

目次

I.	序文.....	1
II.	背景.....	2
III.	推奨.....	3

企業向けガイドライン¹

CGMP における溶出試験装置 1 と 2 の機械的校正の適用

このガイダンスはこの表題に関する FDA の現行の考え方を述べるものである。いかなる人にも権利をもたらすものではなく、FDA 又は国民を束縛するものではない。他の替わりうるアプローチも、関連する法規や規則上の要求を満たすものであるなら、適用可能である。他のアプローチの適用についてのご相談の希望があれば、このガイダンスの施行に対して責任を負う FDA のスタッフに連絡を取って下さい。もしも適当な FDA のスタッフを特定できなければ、このガイダンスの表題のページに載せてある番号へ電話して下さい。

I. 序文

このガイダンスは、医薬品製造所（付属試験用実験室を含む）が、USP 溶出試験装置 1 及び 2 を校正する際に、溶出試験装置に関わる重要なパラメーターが機械的校正 (MC) の許容範囲にあることを保証するのを助けることを目的としている。このガイダンスは改良された MC 手順（例えばこのガイダンスに推奨されたもの）を、USP の一般試験法 <711> 溶出試験に記載されている溶出試験装置 1 及び 2 の現行の装置適合性試験の代替として使用することを推奨する。改良された MC 手順又は装置適合性試験のいずれを使っても、以下のような溶出試験における変動要因をコントロールするための適切な測定が成されることが望ましい。：溶存ガス、振動、ベッセルの寸法。

このガイダンスを含む FDA のガイダンス文書は法的強制力を有するものではない。特に規制上のあるいは法的な要求が示されない限り、ガイダンス文書は FDA の現在の考えを示しているのであって、単に推奨事項と見なされるべきものである。ガイダンス文書中に使用される should は、何かが示唆あるいは推奨されることを意味し、要求を意味するものではない。

¹ このガイダンスは FDA の医薬品評価・研究センター (Center for Drug Evaluation and Research) CDER によって作成された。

II. 背景

FDA の CGMP 規則は、試験室の装置を、確立された規格(21 CFR 211.160(b)(4) 及び 211.68)に従って適当な間隔で校正することを要求している。

このガイダンスで推奨される改良された MC 手順は、USP 一般試験法<711>溶出試験に記載されている USP 溶出試験装置 1 及び 2 の現行の装置適合性試験の代替として使用することが出来る。<711>章の装置適合性試験は溶出試験装置アッセンブリーが一定の MC 許容値に合致し、USP 標準錠剤による性能確認試験が実施されることを要求している。 ;しかしながら、USP<711>溶出試験装置アッセンブリーに指定された MC 許容値は、このガイダンスに推奨されている改良された MC 手順における許容値ほど、包括的または厳密なものではない。

FDA と USP の実験室で実施された最近の検証では、装置 1 及び 2 において、改良された MC 手順により最小にすることができる変動要因がいくつか見いだされた。 1996 年に PhRMA (米国研究製薬工業協会) の溶出委員会は溶出試験校正についての小委員会を組織した。 2000 年に小委員会は USP フォーラムで提案文書を報告し、その中で改良された機械的校正を、溶出試験装置を校正された状態に維持するために価値のある方法として推奨した。² CGMP 校正要求 (211.160(b)(4)章) を満足させるための改良された機械的校正手順の適用は、FDA の医薬品評価及び研究センター (CDER)、医薬品分析部 (DPA) によるプレゼンテーションに基づいて、2005 年 10 月 25 日に FDA の医薬品科学アドバイザー委員会 (ACPS) により認められた。³ DPA は計測の室内再現性と空間再現性の研究から、溶出試験データで見いだされる著しい変動は、6 つの溶出ベッセル間のセンタリングの差に帰することを示した。⁴ 他の研究では、DPA はベッセル間の変動は、機械的な変動が制御されていることを保証し、かつ、試料を入れる前に、溶存ガスの測定を行って、溶出試験液の脱気が適切であることを確認することにより最小化できることを示した。⁵ その後、溶出試験装置 1 と 2 を使用した USP による研究から、溶出試験結果の総合的な変動に寄与するいくつかの変数要因が見いだされた。^{6,7}

² 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.

³ Pharmaceutical Science Advisory Committee Meeting, October 25-26, 2005, transcript available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html#PharmScience>.

⁴ Gao Z, Moore TW, Smith AP, Doub W, Westenberger B and Buhse L, 2007, Gauge Repeatability and Reproducibility for Assessing Variability During Dissolution Testing: A Technical Note, AAPS PharmSciTech; 8(4): E1-E5.

⁵ Gao Z, Moore TW, Doub WH, Westenberger BJ, Buhse LF, 2006, Effects of Deaeration Methods on Dissolution Testing in Aqueous Media: A Study Using a Total Dissolved Gas Pressure Meter, Journal of Pharmaceutical Science; 95(7): 1606-1613.

⁶ Eaton J, Deng G, Hauck W, Brown W, Manning R, Wahab S, 2007, Perturbation Study of Dissolution Apparatus Variables-A Design of Experiment Approach, Dissolution Technologies; 14(2): 20-26.

これらの研究は、分析者が管理可能な重大な変動要因を明らかにした。公表されたデータにより、標準錠剤のロット内の溶出性の変動は、溶出試験の再現性の悪さにつながり、不確かさに寄与することを示している。変動要因への感度の悪さと不確かさは、標準錠剤が溶出試験装置を適切に校正するのを妨げる。

収集された公表研究成果とこれらから得られた結論から、FDA は、標準錠剤のみによる USP 溶出試験装置 1 と 2 の性能評価では、CGMP 規則 (211.160(b)(4)章) に要求されている装置の適切な校正が保証されないという結論に達した。改良された MC によれば、溶出試験機のオペレーターが、最近の研究から明らかにされた測定システムの重要な変動要因を最小にすることが可能である。

我々は 2007 年 8 月 1 日 (USP30 に対する 4 度目の中間改定発表) に、USP がその一般試験法<711>溶出試験法を次のように改定したことに注目している：(1) プレドニゾン錠とサリチル酸錠を説明するために、*キャリブレーション錠*という用語を、*標準錠剤*という用語に置き換え、(2) <711>“装置適合性試験、装置 1 及び 2”を“性能評価試験 (Performance Verification Test) 装置 1 及び 2”と改題した。<711>におけるこれらの変更を説明する中で、USP は“USP の標準錠剤はキャリブレーション錠ではなく—これらは性能評価で使用されている—USP は今後キャリブレーションという用語は使用しない”と述べている。続いて、USP は 2009 年 12 月 1 日付けで、<711>の溶出試験装置 1 及び 2 の性能評価試験においてサリチル酸標準錠剤の使用の中止を表明した (しかしプレドニゾン標準錠剤は存続する)。⁸

2007 年 10 月 USP は、試験室において、溶出試験装置の<711>における機械的許容差を調整する MC 手順のためのツールキット(toolkit)をウェブサイトに提示した。⁹しかし、USP<711>に指定された機械的許容差も、USP ツールキットに記載された MC 手順も、このガイダンスで推奨された改良された MC 手順より包括的または厳密なものではない。

⁷ Deng G, Ashley AJ, Brown WE, Eaton JW, Hauck WW et al., 2008, The USP Performance Verification Test, Part

⁸ USP 一般試験法<711> 溶出試験法の変更提案, Pharmacopeial Forum; 34(5), September-October 2008: 1243-1251.

⁹ 2007 年 10 月に出された、USP Toolkit, Draft 5.1, セクション I. 機械的校正は、インターネットで参照できる。 <http://www.usp.org/pdf/EN/dissolutionProcedureToolkit2007-10-04.pdf>.

III. 推奨

我々は適切に改良された MC 手順が、USP 溶出試験装置 1 及び 2 に、CGMP の校正要求 (211.160(b)(4)章) に合致する代替手法として適用されることを推奨する。校正手順はそれぞれの校正段階が実行される頻度を指示することが望ましい。校正の計画は、重要な意味を持つそれぞれのパラメーターにおいて、変動の大きさを考慮して決めることが望ましい。適切に改良された MC 手順の例として、CDER/DPA によって使用されている *溶出試験装置 1 及び 2 の機械的適格性*と題したものが、FDA のウェブサイトで提供されている。

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Centers/CDER/UCM142492.pdf>.

この手順には CDER/DPA がその試験所において溶出試験装置をセットアップし維持するために使用している MC 許容値が記述されている。機械的校正のその他の方法を溶出

試験装置のセットアップと保守のために使用することはできるが、選択した方法が、著しく試験結果の正確さと精度に影響を及ぼす機械的変動が十分に制御できるよう FDA の推奨する MC 手順と同等に高度である必要がある。¹⁰ 標準錠剤を使用する試験だけに依存する校正手順は通常推奨できない。なぜならば、その手順は装置が適切に校正されている保証を与えないし、溶出試験装置を正確な許容差に調整するための信頼するに足る根拠を与えることも無いからである。

<711>にある装置適合性試験あるいは書面による手順に従って実行する改良された MC 方法は、それぞれ 211.160(b)(4)と 211.68 の章に述べられているように、試験所の装置の校正及び製造時の機械装置に対する CGMP 要求を満たす。認可された医薬品に対して、適格性評価試験（例 USP<711>PVT）の代わりに、改良された MC 手順を適用することは、21CFR314.70(d)(2)(vii)と一致した申請者の次の年次報告におけるマイナーな変更として報告することが出来る。

改良された MC や装置適合性試験に加えて、製造者はさらに以下の溶出試験において認識されている以下の重要な変動要因を制御するための適切な測定をするのが望ましい。

1. 溶存ガス — 時折、溶存ガスが製剤の周りに泡を生じ、溶出試験の結果に影響を及ぼすことがある。¹¹ この変動要因を除くために、溶出試験液の脱気を行う。USP 法では、(41°C で減圧濾過後、使用前に 37°C まで冷却する) 脱気するには時間がかかるため、試験所によっては常温で攪拌と真空脱気のような代替の方法を使用している。¹² プレドニゾン錠を、代替の脱気方法の性能を評価する際の標準錠剤として使用できる。その他の方法として、CDER/DPA は、試験液中の全溶存ガス量を測定するために、全溶存ガス圧測定装置を使っている。CDER/DPA は室温で全溶存ガスの飽和度 60%未満までの脱気を推奨している。

¹⁰ASTM E 2503-07, バスケットおよびパドル法の溶出試験の装置適合性試験の標準的手法、も参照のこと

¹¹他に溶出試験結果に影響を与える可能性のある要因として以下のようなものがある。(1) 自動サンプリングが使用される場合のサンプリングノズルの太さ；(2) 錠剤やカプセルを試験液の入れるときの方法、シンカーの使用も含む（錠剤やカプセルをベッセルの底部に沈めるために設計された用具）；(3) バスケットの構造（バスケットの固定にクリップを使用しているものと、O-リングを使用しているものがある）；(4) 振動；(5) 機械的校正操作の正確さ。

¹²Moore T, 1996, Dissolution testing: A Fast Efficient Procedure for Degassing Dissolution Medium, Dissolution Technologies; 3(2): 3-5.


2. 振動 — 溶出試験装置又は試験液に著しい振動があってはならない。装置の搬入及び日常のセットアップ中に防ぐべきいくつかの振動源は：
 - 周囲の環境（HVAC、近くの装置又は機械などの運転）
 - 溶出試験装置そのもの又はそれらを構成している装置
 - 外部の加熱用循環恒温水槽¹⁴
3. ベッセルの寸法 — ベッセルの対称性及び他の寸法も溶出試験に影響を及ぼ

す。ベッセルは USP<711>における寸法と許容差の基準に合致し、不規則な形状又は欠陥が無いが日常的に点検することが望ましい。

- ¹³ Gao Z, Moore TW, Doub WH, Westenberger BJ, Buhse LF, 2006, Effects of Deaeration Methods on Dissolution Testing in Aqueous Media: A Study Using a Total Dissolved Gas Pressure Meter, *Journal of Pharmaceutical Science*; 95(7): 1606-1613.
- ¹⁴ 振動源と推奨される基準に関する詳細な情報は 2007 年 10 月に出された, USP Toolkit, Draft 5.1 のセクション 1, 機械的校正, 1.2 振動に記載されている。
<http://www.usp.org/pdf/EN/dissolutionProcedureToolkit2007-10-04.pdf>.
- ¹⁵ F ベッセルの試験結果に及ぼす形状に関するリストは 2007 年 10 月に出された, USP Toolkit, Draft 5.1 のセクション 1, 機械的校正, 2.5.3 ベッセルに記載されている。
<http://www.usp.org/pdf/EN/dissolutionProcedureToolkit2007-10-04.pdf>.

添付資料5

FDA薬剤分析部溶出装置1及び2の機械的校正

	Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
		Page 1 of 10	
Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2		Effective Date: June 2, 2006	

Sections included in this document

- Table of Contents
- Document history
- 1. Purpose
- 2. Scope/Policy
- 3. Responsibilities
- 4. Background
- 5. References
- 6. Procedure
- 7. Records
- 8. Glossary - Not applicable
- 9. Attachments


	Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
		Page 2 of 10	
Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2		Effective Date: June 2, 2006	

Table of Contents

1. Purpose.....3
 2. Scope/Policy3
 3. Responsibilities.....3
 4. Background.....3
 5. References.....3
 6. Procedure3
 7. Records7
 8. Glossary7
 9. Attachments7


Document History

Version 2 The procedure was modified to allow its use with all of the manufacturer’s dissolution equipment at DPA.

Document history					
Version #	Status (I, R, C)	Date Approved	Location of Change History	Name & Title	
				Contact	Approving Official
1.0	I	November 21, 2005	In Document	James Allgire	Lucinda F. Buhse
2.0	R	May 31, 2006	In Document	James Allgire Chemist, DPA	Lucinda F. Buhse Acting Dir. OTR

Chronologically track the original document and/or approved revisions or cancellations.

- (a) Version # of the Document
- (b) Status: I = Initial; R = Revision; C = Cancel
- (c) Date Approved by the Approving Official
- (d) Location of the Change History
- (e) Name, Title of Contact/Approving Official: Include the organization abbreviation in the title. The contact may or may not be the author.

	Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
			Page 3 of 10
Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2			Effective Date: June 2, 2006

1. Purpose

The purpose of this document is to establish the setup, mechanical calibration, and operation checks for dissolution Apparatus 1 (Basket) and 2 (Paddle).

2. Scope/Policy

This procedure applies to all Apparatus 1 and 2 dissolution equipment at the Division of Pharmaceutical Analysis (DPA).

3. Responsibilities

3.1 Analyst

- Check the vessel, basket, and paddle dimensions on receipt.
- Perform the maintenance procedures as per the manufacturer’s recommendation.
- Perform the mechanical calibration on receipt, after the instrument is moved, after the instrument is repaired, and six months after the previous calibration. If the instrument is not being used routinely the six month mechanical calibration can be performed before performing the first dissolution test after the six month time interval.
- Perform the operation checks at each time of use.

4. Background

The setup, mechanical, and operational checks are used to minimize variability during dissolution testing.

5. References

- USP General Chapter <711>
- <1092> The Dissolution Procedure: Development and Validation, Pharmacopeial Forum, 31(5), 2005, p.1463

6. Procedure

Wherever possible, tools should be traceable to NIST.

6.1 Apparatus setup


During apparatus setup or after replacement of parts, verify the following dimensions. Certificates of Analysis (COA) or Certificates of Conformity (COC) may be used to document the measurements. Discard any parts that do not meet specifications.

Vessel Dimensions

Use an appropriate measuring device to verify that the vessel dimensions conform to the specifications listed in the USP General Chapter <711> Dissolution. The vessel must have cylindrical sides and a hemispherical bottom which must be smooth and without defects.

Basket Dimensions

Each basket must conform to the dimensions shown in the USP General Chapter <711> Dissolution in Figure 1, Basket Stirring Element. An appropriate measuring device is used to make the measurements.

	Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
		Page 4 of 10	
Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2			Effective Date: June 2, 2006

Paddle Dimensions

Each paddle must conform to the dimensions shown in the USP General Chapter <711> Dissolution in Figure 2. An appropriate measuring device is used to make the measurements.

6.2 Maintenance

Follow the manufacturer's maintenance recommendations and maintenance schedule.

6.3 Mechanical Calibration

Perform the following in the order given for mechanical calibration of each apparatus. Some iteration may be necessary if extensive adjustments are needed. Perform these tests every 6 months or after any repair, move, etc. If the instrument is not in routine use, the mechanical calibration may be performed prior to performing the first dissolution test after the six month interval. Some dissolution instruments require the use of manufacturer's supplied special tools or incorporate automatic mechanical devices to perform the following tests. These may be used provided they follow the general principle of the procedure.

Shaft Wobble

A runout gauge is placed on top of the vessel plate, and the drive module is positioned so that the gauge probe touches the shaft about 2 cm above the top of the paddle blade or basket. The gauge is placed so that the probe slightly presses in on the turning shaft. If a mechanical gauge is used, the gauge's pointer should read slightly more than zero. The pointer will vary from a minimum to a maximum reading, and the difference is called the wobble. The specification is ≤ 1.0 mm total runout.


Paddle and Basket Shaft Verticality

Lower the drive unit to where it would be during an actual dissolution test. If necessary the shaft verticality may be checked with the shafts raised above the drive unit. Place an accurate bubble level on the front edge of each of the shafts. The bubble should be within the lines of the level. Rotate the level 90° so it is on the side of the shaft. The bubble should again be within the lines of the level for each shaft. If the shafts are not vertical adjust the feet of the apparatus until they are vertical.

A digital leveling device may also be used to determine the shaft verticality. The shaft must be $\leq 0.5^\circ$ from vertical.

Basket Wobble

A runout gauge is placed on top of the vessel plate and the drive unit is positioned so that the gauge probe touches the bottom rim of the basket. The gauge is placed so that the probe slightly presses in on the turning shaft. If a mechanical gauge is used, the gauge's pointer should read slightly more than zero. The pointer will vary from a minimum to a maximum reading and the difference is called the wobble. The specification is ≤ 1.0 mm total runout.

	Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
		Page 5 of 10	
Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2		Effective Date: June 2, 2006	

Vessel Centering

The vessel plate of an apparatus may warp or bend or the thickness of a vessel lip or centering collar lip may not be perfectly uniform. If either of these occurs, even though the shafts are vertical and the vessel plate is level, the vessel walls may not be vertical.


Use centering tools which measure centering inside the vessel. Two centering tools are used to center the vessels around the paddle or basket shafts and to align the vessels so that their sides are vertical. For the paddle method, the bottom of one centering tool is placed 2 mm above the top of the paddle blade and the bottom of the second centering tool is clamped on the shaft 80 mm above the blade with the probes positioned in the same direction towards the glass vessel wall. For the basket method, the bottom of one centering tool is placed 2 mm above the top of the basket and the bottom of one centering tool is placed 60 mm above the top of the basket with the probes positioned in the same direction towards the glass vessel wall. Carefully lower the shaft and centering tools into the vessels so that the paddle blade or basket bottom is about 2.5 cm above the bottom of the vessel. Manually rotate the shaft slowly and check the centering at both levels. If the vessel is not centered at either level, adjust the vessel to center it. Adjustments can be made by rotating the vessel or the vessel with the centering collar inside the vessel plate, moving the vessel sideways within the vessel plate or placing shims (such as tape) under one side of the lip of the vessel or vessel centering collar. Repeat this process until both bottom and top positions are centered within 1.0 mm from the center line.

An alternative procedure is to use a mechanical or digital centering device that centers the inside of the vessel around the shaft or a surrogate shaft. The centering is measured at two positions inside the vessel in the cylindrical portion, one near the top but below the rim and one just above the bottom portion of the vessel. The shaft or surrogate shaft must be centered within 1.0 mm from the center line.

Vessel Verticality

The vessel verticality can be calculated using the centering measurements and the difference in height between the two measurements or it can be determined using a digital leveling device placed on the inside wall of the vessel. The verticality should be determined at two positions 90° apart. Adjustments can be made by placing shims (such as tape) under one side of the lip of the vessel or vessel centering collar. The vessel must be $\leq 1.0^\circ$ from vertical.

After each vessel has been centered and made vertical, each vessel and vessel plate opening must be numbered and a mark must be placed on the lip of each vessel and on the vessel plate directly next to the mark on the vessel lip. Each vessel must be returned to the same vessel plate opening and positioned in the exact same position inside the vessel plate opening for all future dissolution tests.

	Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
	Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2		Page 6 of 10 Effective Date: June 2, 2006

Basket and Paddle Depth

The actual distance between the bottom of the vessel and bottom of the basket or paddle is determined. If the depth of the basket/paddle is adjustable, first a depth gauge is used to set the distance between the bottom of the paddle blade or basket and the bottom of the vessel. The depth gauge is set at 25 mm and placed on the bottom of the vessel. Each shaft is raised into the apparatus drive module. The drive unit is then lowered to its operating position. The paddle or basket is then lowered into the vessel until it touches the top of the depth gauge. The shafts are locked into this height. This is repeated for each shaft. The specification is 25 mm \pm 2 mm.

Rotational Speed

A tachometer should be used to measure the rotational speed of the paddle or basket. The shafts should be rotating smoothly at \pm 2 rpm of the target value.

6.4 Operation

Before each test perform the following:

Basket Examination

Each basket must be visually examined for defects such as rusting, corrosion, wires sticking out beyond the basket, clogged mesh holes or deformed mesh sides.

Paddle Examination

Each paddle must be visually examined for defects such as rusting, corrosion or loose pieces of coating on the paddles (for paddles coated with Teflon or another coating).

Vessel Examination

Each vessel must be free of scratches, cracks, pits and residue.

Vessel Temperature

The temperature of the medium inside each vessel is measured at time of use. The limit is \pm 0.5°C of the target temperature. The target temperature is usually 37°C for Apparatus 1 and 2.

Vibration

The USP criteria of: "No part of the assembly, including the environment in which the assembly is placed, contributes significant motion, agitation, or vibration beyond that due to the smoothly rotating stirring element" is followed.


6.5 Additional Variables

Basket Shafts (Clips versus O rings)

The diagram of the basket stirring element in the USP General Chapter <711> shows that the basket shaft has clips to hold the basket. Some basket shafts have O rings to hold the basket in place instead of clips. The clips change the hydrodynamics of the medium causing slightly increased dissolution results with certain formulations. In order to conform to the USP diagram, DPA chemists must use basket shafts with clips or use detachable basket clips unless the dissolution method states otherwise.

Sinkers

Sinkers are required for capsules that float when the Apparatus 2 (Paddle) method is used. Some commercial sinkers have too many coils that trap the capsule material inside the sinker. DPA

	Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
		Page 7 of 10	
Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2			Effective Date: June 2, 2006

uses sinkers that are recommended by the USP. A detailed procedure on how to make them is in the proposed USP General Chapter <1092> The Dissolution Procedure: Development and Validation, USP Pharmacopeial Forum, 31(5), 2005, p. 1463. If a method states to use a particular commercially available sinker, the DPA chemist must use the specified sinker.

7. Records


The date, analyst, dissolution vessels' manufacturer, and the dissolution apparatus's manufacturer, model number, and serial number will be recorded on the appropriate Mechanical Calibration Report Sheet (see Attachment A and B) along with the appropriate observations. The completed report sheet will be placed in the report sheet folder for that apparatus. Each dissolution apparatus will have its own report sheet folder.

8. Glossary

Not Applicable

9. Attachments

- Attachment A - Mechanical Calibration Report Sheet--Apparatus 1 (Basket)
- Attachment B - Mechanical Calibration Report Sheet--Apparatus 2 (Paddle)


	Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
		Page 8 of 10	
Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2			Effective Date: June 2, 2006

Signatures

Approving Official's Signature:

BJ Westenberger _____ 6/1/06
 Benjamin J Westenberger, Deputy Director Date

LF Buhse _____ 6/1/06
 Lucinda F Buhse, Director Date

 Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
	Page 9 of 10	
Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2		Effective Date: June 2, 2006

ATTACHMENT A

BASKET APPARATUS QUALIFICATION REPORT SHEET


Date _____ Analyst _____

Dissolution Apparatus: Manufacturer _____ Model # _____ Serial # _____

Dissolution Vessels: Manufacturer _____

MECHANICAL CALIBRATION REPORT SHEET -- APPARATUS 1 (BASKET)

Calibration Parameter	Point of Measurement	Results & Comments	Tools Used	Specifications
Shaft wobble	2 cm above top of basket	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤ 1.0 mm total runout
Shaft verticality	Along shaft	Record results at 2 points that are 90° apart. Shaft is vertical.: (Y/N) Shaft1 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft2 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft3 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft4 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft5 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft6 Pt1: _____ Pt2: _____		Bubble must be with-in the lines of bubble level ≤ 0.5° from vertical
Basket wobble	Bottom of basket rim	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤ 1.0 mm total runout
Vessel/Shaft centering	Step 1: Measured lower position Step 2: Measured upper position	Step 1: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____ Step 2: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤ 1.0 mm from centerline
Vessel verticality	Straight portion of vessel at two places 90° apart	1. _____ 2. _____		≤ 1.0° from vertical
Height check/Basket depth	Basket bottom	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		25 ± 2 mm
Rotational speed		50 rpm _____ 100 rpm _____		± 2 rpm

	Food and Drug Administration Division of Pharmaceutical Analysis	Document #: DPA-LOP.002	Version #: 2.0
		Page 10 of 10	
Title: Mechanical Qualification of Dissolution Apparatus 1 and 2		Effective Date: June 2, 2006	

Attachment B

PADDLE APPARATUS QUALIFICATION REPORT SHEET

Date _____ Analyst _____

Dissolution Apparatus: Manufacturer _____ Model # _____ Serial # _____ Dissolution Vessels: Manufacturer _____

MECHANICAL CALIBRATION REPORT SHEET -- APPARATUS 2 (PADDLE)

Calibration Parameter	Point of Measurement	Results & Comments	Tools Used	Specifications
Shaft wobble	2 cm above top of paddle blade	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤ 1.0 mm total runout
Shaft verticality	Along shaft	Record results at 2 points that are 90° apart. Shaft is vertical: (Y/N) Shaft1 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft2 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft3 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft4 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft5 Pt1: _____ Pt2: _____ Shaft6 Pt1: _____ Pt2: _____		Bubble must be with-in the lines of bubble level ≤ 0.5° from vertical
Vessel/Shaft centering	Step 1: Measured lower position Step 2: Measured upper position	Step 1: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____ Step 2: 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		≤ 1.0 mm from centerline
Vessel verticality	Straight portion of vessel at two places 90° apart	1. _____ 2. _____		≤ 1.0° from vertical
Height check/Paddle depth	Paddle bottom	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____		25 ± 2 mm
Rotational speed		50 rpm _____ 100 rpm _____		± 2 rpm

添付資料6 FDA薬剤分析部溶出装置1及び3の機械的校正の日本語訳

FDA 薬剤分析部
溶出装置 1 及び 2 の機械的校正
 文書番号 **DPA-LOP.002 Ver.2.0** 発効日：2006 年 6 月 2 日

目 次

1. 目的
2. 範囲・方針
3. 責任
4. 背景
5. 参照
6. 手順
7. 記録
8. 用語集—適応なし
9. 添付書類

文書履歴

バージョン 2 手順は、DPA ですべての製造メーカーの溶出試験装置に適用されるように修正された。

文書履歴					
バージョン#	状態 (I,R,C)	承認日	変更履歴 の場所	名前と肩書き	
				担当者	認証役員
1.0	I	2005 年 11 月 21 日	文書中	James Allgire	Lucinda F. Buhse
2.0	R	2006 年 5 月 31 日	文書中	James Allgire DPA の化学者	Lucinda F. Buhse, OTR の取締役代行

年代順に、原本や承認された改訂またはキャンセル箇所を追ってください。

- (a) 文書のバージョン番号
- (b) 状態： I=最初； R=改定； C=キャンセル
- (c) 認証役員による認証日
- (d) 変更履歴の場所
- (e) 氏名、担当者の肩書き／認証役員：肩書きに組織の略字を含めてください。
 担当者は報告書の作成者であるなしを問わない。

1. 目的

本文書の目的は溶出装置 1 (バスケット) と 2 (パドル) のセットアップ, 機械較正, 及び操作チェックを確立することである。

2. 範囲/方針

この手順は DPA (薬剤分析部)における全ての溶出装置 1 と 2 に適用する。

3. 責任

3.1 分析者

- 受け入れ時に, 容器, バスケット, そしてパドルの寸法をチェックする。
- メーカーの推奨法に従って, メンテナンス手順を実行する。
- 機械較正を受け入れ時, 装置の移動後, 装置の修理後, そして前回の較正終了後 6 ヶ月毎に実行する。もし, 装置が日常的に使用されないなら, 6 ヶ月の機械較正は 6 ヶ月間隔後の最初の溶出試験を行う前に実行しても良い。
- 操作チェックは使用の都度, 実行すること。

4. 背景

セットアップ, 機械的及び操作上のチェックは溶出試験中の変動を最小限にする為に用いられる。

5. 参照

- USP General Chapter <711>
- <1092> 溶出手順: 開発とバリデーション, USP Forum,31(5), 2005, p. 1463

6. 手順

可能な限り, 用具は NIST (国立標準技術研究所) のトレーサビリティ下にあること。

6.1 装置のセットアップ

装置のセットアップ中, 又は部品交換後, 以下の寸法を確認すること。
分析証明書 (COA) または適合証明書 (COC) を, 測定 of 文書として使用しても良い。
規格に適合しない部品は廃棄すること。

容器の寸法

容器の寸法が USP General Chapter <711> Dissolution の仕様に一致することを確認するために, 適当な測定装置をしようする。
容器は, なめらかで, きれいな円筒形の側面と半球状の底を持っていなければならない。

バスケット寸法

各々のバスケットは, USP General Chapter <711> Dissolution の図 1 (回転バスケット) に示される寸法に一致しなければならない。測定には, 適当な測定装置を使用する。

パドル寸法

パドルは, USP General Chapter <711> Dissolution の図 2 に示される寸法に一致しなければならない。測定には, 適当な測定装置を使用する。