

Fig. 3 混合試料の破壊包絡線 (酸化マグネシウム添加濃度: 0.5%)

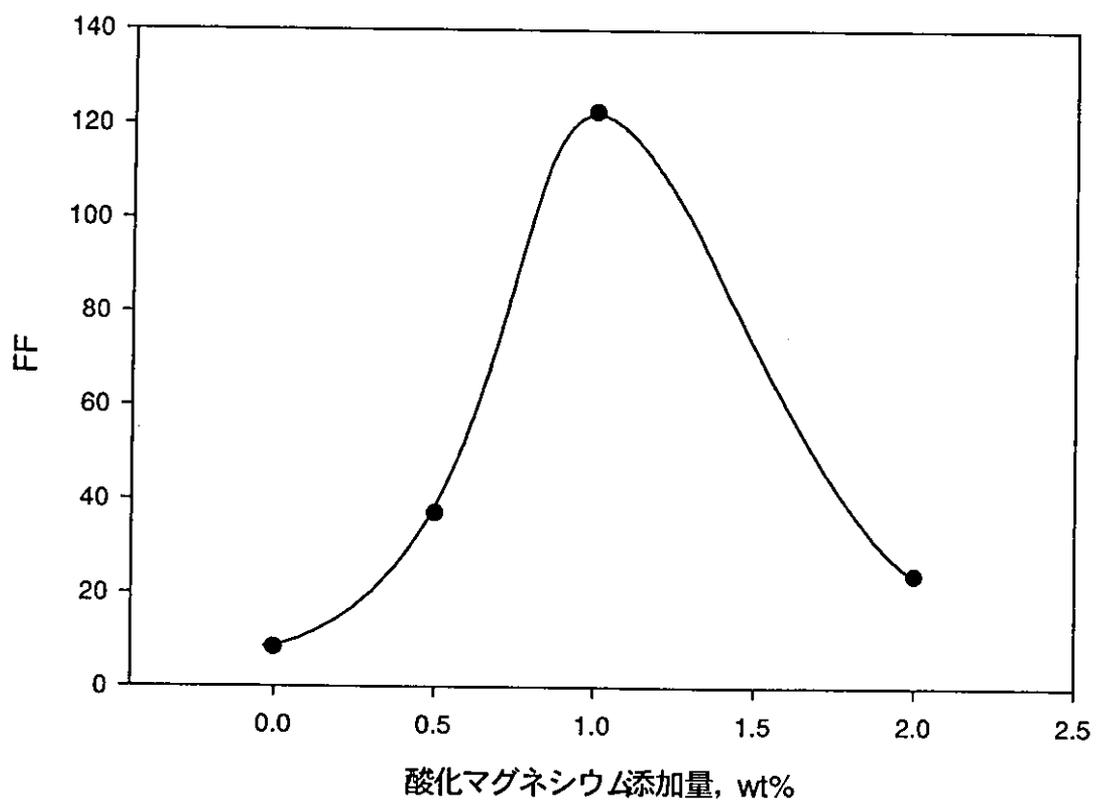


Fig. 4 混合粉体のFlow Function (FF)

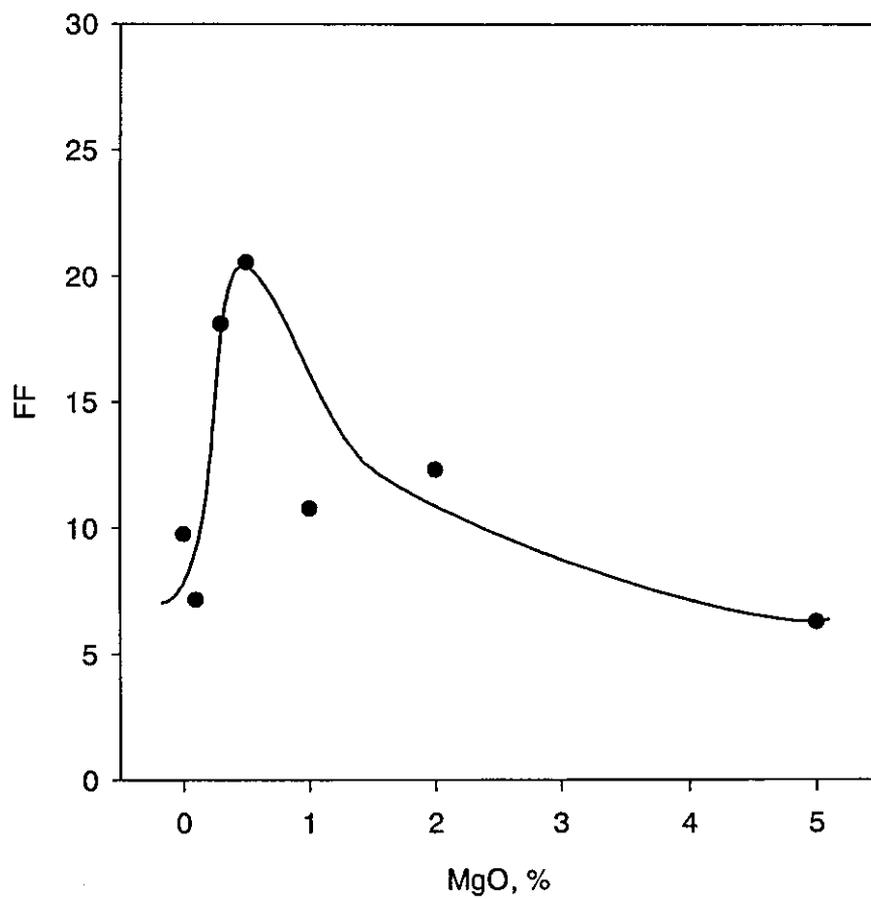


Fig. 5 FFに及ぼす酸化マグネシウムの影響

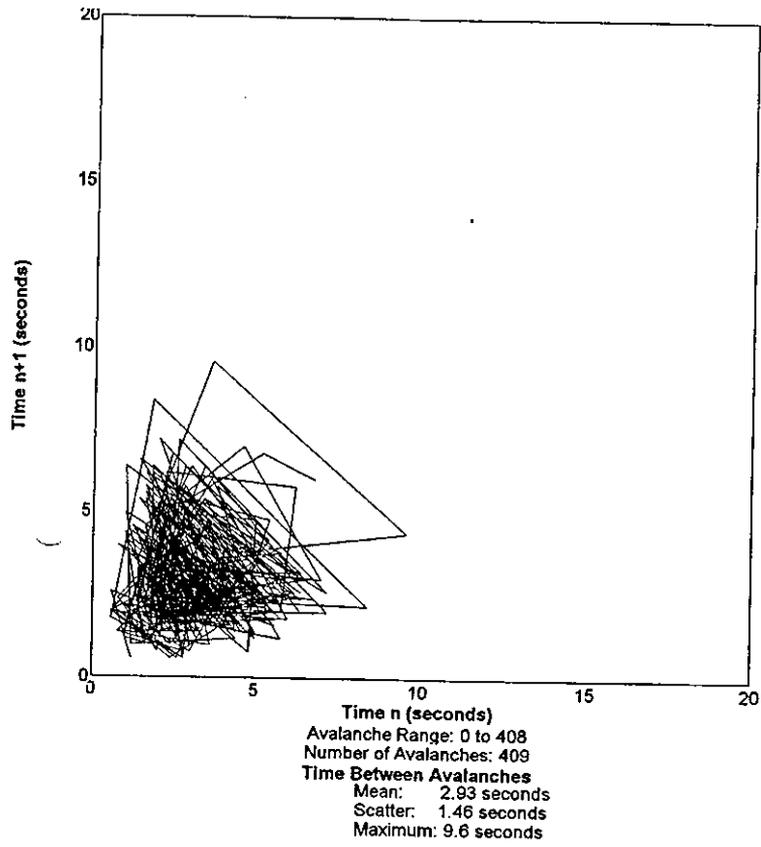


Fig. 6混合試料の流動パターン (酸化マグネシウム添加濃度 : 0.5 %)

MgO, %	Mean Avalanches, sec	Scatter Avalanches, sec
0	37.1	48.9
0.3	3.27	1.48
0.5	2.93	1.46
1.0	2.68	1.37
2.0	2.45	1.14

Table 1 AERO-FLOWによるなだれ測定結果

厚生科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

溶出試験法の判定基準及び試験条件に関する研究

分担研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長

研究要旨 溶出試験は国際調和の重要な課題の一つであり、試験法の主要な部分は合意に達したが、問題が全て解決された訳ではない。問題の一つはQ値を用い3段階の試験で適否を決める判定法で、統計的に、また生物学的同等性を確保する上で欠陥を有しているが、実際の製剤でどの様な不都合が生じるか検証を行った。その結果、処方変更の生物学的同等性試験に準じて臨床試験ロットより10%下にQ値を設定した場合、ばらつきの極めて少ない製剤でない限り、臨床試験ロットでさえ第1段階の試験に容易に適合しないことが明らかとなった。判定法は既に国際調和されたが、不備のある判定法は早急に改善することが望ましい。

また、溶出試験の国際調和を意味あるものにするには、個別の医薬品の試験条件（装置、攪拌速度、試験液）についても調和を図ることが大切である。そこで、日局14、局外規第3部、USP28間で各医薬品の溶出試験条件を比較したところ、日米間では第1液を除いても試験液の組成が異なること、USPでは回転バスケット法が比較的多用されていること、USPではパドル法における50rpmの適用率が日本より低いこと、USPの試験液は多種多様で、塩酸が多用されていることが判明した。このように溶出試験条件（装置、攪拌速度、試験液）がUSPと日局及び局外規の間で異なる理由は、溶出試験法の目的、適用原則が統一されていないことにあると思われる。装置、操作法、判定基準だけでなく溶出試験の目的について調和を図り、その上で試験条件の適用原則を調和していく必要があるだろう。

A. 研究目的

溶出試験は国際調和の重要な課題の一つであり、装置、操作、判定に関しては既に調和されたが、完全に調和された訳ではない。問題の一つはQ値を用い、3段階の試験で適否を決める判定法で、第1段階と計量試験からなる第2段階ではOC曲線が著しく異なるという統計的欠陥を有しており、生物学的同等性を確保する上で不都合を生じる可能性がある。そこで、実際の製剤でどの様な不都合が生じるか検証を行った。また、溶出試験の国際調和を意味あるものにするには、各医薬品製剤の試験条件（装置、攪拌速度、試験液）についても調和を図ることが望まれる。そこで、試験条件（適用される装置、攪拌速度、試験液）が日米間でどの程度異なるか、検討した。また、試験液の組成についても比較、検討した。

B. 研究方法

1) 判定法に関する検討 アセトアミノフェン100mg錠についてパドル法、50rpm、水を試験液とし溶出試験を行った。得られたデータを基に、処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインで示されている溶出の許容値を参考にQ値を設定し、調和された判定法に従って適否を判定した。

2) 溶出試験条件の日米間の比較 即放性の錠剤、カプセルについて、USP28(2005)、日局14及び平成11年5月-16年10月の日本薬局方外医薬品規格第3部(JP Codex)において適用されている装置、攪拌速度、試験液について、比較、検討した。

(倫理面への配慮)
特になし。

C. 研究結果

1) 判定法 国際調和では、Q値を用い3段階の試験で適否を決める USP の判定法が採用されるに至った (Table 1)。この判定法を用いた場合、どの様な問題を生じるか、100 mg アセトアミノフェン錠について溶出試験を実施し検証した。溶出試験データを Fig. 1、Table 2 に示した。処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインでは、平均溶出率の差が10 %以内であれば生物学的に同等とみなしている。そこで、30分、40分において平均溶出率より約10 %下に75 %、85 %のQ値をそれぞれ設定した。第1段階の試験に適合するには、6個の試料の溶出率は全てQ+5 %以上、即ち80 %、90 %以上でなければならない。この基準に従った場合、当アセトアミノフェン錠の12個中3個は30分、80 %に達せず、また12個中2個は40分、90 %に達せず、第1段階の試験で不適になる可能性があることが分かった。しかしながら、第2段階では平均値がQ以上、個々の溶出率がQ-15 %以上の60 %、70 %以上であればよいので、いずれも全く問題なく適合する。100 %溶出する60分でQ値を設定した場合でもQ値は90 %となるため、12個中1個の試料は60分、95 %に達せず、第1段階の試験で不適になる可能性がある。このように、Q値を処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインで認められている10 %の許容域に基づいて厳しく設定した場合、標準偏差が3 %の臨床試験ロットでさえ、第1段階の試験で不適になる可能性があることが分かった。

2) 溶出試験法の日米間の比較

USP28(2005)、日局14及び日本薬局方外医薬品規格第3部(局外規)に記載されている即放性製剤の溶出試験規格(装置、試験液、攪拌速度、許容域)を参考資料1, 2, 3にそれぞれ示した。装置に関して、第1法(回転バスケット法)、第2法(パドル法)のいずれがより多く適用されているか、比較した。その結果、Table 3に示したように、USPではパドル法の適用率が60 %程度であるのに対し、日局では85 %、局外規では100 %と、日本ではパドル法が圧倒的に多く使用されていることが分かった。錠剤、カプセルに対するそれぞれの装置の適用率を調べたところ、

Table 4に示したように、USPではカプセルに対する回転バスケット法の適用率が約60 %、錠剤に対しては30 %で、カプセルに対する回転バスケット法の適用率が高いことが分かった。

攪拌速度については、Table 5に示したように、回転バスケット法ではUSP、日局共、100 rpmが約85 %程度の製剤に対して適用されていた。パドル法では、日局、USP共、50 rpmの適用率が約70 %程度であったが、局外規では90 %と高かった。USPでは75 rpmの適用が23 %、日局では100 rpmの適用率が21 %と高いのが特徴である。

試験液については、日局、局外規に比べUSPは多種多様の試験液を使用している(参考資料1)。塩酸を使用した試験液についてもTable 6に示したように、様々な濃度の液を用いている。塩酸を用いた試験液の使用率は30 %を超えており、日局の20 %、局外規の7 %と比較しかなり高い。水の使用率はUSP、日局共、約45 %程度であるが、局外規での使用率は約70 %と高い。また、USPではpH 6.8の使用率が3 %と日局、局外規に比べ低いことが分かった。個々の製剤に用いられている試験液を日局、USP間で比較してみたところ、Table 7に示したように、試験液が両者で一致している製剤は少ないことが判明した。

試験液の組成に関しては、日局の第一液とUSPのSimulated gastric fluid (SGF)は組成が同一であるが、他の試験液は組成が異なっていた (Table 8)。

D. 考察

局方における溶出試験の主要な目的は生物学的同等性を確保することであり、溶出試験の規格は臨床試験において有効性が確認されたロット(臨床試験ロット)を基に設定されなければならない。Q値を用い3段階の試験で適否を決めるUSPの判定法が国際調和試験法に採用されたが、その判定法は、第1段階と第2段階ではOC曲線が著しく異なるという統計的欠陥を有している。また、第2段階と第3段階との間でOC曲線は余り変わらず、第3段階の試験を実施しても余り意味がない判定法となっている。殊に問題なのは第1段階の試験で、6個の試料の溶出率が全てQ+5 %より高くなければならず、

Q の設定の仕方次第では、臨床試験ロットであっても第1段階の試験に合格しない可能性がある。国際調和で採用されたQ値を用いる判定法について、実際の製剤で妥当性を検証した。ヒト試験を行うことなく規格値を設定するには、処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの許容域に準じて、臨床試験ロットから10%の範囲内にQ値を設定することが望ましい。そこで、当ガイドラインに従い、平均溶出率から10%下にQ値を設定し、適否を検討したところ、標準偏差が3%程度の臨床試験ロットであっても第1段階の試験に合格しない可能性があることが分かった。第1段階の試験に適合させるためには、平均溶出率が臨床試験ロットより高いものを製造するか、あるいはQ値を低く設定する必要がある。前者の場合は臨床試験ロットよりバイオアベイラビリティが高くなってしまふ可能性があり、後者では低いQ値で生物学的同等性を保障できるか、ヒト試験で確認する必要性が生じてくる。いずれも好ましい選択肢でない。判定法は既に国際調和されたが、統計的に、あるいは生物学的同等性保障の観点から不備のある判定法は早急に改善する必要がある。

各製剤の溶出試験条件に関し、先ず、装置の適用頻度について、日米間で比較した結果、USPでは回転バスケット法が多く適用されていることが分かった。日局では溶出試験の適用原則を定め、可能な限りパドル法の使用を薦めているが、USPではそのような原則を定めていないためと思われる。特にカプセル剤に対してUSPでは回転バスケット法が多く適用されているが、その理由として、パドル法で試験する場合、シンカーが必要になるためと推測される。即ち、USPで用いられているコイル状のシンカーでは再現性のよい溶出試験データを得ることが難しいため、回転バスケット法を採用しているケースが多いと考えられる(日本では規格化されたシンカーを使用しているため、パドル法でも比較的、再現性のよい溶出試験データを得ることは可能で、敢えて回転バスケット法を採用する必要はない)。試験法の共通化を促進するためには、溶出試験法の適用原則を論じ、調和を図る必要がある。その際、シンカーについても調和する必要がある。実際、規格化された日局シンカーはUSPでも使用されつつある(Pharmacopeial Forum, 31, 340 (2005))。回転数については、パドル法では50rpmが多く適用されているが、その適用率は局外規で特に

高い。局外規収載製剤は、いずれ日局に移行する可能性が高いので、日局での50rpmの使用率は高まっていくと思われる。

試験液についても統一が望まれるが、試験液の組成を比較したところ、日局の第一液とUSPのSimulated gastric fluid (SGF)の組成が同一であることを除いて、他の試験液は組成が異なっていた。緩衝液の成分が溶出に影響を与えることは少なくないので、同じ試験結果を得るには試験液の組成の調和を図る必要がある。

各医薬品製剤に用いられている試験液を比較したところ、日局、局外規に比べUSPは多種多様の試験液が使用されていることが分かった。USPは日局、局外規と比べ、塩酸の使用率が高い。我が国の高齢者に無胃酸の人が多いことを考えると、試験液としては塩酸を避けることが望ましい。日局は溶出試験法の目的として、著しい生物学的非同等性を防ぐことを掲げ、その目的に沿うよう試験液を選択してきているが、USPには生物学的非同等性を防ぐという目的が示されていない。重要なことは、溶出試験の目的について調和を図ることで、その調和無しで装置、試験液、回転数の調和を図ることは容易でない。また、日局は環境への影響、試験液の調製のし易さを考慮し、識別性が優れているならば可能な限り水の使用を薦めている。USP、日局共、水の使用率は同程度であったが、局外規での水の使用率は約70%と高く、日局において水の使用率が将来的に高まっていくことは間違いない。USPではpH10緩衝液、n-propanolといった非生理的な試験液が使用されているのも特徴で、試験液選定の原則についても調和を図っていく必要がある。

E. 結論

- 国際調和ではQ値を用い、3段階の試験で適否を決めるUSPの判定法が採用された。処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの許容域に準じて、臨床試験ロットから10%下にQ値を設定し、実際の製剤でどのような問題を生じるか検討したところ、標準偏差3%程度では臨床試験ロットでさえ第1段階の試験に適合しない可能性があることが判明した。不備のある判定法は早急に改善する必要がある。
- USP、日局、局外規間で各医薬品の溶出試験

条件を比較したところ、日米間では第1液を除いても試験液の組成が異なること、USPでは回転バスケット法が比較的多用されていること、USPではパドル法における50rpmの適用率が日本より低いこと、USPの試験液は多種多様で、塩酸が多用されていることが判明した。このように溶出試験条件（装置、攪拌速度、試験液）がUSPと日局及び局外規の間で異なる理由は、溶出試験法の目的、適用原則が統一されていないことにあると思われる。装置、操作法、判定基準だけでなく溶出試験の目的について調和を図り、その上で試験条件の適用原則を調和していく必要がある。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Acceptance Table

Stage	Number tested	Acceptance Criteria
S1	6	Each value is not less than Q +5%
S2	6	Average value of the 12 dosage units ($S_1 + S_2$) is equal to or greater than Q, and no value is less than Q - 15%
S3	12	Average value of the 24 dosage units ($S_1 + S_2 + S_3$) is equal to or greater than Q, not more than 2 values are less than Q - 15%, and no value is less than Q - 25%.

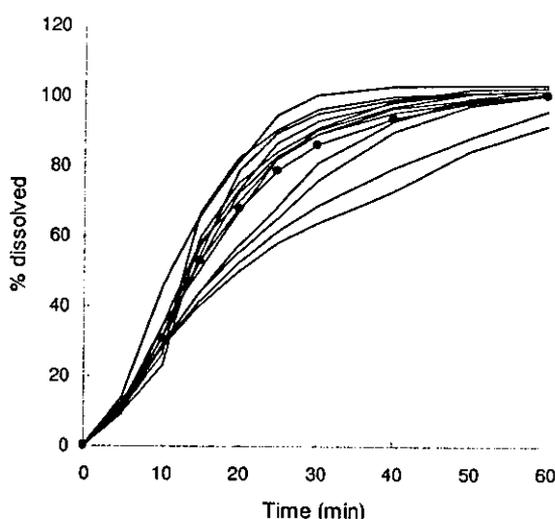


Fig. 1. Mean (•) and Individual dissolution profiles (solid lines) of 100 mg acetaminophen tablets (n=12) from an experimental lot by Paddle Method at 50 rpm in Water

Table 2. Dissolution of Acetaminophen from Tablets (n=12) of an Experimental Lot by Paddle Method at 50 rpm in Water

Time (min)	% dissolved												Mean	SD	
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8	No.9	No.10	No.11	No.12			
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	10.4	10.4	12.0	12.9	9.2	10.1	11.5	9.6	9.7	10.9	10.4	14.0	10.9	1.4	
10	28.2	29.1	27.9	28.4	34.3	28.4	34.2	23.0	31.4	31.3	26.0	45.5	30.6	5.4	
15	54.5	44.1	40.3	41.5	58.2	44.3	50.5	59.5	52.7	57.1	66.6	65.8	52.9	8.6	
20	78.8	55.5	49.9	52.3	69.8	57.5	67.1	75.2	72.4	73.3	82.3	81.3	68.0	11.0	
25	89.6	65.0	57.8	61.4	82.0	68.3	82.1	84.0	83.0	86.5	90.3	94.5	78.7	11.8	
30	95.1	75.8	63.8	68.7	89.1	81.0	90.4	90.7	89.0	92.9	96.4	100.2	86.1	10.9	
40	99.2	89.9	72.9	79.5	95.5	92.9	97.2	98.7	96.5	98.5	99.9	102.9	93.6	8.5	
50	101.1	97.7	84.7	88.4	98.8	99.8	100.7	102.2	99.2	101.2	101.2	103.4	98.2	5.5	
60	101.6	100.5	91.8	95.8	101.0	101.7	101.6	102.6	100.4	101.7	101.6	103.4	100.3	3.1	

Table 3. Application of Methods 1 and 2 to Dissolution Tests for Tablets and Capsules

	Method 1	Method 2
USP28	200 (39.0 %)	315 (60.9 %)
JP14	6 (15 %)	34 (85 %)
JP Codex	0 (0 %)	540 (100 %)

Figures show the number of products and the figures in parentheses show the application frequencies..

Table 4. Application of Methods 1 and 2 to Dissolution Tests for Tablets and Capsules

	Capsule		Tablet	
	Method 1	Method 2	Method 1	Method 2
USP28	76 (59.4 %)	52 (40.6 %)	123 (32.1 %)	260 (67.8 %)
JP14	1 (100 %)	0 (%)	5 (12.9 %)	34 (87.2 %)
JP Codex	0 (0 %)	81 (100 %)	0 (0 %)	459 (100 %)

Figures show the number of products and the figures in parentheses show the applications.

Table 5. Application Frequencies (%) of Stirring rates of Methods 1 and 2 in USP, JP and JP Codex

Method 1

	Stirring rate (rpm)					
	50	75	80	100	120	150
USP28	9	0.5	0.5	87.4	2	0.5
JP14	16.7	0	0	83.3	0	0
JP Codex	0	0	0	0	0	0

Method 2

	Stirring rate (rpm)					
	50	55	60	75	100	150
USP28	69.9	0.3	0.3	22.8	6.3	0.3
JP14	73.7	0	0	5.3	21.1	0
JP Codex	93.1	0	0	4.1	2.8	0

Table 6. Frequencies of Test Fluids Used for Dissolution Tests in USP, JP and JP Codex.

	0.01N HCl	0.1N HCl	1st fluid (SGF)	Other HCl	pH 6.8 or SIF	pH 7-10	Water
USP28	63 (12.1 %)	74 (14.3 %)	12 (2.3 %)	16 (3.1 %)	15 (2.9 %)	27 (5.2 %)	224 (43.2 %)
JP14			8 (20.0 %)		13 (32.5 %)	1 (2.5 %)	18 (45.0 %)
JP Codex			35 (6.7 %)		52 (10.0 %)	16 (3.1 %)	354 (67.8 %)

Figures show the number of products and the figures in parentheses show the application frequencies..

SGF: Simulated gastric fluid, SIF: Simulated intestinal fluid.

Table 7. Test Fluids Used for Dissolution Tests for Individual Drugs

Drug	Dosage form	Test Fluid	
		USP28	JP14
Amitriptyline HCl	Tablet	0.1N HCl	pH 6.8
Baclofen	Tablet	0.01N HCl	Water
Chlordiazepoxide	Tablet	SGF w/o pepsin	pH 6.8
Chlorpromazine HCl	Tablet	0.1N HCl	pH 6.8
Digitoxin	Tablet	dil HCl	HCl
Digoxin	Tablet	0.1N HCl	HCl
Ethacrynic Acid	Tablet	pH 8.0	Water
Furosemide	Tablet	pH 5.8	pH 6.8
Hydralazine HCl	Tablet	0.01N HCl	Water
Imipramine HCl	Tablet	0.1N HCl	pH 6.8
Indomethacin	Capsule	pH 7.2	pH 7.2
Isoniazid	Tablet	0.01N HCl	Water
Methyldopa	Tablet	0.1N HCl	Water
Metoclopramide	Tablet	Water	pH 6.8
Norgestrel and Ethinyl Estradiol	Tablet	0.0005% polysorbate80	Water
Perphenazine	Tablet	0.1N HCl	pH 6.8
Prednisolone	Tablet	Water	Water
Probenecid	Tablet	pH 7.5	pH 6.8
Procainamide HCl	Tablet	0.1N HCl	Water
Propylthiouracil	Tablet	Water	pH 6.8
Reserpine	Tablet	0.1N acetic acid	0.005% polysorbate80 in 0.005M acetic acid
Sulfipyrazone	Tablet	pH 6.8	pH 6.8
Tolbutamide	Tablet	pH 7.4	pH 7.4
Trichlormethiazide	Tablet	Water	Water
Trihexyphenidyl HCl	Tablet	pH 4.5	pH 6.8

SGF: Simulated gastric fluid, w/o: Without

Table 8. Composition of Test Fluids in JP and USP

	JP14				USP28			
	1st	2nd	JP6.8	pH6.8(1→2)	SGF	SIF	pH 6.8	pH 7.0
pH	ca. 1.2	ca. 6.8	6.86	6.90	ca. 1.2	6.8±0.1		
KH ₂ PO ₄		50.0	25.0	12.5		50.0	50.0	50.0
Na ₂ HPO ₄			25.0	12.5				
NaOH		23.6				>15.4	22.4	29.1
NaCl	34.2				34.2			
HCl	83.9				83.9			

SGF: Simulated gastric fluid, SIF: Simulated intestinal fluid

参考資料 1

Specifications of Dissolution for Immediate-Release Dosage Forms in USP28
(Time: min, Lower limit : Q)

Drug	Dosage form	Method	Stirring (rpm)	Test fluid	Time	Lower limit
Acetazolol Hydrochloride	Capsule	2	50	Water	30	80%
Acetamphen	Capsule	2	50	Water	45	75%
Acetamphen	Tablet	2	50	pH5.8 Phosphate	30	80%
Acetaminophen and Aspirin	Tablet	2	50	Water	45	75%
Acetaminophen,Aspirin,and Caffeine	Tablet	2	100	Water	60	75%
Acetaminophen and Caffeine	Tablet	2	100	Water	60	75%
Acetaminophen,Salts of Chlorpheniramine,Dextromethorphan and Phenylpropanolamine	Capsule	1	50	Water	45	75%
Acetaminophen,Salts of Chlorpheniramine,Dextromethorphan and Phenylpropanolamine	Tablet	2	50	0.1N HCl	45	75%
Acetaminophen,Salts of Chlorpheniramine,Dextromethorphan and Pseudoephedrine	Capsule	1	100	Water	45	75%
Acetaminophen,Salts of Chlorpheniramine,Dextromethorphan and Pseudoephedrine	Tablet	2	50	Water	45	75%
Acetaminophen and Codeine Phosphate	Capsule	2	50	0.1N HCl	30	75%
Acetaminophen and Codeine Phosphate	Tablet	2	50	0.1N HCl	30	75%
Acetaminophen and Diphenhydramine Citrate	Tablet	2	50	Water	45	75%
Acetaminophen,Diphenhydramine Hydrochloride and Pseudoephedrine Hydrochloride	Tablet	2	50	pH5.8-0.2M Phosphate	45	75%
Acetaminophen and Pseudoephedrine Hydrochloride	Tablet	2	50	pH5.8 Phosphate	45	75%
Acetazolamide	Tablet	1	100	0.01N HCl	60	75%
Acetohexamide	Tablet	1	100	pH7.6 Phosphate	60	75%
Acetohydroxamic Acid	Tablet	1	100	0.01N HCl	30	85%
Acyclovir	Capsule	1	100	0.1N HCl	45	75%
Acyclovir	Tablet	2	50	0.1N HCl	45	80%
Albendazole	Tablet	2	50	0.1N HCl	30	80%
Albuterol	Tablet	2	50	Water	30	80%
Allopurinol	Tablet	2	75	0.01N HCl	45	75%
Alprazolam	Tablet	1	100	pH6.0	30	80%
Altretamine	Capsule	1	100	0.1N HCl	30	80%
Amantadine Hydrochloride	Capsule	1	100	Water	45	75%
Amiloride Hydrochloride	Tablet	2	50	0.1N HCl	30	80%

Drug	Dosage form	Method	Stirring (rpm)	Test fluid	Time	Lower limit
Amiloride Hydrochloride and Hydrochlorothiazide	Tablet	2	50	0.1N HCl	30	75%
Aminobenzoate Potassium	Capsule	1	100	Water	45	75%
Aminobenzoate Potassium	Tablet	1	100	Water	45	75%
Aminocaproic Acid	Tablet	1	100	Water	45	75%
Aminoglutethimide	Tablet	1	100	dil HCl (7 in 1000)	30	70%
Aminophylline	Tablet	2	50	Water	45	75%
Aminosalicylate Sodium	Tablet	1	100	Water	45	75%
Aminosalicylic acid	Tablet	1	100	pH7.5 Phosphate	45	75%
Amitriptyline Hydrochloride	Tablet	1	100	0.1N HCl	45	75%
Amodiaquine Hydrochloride	Tablet	2	50	Water	30	75%
Amoxapine	Tablet	2	50	SGF w/o enzyme	30	80%
Amoxicillin Capsles 250mg	Capsule	1	100	Water	60	80%
Amoxicillin Capsles 500mg	Capsule	2	75	Water	60	80%
Amoxicillin	Tablet	2	75	Water	90	80%
Amoxicillin and Clavulanate Potassium	Tablet	2	75	Water	30	85%
Amphetamine Sulfate	Tablet	1	100	Water	45	75%
Ampicillin	Capsule	1	100	Water	45	75%
Ampicillin	Tablet	1	100	Water	45	75%
Anileridine Hydrochloride	Tablet	1	100	0.01N HCl	45	65%
Ascorbic Acid	Tablet	2	50	Water	45	75%
Aspirin	Capsule	1	100	0.05M AcOH	30	80%
Aspirin	Tablet	1	50	0.05M AcOH	30	80%
Buffered Aspirin	Tablet	2	75	0.05M AcOH	30	80%
Aspirin, Alumina, and Magnesia	Tablet	2	75	0.05M AcOH	45	75%
Aspirin, Alumina, and Magnesium Oxide	Tablet	1	100	0.05M AcOH	45	75%
Aspirin, Caffeine, and Dihydrocodeine Bitartrate	Capsule	1	50	0.05M AcOH	45	75%
Aspirin and Codeine Phosphate	Tablet	2	75	0.05M AcOH	30	75%
Aspirin, Codeine Phosphate, Alumina, and Magnesia	T	2	75	0.05M AcOH	30	75%
Astemizole	Tablet	2	100	SGF w/o enzyme	45	80%
Atenolol	Tablet	2	50	pH4.6 0.1N AcOH	30	80%
Atenolol and Chlorthalidone	Tablet	2	50	0.01N HCl	45	80%
Azatadine Maleate	Tablet	2	50	0.01N HCl	30	80%
Azathioprine	Tablet	2	50	Water	30	75%
Azithromycin	Capsule	2	100	pH6.0 sodium phosphate	45	75%
Bacampicillin Hydrochloride	Tablet	2	75	Water	30	85%
Baclofen	Tablet	2	50	0.01N HCl	30	75%
Bendroflumethiazide	Tablet	2	50	0.01N HCl	45	75%

Drug	Dosage form	Method	Stirring (rpm)	Test fluid	Time	Lower limit
Benztropine Mesylate	Tablet	2	50	0.1N HCl	30	80%
Betamethasone	Tablet	2	50	Water	45	75%
Betaxolol	Tablet	2	50	0.01N HCl	30	80%
Bethanechol Chloride	Tablet	2	50	0.1N HCl	30	80%
Biperiden Hydrochloride	Tablet	2	50	0.01N HCl	45	75%
Bromocriptine Mesylate	Capsule	2	50	0.1N HCl	60	75%
Bromocriptine Mesylate	Tablet	1	120	0.1N HCl	60	80%
Brompheniramine Maleate	Tablet	1	100	Water	45	75%
Bumetanide	Tablet	2	50	Water	30	85%
Buspirone Hydrochloride	Tablet	2	50	0.01N HCl	30	80%
Butabarbital Sodium	Tablet	1	100	Water	45	75%
Butalbital, Acetaminophen, and Caffeine	Capsule	1	100	Water	60	80%
Butalbital, Acetaminophen, and Caffeine	Tablet	2	50	Water	30	80%
Butalbital and Aspirin	Tablet	1	100	Water	60	75%
Butalbital, Aspirin, and Caffeine	Capsule	2	50	Water	60	75%
Butalbital, Aspirin, and Caffeine	Tablet	2	100	Water	60	75%
Butalbital, Aspirin, Caffeine and Codeine Phosphate	Capsule	2	50	Water	60	75%
Calcifediol	Capsule	2	50	Water	15	Rupture
Calcium Acetate	Tablet	2	50	Water	30	80%
Calcium Carbonate	Tablet	2	75	0.1N HCl	30	75%
Calcium Gluconate	Tablet	2	50	Water	45	75%
Calcium Lactate	Tablet	1	100	Water	45	75%
Calcium Pantothenate	Tablet	2	50	Water	45	75%
Dibasic Calcium Phosphate	Tablet	2	75	0.1N HCl	45	75%
Captopril	Tablet	1	50	0.01N HCl	20	80%
Captopril and Hydrochlorothiazide	Tablet	1	50	0.1N HCl	p20, Hy	80%
Carbamazepine	Tablet	2	75	1% SLS	60	75%
Carbenicillin Indanyl Sodium	Tablet	1	100	Water	45	75%
Carbidopa and Levodopa	Tablet	1	50	0.1N HCl	30	80%
Carbinoxamine Maleate	Tablet	2	50	Water	45	75%
Carisoprodol	Tablet	2	75	pH6.9 (0.05M) / α -amylase	60	80%
Carisoprodol and Aspirin	Tablet	2	75	Water	45	75%
Carisoprodol, Aspirin, and Codeine Phosphate	Tablet	2	75	Water	45	75%
Carteolol Hydrochloride	Tablet	2	50	Water	30	80%
Cefaclor	Capsule	2	50	Water	30	80%
Cefadroxil	Capsule	1	100	Water	30	80%
Cefadroxil	Tablet	2	50	Water	30	75%

Drug	Dosage form	Method	Stirring (rpm)	Test fluid	Time	Lower limit
Cefixime	Tablet	1	100	pH7.2	45	75%
Cefprozil	Tablet	1	100	Water	45	75%
Cefuroxime Axetil	Tablet	2	55	0.07N HCl	15 45	60 % 75 %
Cephalexin	Capsule	1	100	Water	30	80%
Cephalexin	Tablet	1	100	Water	30	80%
Cephradine	Capsule	1	100	0.12N HCl	45	75%
Cephradine	Tablet	2	75	0.12N HCl	60	85%
Chloral Hydrate	Capsule	2	50	Water	15	Rupture
Chloramphenicol	Capsule	1	100	0.01N HCl	30	85%
Chlordiazepoxide	Tablet	1	100	SGF w/o pepsin	30	85%
Chlordiazepoxide and Amitriptyline Hydrochloride	Tablet	1	100	SGF w/o pepsin	30	85%
Chlordiazepoxide Hydrochloride	Capsule	1	100	Water	30	85%
Chlordiazepoxide Hydrochloride and Clidinium Bromide	Capsule	1	100	Water	30	75%
Chloroquine Phosphate	Tablet	2	100	Water	45	75%
Chlorothiazide	Tablet	2	75	pH 8.0 Phosphate (0.05M)	60	75%
Chlorpheniramine Maleate	Tablet	2	50	Water	45	75%
Chlorpromazine Hydrochloride	Tablet	1	50	0.1N HCl	30	80%
Chlorpropamide	Tablet	2	50	Water	60	75%
Chlorthalidone	Tablet	2	75	Water	60	70%
Chlorzoxazone	Tablet	2	75	pH6.8 Phosphate	60	75%
Cimetidine	Tablet	1	100	0.01N HCl	15	75%
Cinoxacin	Capsule	1	100	pH6.5 Phosphate	30	60%
Clarithromycin	Tablet	2	50	0.1M sodium acetate	30	80%
Clemastin Fumarate	Tablet	2	50	pH4.0 Citrate	30	75%
Clindamycin Hydrochloride	Capsule	1	100	pH6.8 Phosphate	30	80%
Clofazimine	Capsule	2	50	Water	15	Rupture
Clofibrate	Capsule	2	75	5% SLS	180	75%
Clomiphene Citrate	Tablet	1	100	Water	30	75%
Clonazepam	Tablet	2	75	degassed Water	45	75%
Clonidine Hydrochloride	Tablet	2	50	0.01N HCl	30	75%
Clonidine Hydrochloride and Chlorthalidone	Tablet	2	100	Water	60	5 %0 %
Clorazepate Dipotassium	Tablet	2	50	0.01N HCl	30	80%
Cloxacillin Sodium	Capsule	1	100	pH6.8 Phosphate	30	80%
Codeine Phosphate	Tablet	2	50	Water	45	75%
Codeine Sulfate	Tablet	1	100	Water	45	75%
Colchicine	Tablet	1	100	Water	30	75%
Cortisone Acetate	Tablet	2	50	0.5% SLS	45	75%

Drug	Dosage form	Method	Stirring (rpm)	Test fluid	Time	Lower limit
Cyclizine Hydrochloride	Tablet	2	50	Water	45	75%
Cyclobenzaprine Hydrochloride	Tablet	1	50	0.1N HCl	30	75%
Cycloserine	Capsule	1	100	pH6.8 Phosphate	30	80%
Cyproheptadine Hydrochloride	Tablet	2	50	0.1N HCl	30	80%
Danazol	Capsule	2	75	0.75% SLS	30	75%
Dapsone	Tablet	1	100	dil HCl (2 in 100)	60	75%
Demeclocycline Hydrochloride	Capsule	2	75	Water	45	75%
Demeclocycline Hydrochloride	Tablet	2	75	Water	45	75%
Desipramine Hydrochloride	Tablet	2	50	0.1N HCl	60	75%
Dexamethasone	Tablet	1	100	dil HCl (1 in 100)	45	70%
Dexchlorpheniramine Maleate	Tablet	2	50	Water	45	75%
Dextroamphetamine Sulfate	Capsule	1	100	Water	45	75%
Dextroamphetamine Sulfate	Tablet	1	100	Water	45	75%
Diazepam	Capsule	1	100	0.01N HCl	45	85%
Diazepam	Tablet	1	100	0.1N HCl	30	85%
Diazoxide	Capsule	1	100	pH6.8 Phosphate	45	75%
Dichlorphenamide	Tablet	2	75	pH8.0 Phosphate (0.1M)	60	80%
Dicloxacillin Sodium	Capsule	1	100	Water	30	75%
Dicyclomine Hydrochloride	Capsule	2	50	0.01N HCl	45	75%
Dicyclomine Hydrochloride	Tablet	2	50	0.01N HCl	45	75%
Diethylcarbamazine Citrate	Tablet	2	50	Water	45	75%
Diethylprorion Hydrochloride	Tablet	2	50	Water	45	75%
Diflunisal	Tablet	2	50	pH7.20,0.1M Tris	30	80%
Digitoxin	Tablet	1	120	dil HCl (3/500)	30	60 %
Digoxin	Tablet	1	120	0.1N HCl	60	85 %
Diltiazem Hydrochloride	Tablet	2	75	Water	30	80%
Dimenhydrinate	Tablet	2	50	Water	45	75%
Diphenhydramine Hydrochloride	Capsule	1	100	Water	30	80%
Diphenhydramine and Pseudoephedrine	Capsule	1	100	Water	30	75%
Diphenoxylate Hydrochloride and Atropine Sulfate	Tablet	1	150	0.2M Acetic acid	45	75%
Dipyridamole	Tablet	2	50	0.1N HCl	30	70%
Disopyramide Phosphate	Capsule	2	50	Water	20	80%
Docusate Calcium	Capsule	2	50	Water	15	Rupture
Docusate Potassium	Capsule	2	50	Water	15	Rupture
Docusate Sodium	Capsule	2	50	Water	15	Rupture
Doxepin Hydrochloride	Capsule	1	50	Water	30	80%
Doxycycline	Capsule	2	75	0.01N HCl	60	85%

Drug	Dosage form	Method	Stirring (rpm)	Test fluid	Time	Lower limit
Doxycycline Hyclate	Capsule	2	75	Water	30	80%
Doxycycline Hyclate	Tablet	2	75	Water	90	85%
Doxylamine Succinate	Tablet	2	50	0.01N HCl	30	80%
Dronabinol	Capsule	2	50	Water	15	Rupture
Dydrogesterone	Tablet	2	100	0.3%SLS	60	75%
Dyphylline	Tablet	1	100	Water	45	75%
Enalapril Maleate	Tablet	2	50	pH6.8 Phosphate	30	80%
Enalapril Maleate and Hydrochlorothiazide	Tablet	2	50	Water	30	80%
Ephedrine Sulfate	Capsule	1	100	Water	30	80%
Ergoloid Mesylates	Capsule	2	50	Water	15	Rupture
Ergoloid Mesylates	Tablet	2	50	Water	30	75%
Ergonovine Maleate	Tablet	1	100	Water	45	75%
Ergotamine tartrate	Tablet	2	75	Tar	30	75%
Ergotamine Tartrate and Caffeine	Tablet	2	75	Tar	30	70%
Erythromycin	Tablet	2	50	pH6.8 Phosphate (0.05M)	60	70%
Erythromycin Ethylsuccinate	Tablet	2	50	0.01N HCl	45	75%
Erythromycin Stearate	Tablet	2	100	pH6.8 Phosphate (0.05M)	120	75%
Estradiol	Tablet	2	100	0.3% SLS	60	75%
Estropipate	Tablet	2	75	pH6.8 Phosphate (0.05M)	30	80%
Ethacrynic Acid	Tablet	2	50	pH 8.0 0.1M Phosphate	45	75%
Ethambutol Hydrochloride	Tablet	1	100	Water	45	75%
Ethchlorvynol	Capsule	2	50	Water	15	
Ethionamide	Tablet	1	100	0.1N HCl	45	75%
Ethosuximide	Capsule	1	50	pH6.8 Phosphate	30	80%
Ethotoin	Tablet	2	100	0.1N HCl	60	80%
Etidronate Disodium	Tablet	1	100	Water	30	70%
Etodolac	Tablet	1	100	pH6.8 Phosphate	30	80%
Famotidine	Tablet	2	50	pH4.5 Phosphate (0.1M)	30	75%
Fenopropfen Calcium	Capsule	1	100	pH7.0 Phosphate	60	75%
Fenopropfen Calcium	Tablet	1	100	pH7.0 Phosphate	60	75%
Ferrous Fumarate	Tablet	2	75	0.5% SLS in 0.1N HCl	45	75%
Ferrous Gluconate	Capsule	1	100	0.1N HCl	45	75%
Ferrous Gluconate	Tablet	2	150	SGF	80	80%
Ferrous Sulfate	Tablet	2	50	0.1N HCl	45	75%
Flecainide Acetate	Tablet	2	50	0.075N HCl	30	70%
Flucytosine	Capsule	2	100	Water	60	75%
Fludrocortisone Acetate	Tablet	2	75	0.01N HCl	30	80%
Flunixin Meglumine Granules	Granule	2	50	0.1N HCl	30	75%
Fluoxymesterone	Tablet	2	75	0.01N HCl	60	70%
Fluphenazine Hydrochloride	Tablet	1	100	0.01N HCl	45	75%
Flurazepam Hydrochloride	Capsule	1	100	0.01N HCl	20	75%
Flurbiprofen	Tablet	2	50	pH7.2 Phosphate	45	75%

Drug	Dosage form	Method	Stirring (rpm)	Test fluid	Time	Lower limit
Flutamide	Capsule	2	75	2% SLS	60	75%
Folic Acid	Tablet	2	50	Water	45	75%
Furosemide	Tablet	2	50	pH5.8 Phosphate	60	80%
Gemfibrozil	Capsule	2	50	pH7.5 Phosphate (0.2M)	45	80%
Gemfibrozil	Tablet	2	50	pH7.5 Phosphate (0.2M)	30	80%
Glipizide	Tablet	2	50	SIF w/o pancreatin	45	80%
Glycopyrrolate	Tablet	1	100	Water	45	75%
Griseofulvin	Capsule	2	50	5.4mg/ml SLS	30	80%
Griseofulvin	Tablet	2	75	40.0mg/ml SLS	90	75%
Ultramicrosized Griseofulvin	Tablet	2	75	5.4mg/ml SLS	45	80%
Guaifenesin	Capsule	1	100	Water	45	75%
Guaifenesin	Tablet	2	50	Water	45	75%
Guanabenz Acetate	Tablet	2	50	Water	60	75%
Guanadrel Sulfate	Tablet	2	50	pH6.8 Phosphate	20	70%
Guanethidine Monosulfate	Tablet	1	100	Water	45	75%
Guanfacine	Tablet	2	50	Water	45	75%
Haloperidol	Tablet	1	100	SGF	60	80%
Homatropine Methylbromide	Tablet	2	50	Water	45	75%
Hydralazine Hydrochloride	Tablet	1	100	0.01N HCl	45	75%
Hydrochlorothiazide	Tablet	1	100	0.1N HCl	60	60%
Hydrocodone Bitartrate	Tablet	2	50	Water	45	75%
Hydrocodone Bitartrate and Acetaminophen	Tablet	2	50	pH5.8 Phosphate	30	80%
Hydrocortisone	Tablet	2	50	Water	30	70%
Hydroflumethiazide	Tablet	2	50	dil HCL (1/100)	60	80%
Hydromonorphone Hydrochloride	Tablet	2	50	Water	45	75%
Hydroxychloroquine Sulfate	Tablet	2	50	Water	60	70%
Hydroxyurea	Capsule	2	50	Water	30	80%
Hydroxyzine Hydrochloride	Tablet	1(Test1)	50	Water	45	75%
Hydroxyzine Hydrochloride	Tablet	3(Test2)		Water	45	75%
Hydroxyzine Pamoate	Capsule	2	50	0.1N HCl	60	75%
Ibuprofen	Tablet	2	50	pH7.2 Phosphate	60	80%
Ibuprofen and Pseudoephedrine Hydrochloride	Tablet	2	50	pH7.2 Phosphate	30,45	75%
Imipramine Hydrochloride	Tablet	1	100	0.01N HCl	45	75%
Indapamide	Tablet	1	100	pH6.8 Phosphate (0.05M)	45	75%
Indomethacin	Capsule	1	100	pH7.2 Phosphate/Water(1:4)	20	80%
Isometheptene						
Mucate, Dichloralphenazone, and Acetaminophen	Capsule	1	100	Water	60	65%
Isoniazid	Tablet	1	100	0.01N HCl	45	80%