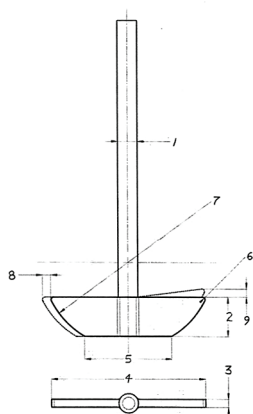
BK023456
Serial Number

Teflon Coated Stainless Steel
Material

必要な
測定パラメータと仕様

The accuracy of these parts was determined by reference comparison to working standards traceable to the National Institute of Standards and Technology (NIST). Any limitations or remarks pertaining to this instrument or calibration are shown below.

現状値と合否判定



Ref No.	USP	Inspection Range	Actual	Pass/Fail
1	9.4 – 10.1	9.4 – 10.1	9.6	Pass
2	19.0 ± 0.5	18.5 – 19.5	19.0	Pass
3	4.0 ± 1.0	3.0 – 5.0	4.2	Pass
4	74.0 – 75.0	74.0 – 75.0	74.5	Pass
5	42.0 ± 1.0	41.0 – 43.0	41.9	Pass
6	1.2 ± 0.2	1.0 – 1.4	1.1	Pass
7	41.5 ± 1.0	40.5 – 42.5	41.6	Pass
8	0.5	See Note	0.07	Pass
9	0.5	See Note	0.04	Pass

All readings are in mm

Note: Not to vary more than 0.5 mm when part is rotated on center line axis.

使用した
NIST トレーサブル
測定器具

E	Instrument	Model Number	Serial Number	Accuracy	Due Date
X	MicroVu Video Comparator	Vector 12 x 12	VAR002	+/-0.009mm	7-Apr-2013
X	Mitutoyo 6" Caliper	CD-6 CS (500-196)	VAR026	+/-0.025mm	11-Dec-2012
	Mitutoyo 6" Caliper (Opt.)	CD-6 CS (500-196)	VAR035	+/-0.025mm	13-Apr-2013
	ST Ind. 12" Caliper (Opt.)	CD-12 ST	VAR025	+/-0.025	12-Apr-2013
X	Mitutoyo 1" Micrometer	IP65 (293-344)	VAR034	+/-0.001mm	13-Apr-2103

測定を実施した技術者

Inspected By

Signature

4/19/11

Date

Certified By

Signature

4/21/11

Date

This certificate shall not be reproduced without written approval of Agilent Technologies, Inc.

K4350-00014A COC, Paddle, USP

図 1
適合証明書 (COC) の例

COA/COC または社内の測定には、表 1 に示す重要な特性の測定が含まれていなければなりません。また、測定結果とともに、使用した計測器具とそれぞれの校正の有効期間を記載し、適合性を確保する必要があります。

表 1 に記載されたすべての測定について、一連のベッセル、パドル、バスケットが個別に測定されていない証明書の使用は、FDA および ASTM の機械的適格性確認ガイドラインの要件を満たしていません。これらのコンポーネントに関する重要な測定のすべてが、トレーサブルな校正済みの測定器具を用いておこなわれたことを確認し、これらの測定結果を適切なガイダンスに沿って正しく文書化することは、溶出試験ラボおよび分析実施者の責任です。製造上の適合性を宣言するだけでは機械的適格性確認の基準は満たされません。そうした宣言は、適切な品質管理および製造設計が導入されており、コンポーネントが USP 仕様に従って製造されていることを示しているにすぎません。各コンポーネントの適合性を保証するものにはなりません。

アジレントでは、ASTM および FDA のガイダンスに記載された要件を満たす各コンポーネントの証明書が付属する、確認済みコンポーネントを提供しています。これらのコンポーネントは、新たな装置との組み合わせとしても、現在お使いの装置のアクセサリまたは交換用部品としても、アジレント社から購入することができます。

(3) 点検計画

機械的校正手順に従って、点検計画を策定、導入、文書化する必要があります。点検計画は、溶出試験装置メーカーの推奨事項に従ったものとし、装置の使用頻度を考慮に入れる必要があります。

点検は通常、6 ヶ月間隔でおこなうか、スピンドルの使用時間数により決定します。点検には、溶出試験装置のすべての要素を含める必要があります。注油やメンテナンスだけでなく、過度に摩耗して今後性能に影響が出そうな部分を含めて、その時点でのあらゆる問題を検査する必要があります。

点検手順には、ドライブユニット内部の定期的なチェックを盛り込み、過度のベルト摩耗やほころびなどがないこと、張力が適切であることを確認する必要があります。スピンドルそのものについても、手で回転させて、スムーズに動くことを確認する必要があります。注油が必要なあらゆる地点を確認し、適切に注油する必要もあります。推奨されていない潤滑油を使うと、埃の蓄積やその他の問題の原因となり、過度な振動が生じるおそれがあります。軽機械油を密封軸受に注油すると、密封軸受に不可逆的な損傷が生じ、グリースがいつのまにか溶解し、最終的には装置が動作しなくなることがあります。

温度プローブもチェックし、NIST トレーサブル装置の適切な許容範囲内に収まっていることを確認する必要があります。許容範囲は通常、0.2 °C 以内です。

電子基板、ワイヤーなどについても、清潔で腐食がなく、接続に乱れないことを確認する必要があります。

上述のシステムのチェックに加えて、水槽も洗浄して適切な動作水位まで再充填し、加熱/循環システムに適した殺藻剤を添加する必要があります。たいいていの殺藻剤は、3~4 週間にわたって藻類の蓄積を防止しますが、その後は再度洗浄する必要があります。

(4) ベッセル間の変動、振動、溶存ガスの制御

機械的校正手順のおもな問題点の 1 つとして、ベッセル間の変動、振動、溶存ガスの許容不可能レベルを決定できないという点があります。ブレドニゾン PVT 錠にはこうしたパラメータに対する感度があることが証明されているため、これらのパラメータを測定および定量できる仕様や許容基準、手順が確立されない限り、機械的校正には移行できないと考えている溶出試験ラボも数多くあります。これらのパラメータはある程度まで制御することが可能で、溶出試験装置の適切な性能評価でも有効です。FDA はメーカーに対して、「適切な測定をおこない、溶出試験における有意な変動の原因として認識されている要素を制御しなければならない」と求めています²。つまり、溶出試験ラボは、これらの有意な変動の原因を測定および制御するために、文書化されたバリデーション済みの手順を整備する必要があります。

ベッセル

ベッセル間の変動は、溶出試験において制御すべきもっとも重要な要素の 1 つで、溶出試験環境における変動の最大要因であると指摘されています⁷。異なるメーカーのベッセルを同じ装置で使用した場合、ベッセルの変動は、USP PVT の %CV がきわめて高くなる原因となります⁸。ベッセルの変動を低減するためには、溶出試験ユニットで使用するベッセルをすべて同一メーカーのものにする必要があります。また、ベッセルの COC を確認し、USP 基準を満たしていることを確かめるだけでなく、一連のベッセル間の変動も評価する必要があります。また、各分析に先立ち、ベッセルの条件や清潔さを調べる必要もあります。この点については、分析前の確認に関するセクションで詳しく説明します。

振動

USP、FDA、ASTM 手順における振動に関する唯一の要件は、「大幅な振動」が存在しないことです。当初の PhRMA 共同研究では、確実な振動仕様が策定されるまでは、校正用錠剤手法を維持することが推奨されていました。振動に関する仕様と許容基準を策定するために、FDA の主導する共同研究が進行していますが、現時点では振動に関する仕様は存在していません。

振動は溶出におけるきわめて重要な力で、結果の変動につながる可能性があります。また、振動の原因によっては、パドルおよびバスケットの分析に異なる影響が生じることもあります。振動の限界値の設定が困難なのは、いくつかの理由があります。振動は、正弦波や波形の方向に関するベクトルに対する消去および相加効果があるという点で、混沌を数量化したものといえます。振動数と振幅の変動も考慮する必要があります。振動は継続的にも断続的にもなるため、累積的な振動の許容範囲は明確でなく、断続的な効果の限界値も明らかではありません。そのため、溶出試験環境を保全するためには、振動をできる限り抑制する必要があります。

通常、継続的な振動は、溶出試験装置内の問題、水槽循環システムの不具合、周辺に設置された機器の問題により生じます。溶出試験装置と水槽循環システムの振動は、適切な点検をおこなえば抑制できます。特に、ベルトやスピンドルの摩耗を確認し、適切な注油をおこなうことが効果的です。ドラフトや真空ポンプ、攪拌機、超音波洗浄機、ラジオなど、振動することがわかっている装置の近くに溶出試験装置を設置しないようにする必要があります。断続的な振動も、できる限り抑制する必要があります。溶出試験装置を設置する際には、人の歩行やド

アの開け閉めによる振動が伝わる場所や、隣室で重機を使っている壁際を避ける必要があります。高速道路、線路、建設現場も、溶出試験装置の性能に大きな影響を与えます。溶出試験装置の下に衝撃吸収パッドを敷く方法でも、振動をある程度抑制することができます。衝撃吸収パッドは、設置環境に起因する振動を抑制し、溶出試験の性能に影響が出ないようにするうえで効果があります。振動が作業台を介して、長い距離を伝える可能性がある点も忘れないようにしてください。

溶存ガス

溶存ガスも、溶出試験の際に適切に制御すべき重要な要素として定義されています。溶存ガスは、大きな変動につながり、流体力学やメディア中の粒子分布を変化させるほか、いくつかの影響を及ぼすことがあります。USP <711> で定められた 0.45 µm フィルターによる 41 °C での真空脱気などの適切な脱気方法で、溶存ガスを 6 ppm O₂ 未満に減らす必要があります⁹。その他のメディアの脱気方法としては、ヘリウムスパージ、真空下での超音波処理、メディア前処理装置の使用などがあります。USP 脱気メソッド以外を用いる場合は、総溶存ガス計測器を用いてメディアをチェックし、適切なレベルの脱気がおこなわれていることを確認する必要があります。

メディアの前処理、加熱、脱気後は、すぐに溶出ベッセルに注ぐ必要があります。メディアをそのままにしておくと、大気中の気体を吸収しはじめます。メディアをベッセルに注ぐ際には、できる限りそっと注ぎ、空気が再混入しないようにする必要があります。メディアの重量測定をおこなえば、元の容器から溶出ベッセルへ直接メディアを注入できるため、空気の再混入をさらに防止することができます。

重要なポイントは、脱気を十分におこない、メディアを計量してベッセルに注ぐ際に溶存ガスの量が飽和量を大きく下回っているようにすることです。これにより、ベッセルやパドルの表面やバスケットのメッシュ内で気泡が生じるのを防ぐことができます。脱気はしばしば見落とされがちな溶出試験の重要な要素です。気泡で覆われた表面を粒子が循環すると、攪拌効果が大きくなり、溶出試験の結果が高い値になります。バスケットメッシュ内で気泡が生じると、多くの場合、溶出試験の結果が低い値になります。どちらのケースでも、試験に影響が出ることが明らかな場合には、溶存ガスをメディアから除去する必要があります⁸。

(5) 分析前の確認

機械的校正手順の最後のパートは、試験前に毎回、溶出試験装置の継続的な確認を実施することです。この確認では、パドル、バスケット、バスケットシャフト、ベッセルがすべて清潔で、良好な状態にあることを確かめる必要があります。また、分析実施者はベッセル温度を毎回測定し、振動がないことを確認する必要もあります。

残念ながら、このパートは、適切な MQ の実施手順のなかでも、特に主観的になることがある部分です。確認を実施する分析者が、パドルシャフトの剥離、バスケットのへこみや不具合、ベッセルの傷、ベッセル間の変動などの装置の問題を認識できるように適切なトレーニングを受けていないと、ばらつきが継続し、ばらつきの原因を MQ により特定できないことがあります。この確認は重要なもので、適切に実施および文書化し、装置の完全性が維持されていることを疑いなく確かめなければなりません。各試験に先立ち、分析実施者はこの要件を満たすように、適切な検査および文書化を実施する必要があります。

パドルの検査

パドルを検査して、使用に適した状態であることを確認する必要があります。ステンレス製のパドルはきわめて耐久性に優れていますが、欠陥がないかどうか、塩酸などの溶出メディアによる腐食に起因する変色がないかどうかを確かめる必要があります。テフロンコーティングされたパドルや、同様の材質のパドルについては、表面の剥離をより綿密に調べる必要があります。剥離があると、パドルの表面積が変化し、試験間のクロスコンタミが生じやすくなります。

バスケットの検査

バスケットを複数の方法で検査し、清潔さや形状が適切かどうかを確認する必要があります。バスケットはきわめて脆いため、使用に先立ち、過度のぐらつきやへこみなどがないかどうかを確認することを推奨します。ぐらつきについては、バスケットをメディアに降ろす前に、低回転 (RPM) でバスケットを回転させて、視覚的に確認することができます。ぐらつきが大きい場合は、振れ度を測る適切なゲージを用いて測定します。バスケットのへこみについても、バスケットの側面と底部の両方のメッシュを確認する必要があります。

バスケットの清潔さも確認する必要があります。特に、上部と下部の金属縁間の継ぎ目やメッシュは重点的に確認します。擦り切れたワイヤーがなく、どこも錆びていないことを確認する必要があります。アルコールの入ったビーカーにバスケットを入れ、5 分間超音波処理したのち、空気乾燥させてから保護容器に入れれば、バスケットを効果的かつ穏やかに洗浄することができます。

試験を始める前に、バスケットの下に空気が入っていないかどうかを確認する必要があります。空気が混入していると、バスケット内のフローが制限され、試験結果が低くなります。

ベッセルの検査

ベッセルを乾燥した状態で検査し、「傷、亀裂、穴、残渣がない」かどうかを確認する必要があります¹。ベッセルの傷や亀裂、穴は半球部分で生じやすく、シャフトの脱落、荒っぽい高さ設定などがその原因となります。ベッセルの縁も綿密に検査する必要があります。この部分に不具合があると、ベッセルのセンタリングや垂直性に悪影響が出ることがあります。残渣が存在する場合、汚れにはアルコール、蓄積物には希硝酸を使用し、ベッセルを元の状態に回復させます。ベッセルの上部を「検査し、前回の試験で用いたメディアの水位線からの残留物がすべて除去されていることを確認する」必要があります⁴。

結論

機械的校正手順は、USP PVT に代わる有効な手法となりえます。しかし、溶出試験ラボでは単に各種の物理的パラメータを測定するだけでなく、cGMP で求められる他の手順や制御策も整備する必要があります。一連の測定に加えて、コンポーネントのベリフィケーションやラボでの制御策を整備した溶出試験装置を使えば、変動を低く抑え、データの完全性を確保することができます。

参考文献

1. PhRMA Subcommittee on Dissolution Calibration: Oates M, Brune S, Gray V, Hippeli K, Kentrup A *et al.*, July-Aug **2000**, Dissolution Calibration: Recommendations for Reduced Chemical Testing and Enhanced Mechanical Calibration, *Pharmacopeial Forum*; 26(4): 1149-1151.
2. 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 D.C, January **2010**.
3. E 2503-07 Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus; ASTM International; April **2007**.
4. Moore TW, Long Abbott MA, Kentrup WA, Oates MD, Kelley C, Sojkowski SP, Implementation Guidance for American Society for Testing and Materials (ASTM) E 2503-07 “Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus” , *The Open Drug Delivery Journal*, **2010**, 4, 14-20.
5. Gao Z, Moore TW, Smith AP, Doub W, Westenberger B, and Buhse L, **2007**, Gauge Repeatability and Reproducibility for Accessing Variability During Drug Testing: A Technical Note, *AAPS PharmSciTech*; 8(4): E1-E5.
6. Boda, K; USP Performance Verification Testing Recommendations and Troubleshooting for Lot P1I300; Agilent Technologies, August **2011**, literature part number 5990-8530EN.
7. Salt, A and Glennon J, Enhance Mechanical Calibration of Dissolution Test Equipment, *Dissolution Technologies*, May **2011**.
8. USP 35 - NF 30, Physical Test <711> Dissolution, p. 299. USP **2012**, Rockville, MD, USA
9. USP Dissolution Toolkit Procedures for Mechanical Calibration and Performance Verification Test Apparatus 1 and Apparatus 2 Version 2.0; March 22, **2010**.

www.agilent.com/chem/jp

アジレント・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc., 2012
Published in Japan, March 1, 2012
Publication Number 5990-9866JAJP



Agilent Technologies