

Figure 1. Disintegration apparatus. (All dimensions are expressed in mm.)

PROCEDURE

◆ **Uncoated Tablets**— Place 1 dosage unit in each of the six tubes of the basket and, if prescribed, add a disk. Operate the apparatus, using ◆ water or ◆ the specified medium as the immersion fluid, maintained at $37 \pm 2^\circ$. At the end of the time limit specified ◆ in the monograph, ◆ lift the basket from the fluid, and observe the tablets: all of the tablets have disintegrated completely. If 1 or 2 tablets fail to disintegrate completely, repeat the test on 12 additional tablets. The requirement is met if not fewer than 16 of the total of 18 tablets tested are disintegrated.

◆ **Plain-Coated Tablets**— Apply the test for *Uncoated Tablets*, operating the apparatus for the time specified in the individual monograph.

Delayed-Release (Enteric-Coated) Tablets— Place 1 tablet in each of the six tubes of the basket and, if the tablet has a soluble external sugar coating, immerse the basket in water at room temperature for 5 minutes. Then operate the apparatus using simulated gastric fluid TS maintained at $37 \pm 2^\circ$ as the immersion fluid. After 1 hour of operation in simulated gastric fluid TS, lift the basket from the fluid, and observe the tablets: the tablets show no evidence of disintegration, cracking, or softening. Operate the apparatus, using simulated intestinal fluid TS maintained at $37 \pm 2^\circ$ as the immersion fluid, for the time specified in the monograph. Lift the basket from the fluid, and observe the tablets: all of the tablets disintegrate completely. If 1 or 2 tablets fail to disintegrate completely, repeat the test on 12 additional tablets: not fewer than 16 of the total of 18 tablets tested disintegrate completely.

Buccal Tablets— Apply the test for *Uncoated Tablets*. After 4 hours, lift the basket from the fluid, and observe the tablets: all of the tablets have disintegrated. If 1 or 2 tablets fail to disintegrate completely, repeat the test on 12 additional tablets: not fewer than 16 of the total of 18 tablets tested disintegrate completely.

Sublingual Tablets— Apply the test for *Uncoated Tablets*. At the end of the time limit specified in the individual monograph: all of the tablets have disintegrated. If 1 or 2 tablets fail to disintegrate completely, repeat the test on 12 additional tablets: not fewer than 16 of the total of 18 tablets tested disintegrate completely.

Hard Gelatin Capsules— Apply the test for *Uncoated Tablets*. Attach a removable wire cloth, which has a plain square weave with 1.8- to 2.2-mm mesh apertures and with a wire diameter of 0.60 to 0.655 mm, as described under *Basket-Rack Assembly*, to the surface of the upper plate of the basket-rack assembly. Observe the capsules within the time limit specified in the individual monograph: all of the capsules have disintegrated except for fragments from the capsule shell. If 1 or 2 capsules fail to disintegrate completely, repeat the test on 12 additional capsules: not fewer than 16 of the total of 18 capsules tested disintegrate completely.

Soft Gelatin Capsules— Proceed as directed under *Hard Gelatin Capsules*. ◆

¹ The use of automatic detection employing modified disks is permitted where the use of disks is specified or allowed. Such disks must comply with the requirements for density and dimension given in this chapter.

Auxiliary Information— Please [check for your question in the FAQs](#) before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee

General
Chapter

[William E. Brown](#)
Senior Scientific
Liaison
1-301-816-8380

(GCDF2010) General Chapters - Dosage
Forms

USP34–NF29 Page 276

Pharmacopeial Forum: Volume No. 34(1) Page 155

01/2009:20901

2.9.1. DISINTEGRATION OF TABLETS AND CAPSULES

This test is provided to determine whether tablets or capsules disintegrate within the prescribed time when placed in a liquid medium under the experimental conditions presented below.

For the purposes of this test, disintegration does not imply complete dissolution of the unit or even of its active constituent. Complete disintegration is defined as that state in which any residue of the unit, except fragments of insoluble coating or capsule shell, remaining on the screen of the test apparatus or adhering to the lower surface of the discs, if used, is a soft mass having no palpably firm core.

Use apparatus A for tablets and capsules that are not greater than 18 mm long. For larger tablets or capsules use apparatus B.

TEST A - TABLETS AND CAPSULES OF NORMAL SIZE

Apparatus. The apparatus consists of a basket-rack assembly, a 1 litre, low-form beaker, 149 ± 11 mm in height and having an inside diameter of 106 ± 9 mm for the immersion fluid, a thermostatic arrangement for heating the fluid between 35°C and 39°C , and a device for raising and lowering the basket in the immersion fluid at a constant frequency rate between 29 and 32 cycles per minute, through a distance of 55 ± 2 mm. The volume of the fluid in the vessel is such that at the highest point of the upward stroke the wire mesh remains at least 15 mm below the surface of the fluid, and descends to not less than 25 mm from the bottom of the vessel on the downward stroke. At no time should the top of the basket-rack assembly become submerged. The time required for the upward stroke is equal to the time required for the downward stroke, and the change in stroke direction is a smooth transition, rather than an abrupt reversal of motion. The basket-rack assembly moves vertically along its axis. There is no appreciable horizontal motion or movement of the axis from the vertical.

Basket-rack assembly. The basket-rack assembly consists of 6 open-ended transparent tubes, each 77.5 ± 2.5 mm long and having an inside diameter of 21.85 ± 1.15 mm and a wall 1.9 ± 0.9 mm thick; the tubes are held in a vertical position by 2 plates, each 90 ± 2 mm in diameter and 6.75 ± 1.75 mm in thickness, with 6 holes, each 24 ± 2 mm in diameter, equidistant from the centre of the plate and equally spaced from one another. Attached to the under surface of the lower plate is a woven stainless steel wire cloth, which has a plain square weave with 2.0 ± 0.2 mm mesh apertures and with a wire diameter of 0.615 ± 0.045 mm. The parts of the apparatus are assembled and rigidly held by means of 3 bolts passing through the 2 plates. A suitable means is provided to suspend the basket-rack assembly from the raising and lowering device using a point on its axis.

The design of the basket-rack assembly may be varied somewhat provided the specifications for the glass tubes and the screen mesh size are maintained. The basket-rack assembly conforms to the dimensions shown in Figure 2.9.1.-1.

Discs. The use of discs is permitted only where specified or allowed. Each tube is provided with a cylindrical disc 9.5 ± 0.15 mm thick and 20.7 ± 0.15 mm in diameter. The disc is made of a suitable, transparent plastic material having a specific gravity of 1.18-1.20. 5 parallel 2 ± 0.1 mm holes extend between the ends of the cylinder. One of the holes is centered on the cylindrical axis. The other holes are centered 6 ± 0.2 mm from the axis on imaginary

lines perpendicular to the axis and parallel to each other. 4 identical trapezoidal-shaped planes are cut into the wall of the cylinder, nearly perpendicular to the ends of the cylinder. The trapezoidal shape is symmetrical; its parallel sides coincide with the ends of the cylinder and are parallel to an imaginary line connecting the centres of 2 adjacent holes 6 mm from the cylindrical axis. The parallel side of the trapezoid on the bottom of the cylinder has a length of 1.6 ± 0.1 mm and its bottom edges lie at a depth of 1.5 mm to 1.8 mm from the cylinder's circumference. The parallel side of the trapezoid on the top of the cylinder has a length of 9.4 ± 0.2 mm and its centre lies at a depth of 2.6 ± 0.1 mm from the cylinder's circumference. All surfaces of the disc are smooth.

If the use of discs is specified, add a disc to each tube and operate the apparatus as directed under Procedure. The discs conform to the dimensions shown in Figure 2.9.1.-1.

The use of automatic detection employing modified discs is permitted where the use of discs is specified or allowed. Such discs must comply with the requirements of density and dimension given in this chapter.

Procedure. Place 1 dosage unit in each of the 6 tubes of the basket and, if prescribed, add a disc. Operate the apparatus using the specified medium, maintained at $37 \pm 2^\circ\text{C}$, as the immersion fluid. At the end of the specified time, lift the basket from the fluid and observe the dosage units: all of the dosage units have disintegrated completely. If 1 or 2 dosage units fail to disintegrate, repeat the test on 12 additional dosage units. The requirements of the test are met if not less than 16 of the 18 dosage units tested have disintegrated.

TEST B - LARGE TABLETS AND LARGE CAPSULES

Apparatus. The main part of the apparatus (Figure 2.9.1.-2) is a rigid basket-rack assembly supporting 3 cylindrical transparent tubes 77.5 ± 2.5 mm long, $33.0 \text{ mm} \pm 0.5$ mm in internal diameter, and with a wall thickness of 2.5 ± 0.5 mm. Each tube is provided with a cylindrical disc 31.4 ± 0.13 mm in diameter and 15.3 ± 0.15 mm thick, made of transparent plastic with a relative density of 1.18-1.20. Each disc is pierced by 7 holes, each 3.15 ± 0.1 mm in diameter, 1 in the centre and the other 6 spaced equally on a circle of radius 4.2 mm from the centre of the disc. The tubes are held vertically by 2 separate and superimposed rigid plastic plates 97 mm in diameter and 9 mm thick, with 3 holes. The holes are equidistant from the centre of the plate and equally spaced. Attached to the under side of the lower plate is a piece of woven gauze made from stainless steel wire 0.63 ± 0.03 mm in diameter and having mesh apertures of 2.0 ± 0.2 mm. The plates are held rigidly in position and 77.5 mm apart by vertical metal rods at the periphery. A metal rod is also fixed to the centre of the upper plate to enable the assembly to be attached to a mechanical device capable of raising and lowering it smoothly at a constant frequency of between 29 and 32 cycles per minute, through a distance of 55 ± 2 mm.

The assembly is suspended in the specified liquid medium in a suitable vessel, preferably a 1 litre beaker. The volume of the liquid is such that when the assembly is in the highest position the wire mesh is at least 15 mm below the surface of the liquid, and when the assembly is in the lowest position the wire mesh is at least 25 mm above the bottom of the beaker and the upper open ends of the tubes remain above the surface of the liquid. A suitable device maintains the temperature of the liquid at 35 - 39°C .

The design of the basket-rack assembly may be varied provided the specifications for the tubes and wire mesh are maintained.

Method. Test 6 tablets or capsules either by using 2 basket-rack assemblies in parallel or by repeating the procedure. In each of the 3 tubes, place 1 tablet or capsule and, if prescribed, add a disc; suspend the assembly in

the beaker containing the specified liquid. Operate the apparatus for the prescribed period, withdraw the assembly and examine the state of the tablets or capsules. To pass the test, all 6 of the tablets or capsules must have disintegrated.

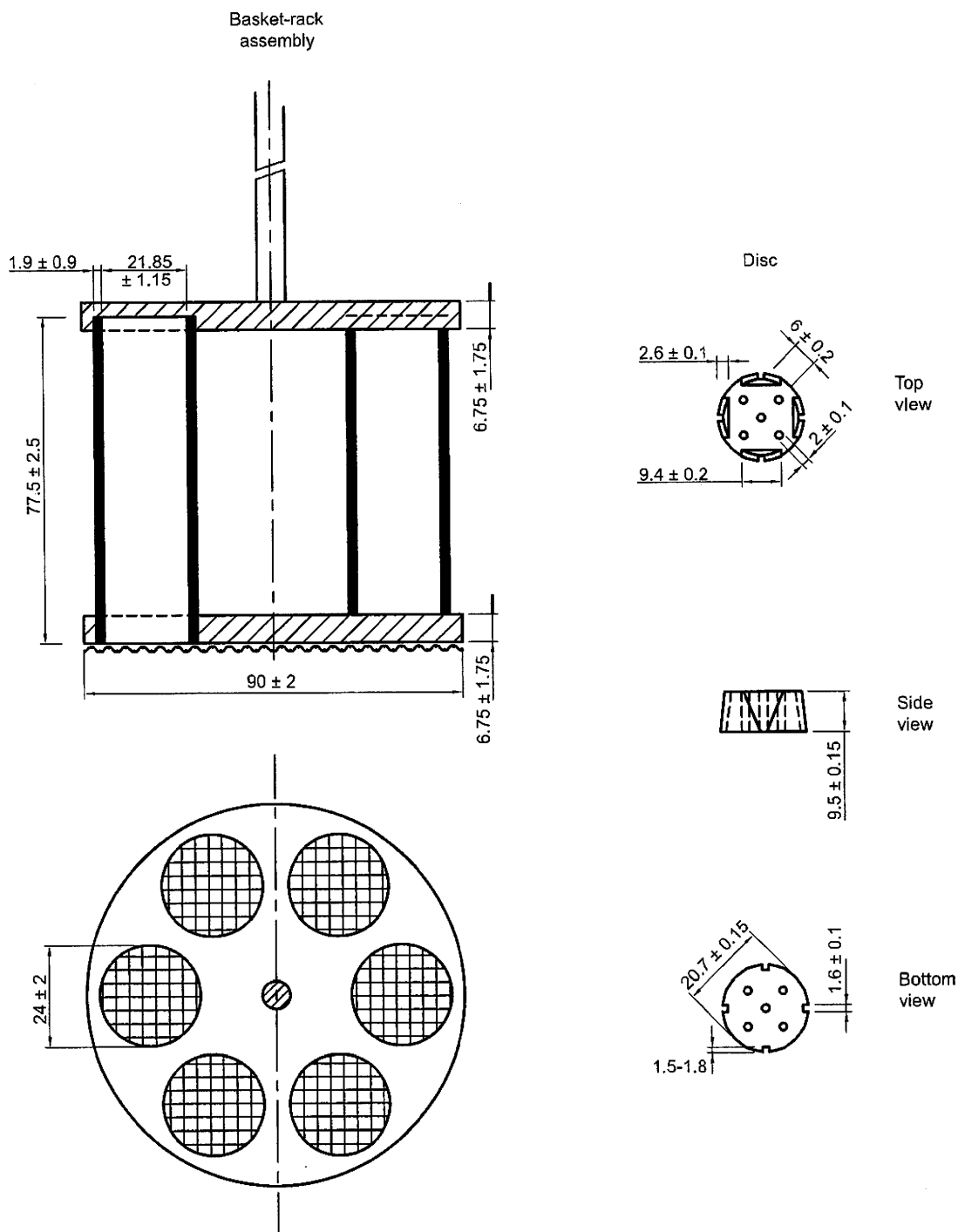


Figure 2.9.1-1. – Disintegration apparatus A

Dimensions in millimetres

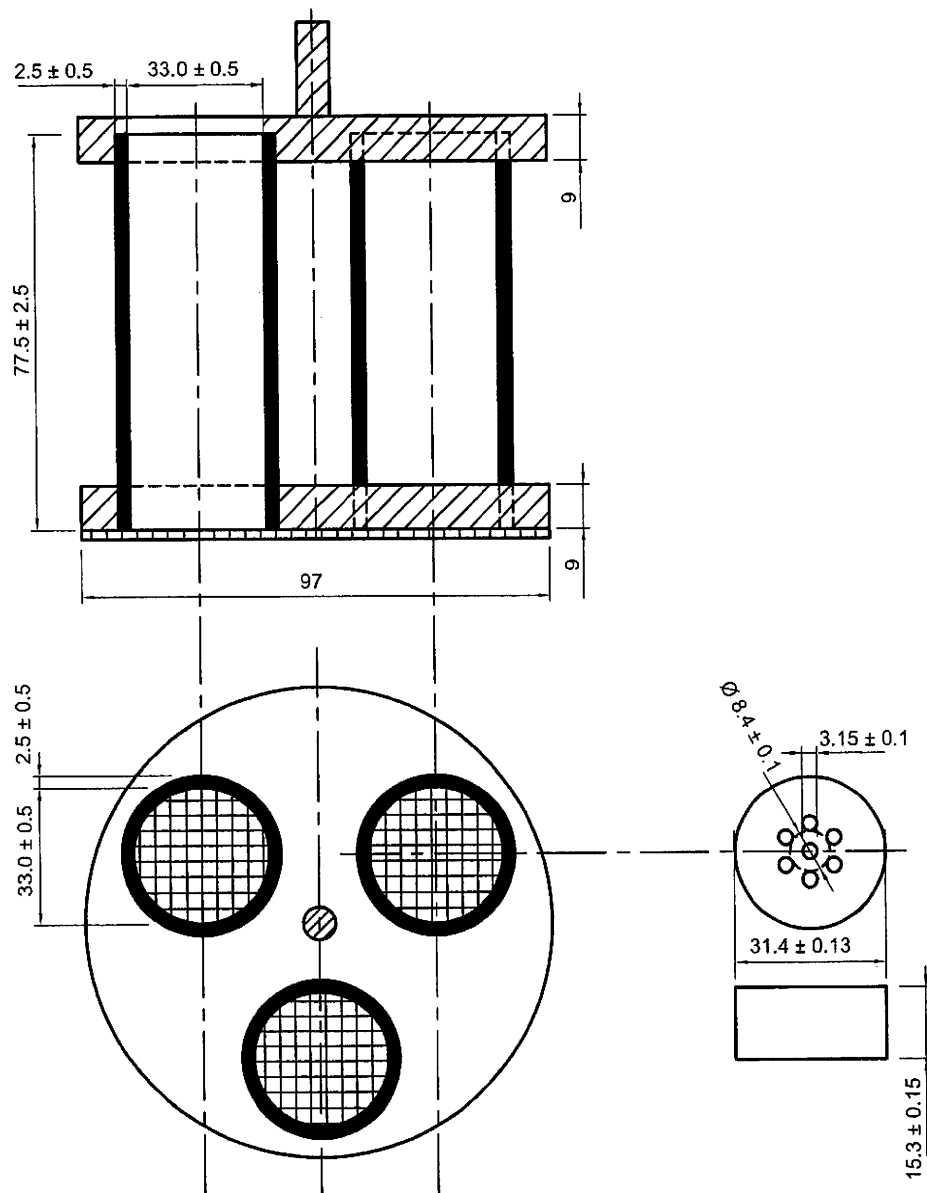


Figure 2.9.1-2. – Disintegration apparatus B
Dimensions in millimetres

01/2009:20933 particle orientation within the sample); and diffraction line profiles (depending on instrumental resolution, crystallite size, strain and specimen thickness).

2.9.33. CHARACTERISATION OF CRYSTALLINE AND PARTIALLY CRYSTALLINE SOLIDS BY X-RAY POWDER DIFFRACTION (XRPD)

Every crystalline phase of a given substance produces a characteristic X-ray diffraction pattern.

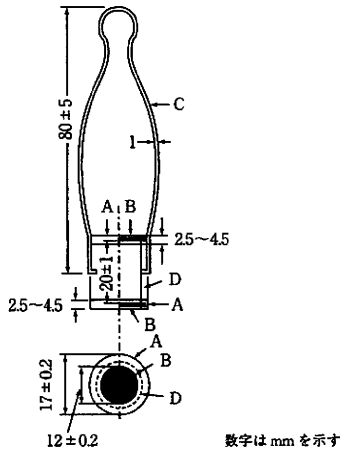
Diffraction patterns can be obtained from a randomly oriented crystalline powder composed of crystallites or crystal fragments of finite size. Essentially 3 types of information can be derived from a powder diffraction pattern: angular position of diffraction lines (depending on geometry and size of the unit cell); intensities of diffraction lines (depending mainly on atom type and arrangement, and

Experiments giving angular positions and intensities of lines can be used for applications such as qualitative phase analysis (for example, identification of crystalline phases) and quantitative phase analysis of crystalline materials. An estimate of the amorphous and crystalline fractions⁽¹⁾ can also be made.

The X-ray powder diffraction (XRPD) method provides an advantage over other means of analysis in that it is usually non-destructive in nature (specimen preparation is usually limited to grinding to ensure a randomly oriented sample). XRPD investigations can also be carried out under *in situ* conditions on specimens exposed to non-ambient conditions, such as low or high temperature and humidity.

(1) There are many other applications of the X-ray powder diffraction technique that can be applied to crystalline pharmaceutical substances such as: determination of crystal structures, refinement of crystal structures, determination of crystallographic purity of crystalline phases, characterisation of crystallographic texture, etc. These applications are not described in this chapter.

目の開き0.42mm, 線径0.29mmの耐酸性の網を置いて, 先の円筒の両端に密着させたものである。補助筒の上下の網の間隔は 20 ± 1 mmとし, 外側中央部に直径1mmの耐酸性針金を用いて高さ 80 ± 5 mmの取手を付ける。補助筒は, 顆粒剤及び腸溶顆粒を充てんしたカプセル剤を試験するとき用いる。



A及びD: プラスチック筒
B: 網目の開き0.42mm, 線径0.29mmの耐酸性の網
C: 耐酸性針金の取手

◆図6.09-2 補助筒◆

2. 操作法

2.1. 即放性製剤

錠剤, カプセル剤, 丸剤(生薬を含む丸剤を除く)について, 試験器の6本のガラス管にそれぞれに試料1個ずつを入れ, 補助筒の使用が規定されている場合は補助筒を入れ, 別に規定するもののほか, 試験液に水を用いて, $37 \pm 2^\circ\text{C}$ で試験器を作動させる。別に規定するもののほか, 素錠は30分後, コーティング錠及び丸剤は60分後, カプセル剤は20分後, 試験器を試験液から引き上げ, 試料の崩壊の様子を観察する。試料の残留物をガラス管内に全く認めないか, 又は認めても明らかに原形をとどめない軟質の物質であるとき, あるいは不溶性の剤皮又はカプセル皮膜の断片であるとき, 試料は崩壊したものとす。すべての試料が崩壊した場合, 適合とする。1個又は2個が崩壊しなかった場合, 更に12個の試料について試験を行い, 計18個の試料うち16個以上の試料が崩壊した場合, 適合とする。生薬を含む丸剤については, 試験液に崩壊試験第1液を用いて同様に, 60分間, 試験を行う。試料の残留物をガラス管内に認めるときは, 引き続き崩壊試験第2液で60分間, 試験を行う。

顆粒剤及びシロップ用剤については, 30号ふるい(500 μm)を用いて製剤の粒度の試験法(6.03)に準じてふるい, 30号ふるいに残留するもの0.10gずつをそれぞれ補助筒6個にとり, 補助筒を試験器のガラス管に1個ずつ入れて固定し, 別に規定するもののほか, 試験液に水を用いて, $37 \pm 2^\circ\text{C}$ で試験器を作動させる。別に規定するもののほか, 剤皮を施していない顆粒は30分後, 剤皮を施した顆粒は60分後, 試験器を試験液から引き上げ, 補助筒を取り出して試料の崩壊の様子を観察する。試料の残留物を補助筒内に全く認めないか, 又は認めても明らかに原形をとどめない軟質の物質であるとき, あるいは剤皮の断片であるとき, 崩壊したものとす。すべての補助筒内の試料が崩壊した場合, 適合とする。1個又は2個の補助筒内の試

料が崩壊しなかった場合, 更に12個の試料について試験を行い, 計18個の試料のうち16個以上の試料が完全に崩壊した場合, 適合とする。

◆2.2. 腸溶性製剤

別に規定するもののほか, 崩壊試験第1液及び崩壊試験第2液による2つの試験を別々に行う。

2.2.1. 腸溶錠及び腸溶性カプセル剤

(i) 崩壊試験第1液による試験: 試験液に崩壊試験第1液を用いて120分間, 即放性製剤の操作法に従って試験を行う。腸溶錠及び腸溶性カプセル剤が壊れた場合, 又は腸溶性皮膜が開口, 破損した場合, 崩壊したものとす。すべての試料が崩壊しない場合, 適合とする。1個又は2個が崩壊した場合は, 更に12個の試料について試験を行い, 計18個の試料のうち16個以上の試料が崩壊しない場合, 適合とする。

(ii) 崩壊試験第2液による試験: 試験液に崩壊試験第2液を用いて60分間, 即放性製剤の操作法に従って試験を行い, 崩壊の適否を判定する。

2.2.2. 腸溶顆粒剤及び腸溶顆粒を充てんしたカプセル剤

顆粒剤又はカプセル剤中より取り出した内容物を30号ふるい(500 μm)を用いて製剤の粒度の試験法(6.03)に準じてふるい, 30号ふるいに残留するもの0.10gずつをそれぞれ補助筒6個にとり, 補助筒を試験器のガラス管に1個ずつ入れて固定し, 次の試験を行う。

(i) 崩壊試験第1液による試験: 試験液に崩壊試験第1液を用いて60分間, 即放性製剤の操作法に従って試験を行う。試験器の網目から落ちる顆粒数が15粒以内のとき, 適合とする。

(ii) 崩壊試験第2液による試験: 試験液に崩壊試験第2液を用いて30分間, 即放性製剤の操作法に従って試験を行い, 崩壊の適否を判定する。

6.10 溶出試験法

本試験法は, 三業局方での調和合意に基づき規定した試験法である。

なお, 三業局方で調和されていない部分は「◆」で囲むことにより示す。

本試験は, 経口製剤について溶出試験規格に適合しているかどうかを判定するために行うものであるが, 併せて著しい生物学的非同等を防ぐことを目的としている。本試験における試料とは, 最小投与量に相当するもので, 錠剤では1錠, カプセルでは1カプセル, その他の製剤では規定された量を意味する。

1. 装置

1.1. 回転バスケット法の装置 (装置1)

装置は, ふたがでできるガラス又は透明で化学的に不活性な材質¹⁾の容器, モーター, 回転軸及び円筒形のバスケットからなる。容器は, 適当な大きさの恒温水槽に設置するか又は恒温ジャケットなどに入れ, 加温する。恒温水槽又は恒温ジャケットは, 試験中の容器内温度が $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ となるように, また, 恒温水槽内の液体が滑らかに動くように調整する。攪拌部の滑らかな回転以外には, 装置が設置された周辺環境や装置に起因する揺動や振動が生じないようにする。試験中は, 試料及び攪拌

状態を観察できるようにする。容器は底部が半球形の円筒形で、容積は1L、高さ160~210mm、内径は98~106mmで、容器の上部には出縁がある。試験液の蒸発を防ぐために、容器にふたをする²⁾。回転軸は、どの部分でも容器の垂直方向の中心軸からの隔たりを2mm以内とし、滑らかに回転させ、結果に影響を及ぼすような揺動及び振動が生じないようにする。回転数の可変部は、規定された回転数の±4%の範囲で回転するよう調節する。

図6.10-1に示す回転軸とバスケットは、ステンレス(SUS316)製、あるいはそれと同等の不活性な材質を使用する。また、金で約2.5µmの厚さに被覆したバスケットを用いることができる。試験開始時に、試料を乾燥したバスケットに入れる。試験中は、容器の内底とバスケットの下端との距離は25±2mmに固定する。

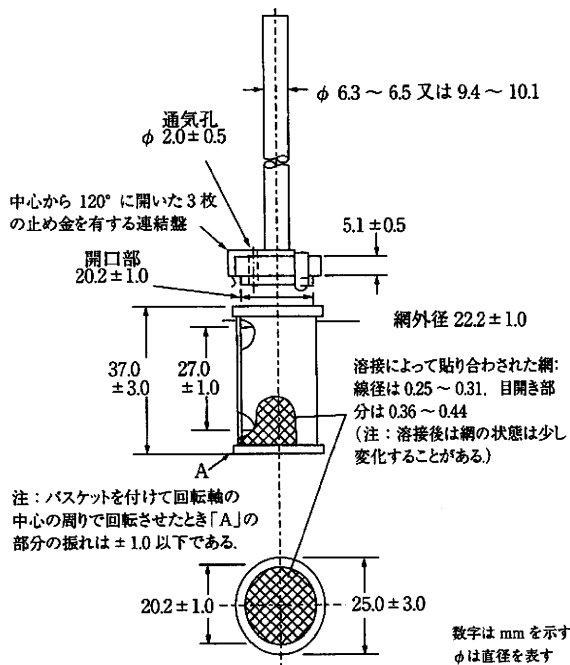


図6.10-1 装置1、回転軸及びバスケットの部分

1.2. パドル法の装置 (装置2)

装置は、装置1と同様のものを用いるが、攪拌部には攪拌翼と回転軸からなるパドルを用いる。回転軸は、どの部分でも容器の垂直方向の中心軸からの隔たりが2mm以内とし、滑らかに回転させ、結果に影響を及ぼすような揺動及び振動が生じないようにする。パドルの仕様は図6.10-2に示すとおりで、攪拌翼の垂直方向の軸が回転軸の中心を貫通し、攪拌翼の底部は回転軸の下端と同一平面となるようにする。試験中は、容器の内底と攪拌翼の下端との距離は25±2mmに固定する。攪拌翼と軸は金属又は化学的に不活性で堅牢な材質の一体化したものをを用いる。試験中に攪拌翼と回転軸をしっかりと固定できるならば、両者が取り外せるパドルを用いることができる。攪拌翼と回転軸は、化学的に不活性にするために適当な被覆剤で覆うことができる。試料は、攪拌翼の回転を始める前に、◆**通例**◆容器の底部に沈める。試料が浮く場合には、らせん状に数回巻いた針金のような、化学的に不活性な材質でできた小型の締め付けないシンカー又は例として図6.10-2aに示したシンカーを試料に取り付けることができる。また、それら以外のバリデー

トされたシンカーを用いることもできる。◆**シンカーを使用**◆することが規定されている場合、シンカーは別に規定するもののほか、図6.10-2aに示したものをを用いる。◆

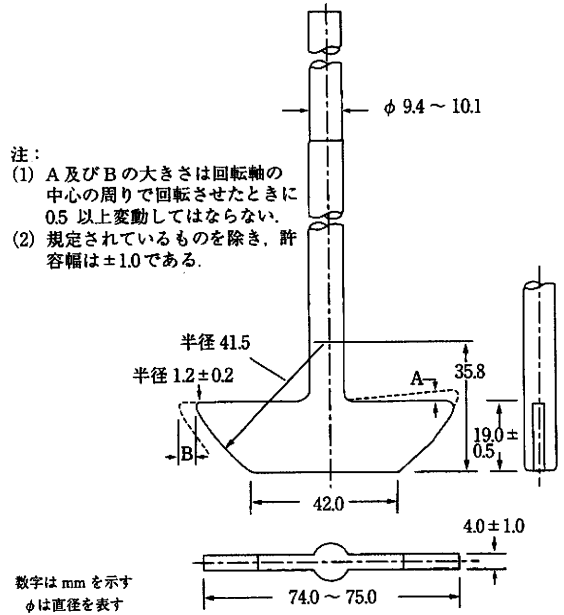
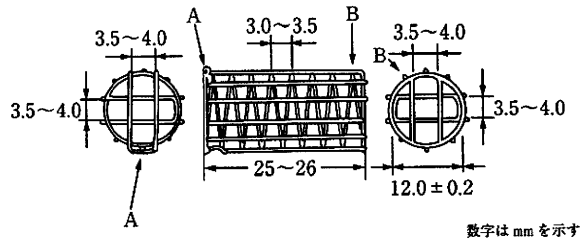


図6.10-2 装置2、回転軸及びパドルの攪拌翼部分



A: 耐酸性針金の留め金
B: 耐酸性針金の支柱

図6.10-2a シンカーの仕様例

1.3. フロースルーセル法の装置 (装置3)

装置は、試験液の貯槽と送液用ポンプ、フロースルーセル、試験液を37±0.5°Cに保つための恒温水槽からなる。フロースルーセルは医薬品各条で規定された大きさのものを使用する。

送液用ポンプは、フロースルーセルの中を上向きに試験液を送液する。送液用ポンプは、毎分4~16mLの送液が可能で標準的な毎分4, 8, 16mLの送液ができるものを使用する。送液用ポンプは定流量(表示流量の±5%)で送液でき、脈流の波形は毎分120±10パルスの正弦波でなければならない。ただし、脈流が生じない送液用ポンプを用いてもよい。フロースルーセル法による溶出試験では、送液速度と、脈流の有無が規定されなければならない。

透明で化学的に不活性な材質でできたフロースルーセル(図6.10-3及び6.10-4参照)を垂直に設置し、セルの上部には、未溶解の粒子が流失するのを防ぐため、(医薬品各条で規定された)フィルターシステムを装着する。標準的なセルの直径は12及び22.6mmで、セルの下部にある円錐の先端に試験液導入チューブを保護するために直径約5mmのビーズを置き、その上に直径約1mmのガラスビーズを入れ円錐内を満たす。特殊

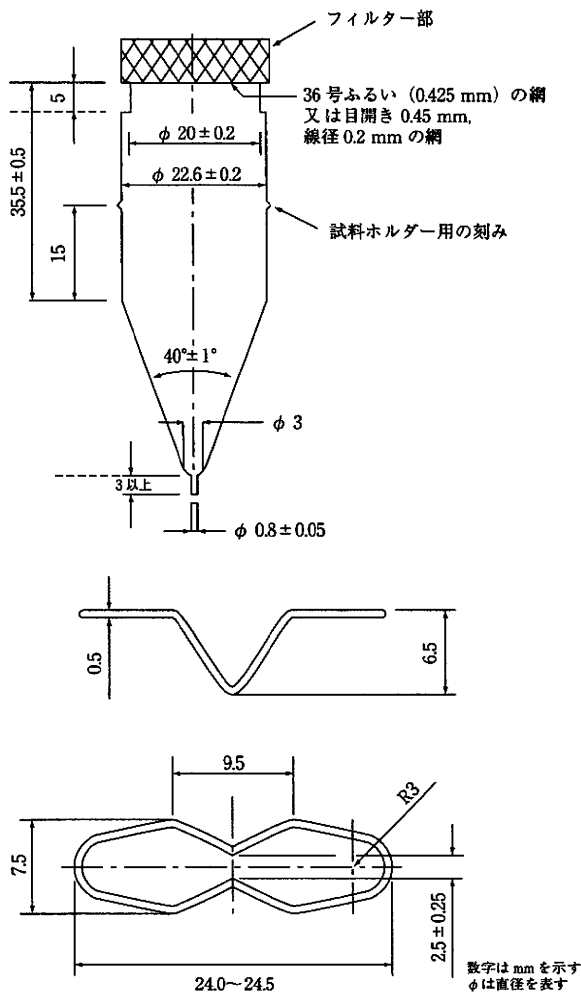
な剤形では、ホルダー(図6.10-3及び6.10-4参照)を使用して試料を保持することができる。フロースルーセルは恒温水槽に沈め、温度を $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に保つ。

漏れが生じないように2枚のOリングを使用してフロースルーセルをしっかり締める。送液用ポンプから発生する振動を遮蔽するために、送液用ポンプは溶出ユニットから離しておく。送液用ポンプは、貯槽より高いところに置いてはならない。接続チューブはできるだけ短くする。接続チューブにはテフロンのような化学的に不活性なものを使用し、その内径は約1.6mmで両端には化学的に不活性な接続用の縁が付いている。

2. 装置の適合性

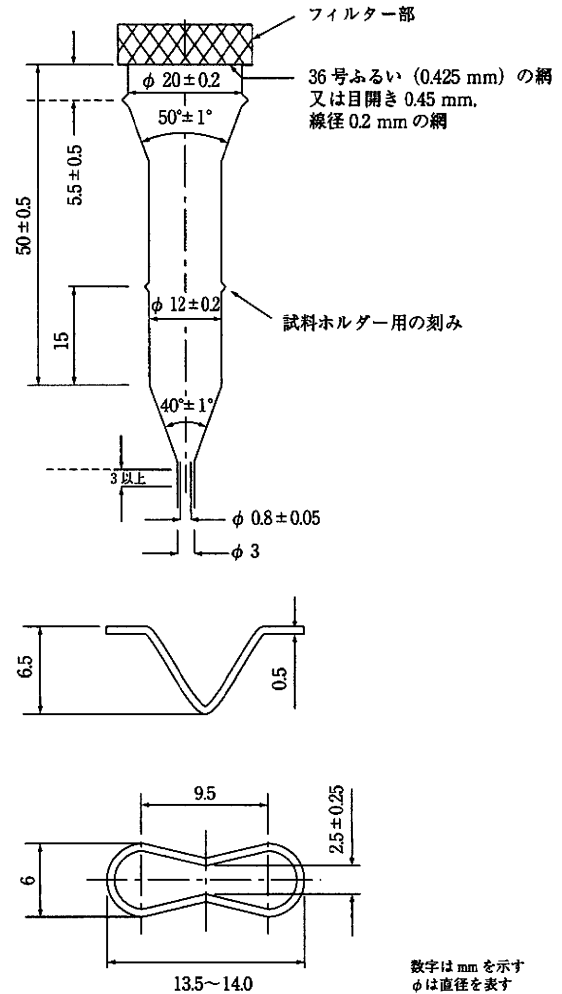
溶出試験装置の適合性には、装置の寸法が上述した許容誤差に従っていることの確認が含まれる。また、使用中に定期的な監視が必要な重要な試験パラメータは、温度や試験液の容量、(回転バスケット法及びパドル法では)回転速度、(フロースルーセル法では)試験液の流量などである。

定期的に、溶出試験装置が適切な性能を有しているかどうか判定する。



(上) 錠剤及びカプセル用の大型フロースルーセル
(下) 大型フロースルーセル用の錠剤ホルダー
(他に記載がない場合には寸法はmmで表している.)

図6.10-3 装置3



(上) 錠剤及びカプセル用の小型フロースルーセル
(下) 小型フロースルーセル用の錠剤ホルダー
(他に記載がない場合には寸法はmmで表している.)

図6.10-4 装置3

3. 操作

3.1. 回転バスケット法及びパドル法

3.1.1. 即放性製剤

(i) 操作：規定された容器に規定された容量($\pm 1\%$)の試験液を入れ、装置にセットする。試験液を $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に保ち、温度計を取り除く。試料の表面に気泡が付かないように注意しながら各容器に試料を入れ、直ちに規定された回転速度で装置を動作させる。規定された間隔で又は規定された時間に、試験液の上面と回転バスケット又はパドルの攪拌翼の上面との中間で容器壁から10mm以上離れた位置から、試験液を採取する。(注：複数回の試験液の採取が規定されている試験では、採取された量と等しい容量の 37°C の試験液を補充するか又は試験液の補充が必要ない場合には計算するとき容量変化を補正する。試験中、容器にはふたをし、適度な間隔で容器内の試験液の温度を確認する。)指示された分析法を用いて溶出した有効成分量を測定する³⁾。他の試料についても同様の操作を行う。

試験液の採取が自動化された装置を用いるか若しくは装置に手を加えて変更する場合には、それらの装置が一般試験法に示されている標準的な装置を用いて得た結果と同等の結果が得られることを確認しなければならない。

(ii) 試験液：適切な試験液を用いる。規定された液量は、20～25℃での計量値に相当する。試験液が緩衝液の場合、pHを規定値の±0.05以内となるように調整する。(注：試験液に溶存している気体は気泡の原因となることがあり、試験結果に影響を与えることがある。溶存している気体が溶出試験結果に影響を及ぼす場合には、試験の前に脱気する⁴⁾。)

(iii) 試験時間：1時点での測定が規定されているときは、規定された溶出率に達した場合には、その時間より早く試験を終了することができる。それ以外では、規定された時間の±2%以内で試験液を採取する。

3.1.2. 徐放性製剤

(i) 操作：即放性製剤の項と同じ。

(ii) 試験液：即放性製剤の項における指示と同じ。

(iii) 試験時間：通常3時点の測定を行い、単位は時間で表示する。

3.1.3. 腸溶性製剤

(i) 操作：別に規定するもののほか、溶出試験第1液による試験及び溶出試験第2液による試験について、それぞれ独立して即放性製剤の項と同じ操作を行う。

(ii) 試験液：溶出試験第1液による試験；試験液に溶出試験第1液を用いるほかは即放性製剤の項における指示に従う。溶出試験第2液による試験；試験液に溶出試験第2液を用いるほかは、即放性製剤における指示に従う。

(iii) 試験時間：溶出試験第1液による試験；通例、錠剤、カプセルは2時間、顆粒は1時間とする。溶出試験第2液による試験；即放性製剤の項と同じ。試験液は規定時間の±2%以内で採取する。

3.2. フロースルーセル法

3.2.1. 即放性製剤

(i) 操作：医薬品各条に規定された大きさのセルにガラスビーズを詰める。試料はガラスビーズの上に乗せるか、又はホルダーの使用が規定されている場合はホルダーの上に乗せる。上部のフィルター部分をセルにねじなどで取り付ける。37±0.5℃に加温した試験液を、ポンプを用いて規定された値の5%以内の誤差の流量でフロースルーセル底部よりセル内に導入する。規定された時間ごとに、試験液のフラクションを採取する。規定された分析法を用いて溶出した有効成分量を測定する。他の試料についても同様の操作を行う。

(ii) 試験液：回転バスケット法及びパドル法における即放性製剤の項の指示に従う。

(iii) 試験時間：回転バスケット法及びパドル法における即放性製剤の項の指示に従う。

3.2.2. 徐放性製剤

(i) 操作：フロースルーセル法における即放性製剤の項の指示に従う。

(ii) 試験液：フロースルーセル法における即放性製剤の項の指示に従う。

(iii) 試験時間：通常3時点の測定を行い、単位は時間で表示する。

4. 判定

4.1. 即放性製剤

◆医薬品各条でQ値が規定されている場合は判定法1に従い、その他の場合は判定法2に従う。

4.1.1. 判定法1

別に規定するもののほか、試料からの有効成分の溶出率が判定基準表6.10-1を満たすときに適合とする。S1又はS2を満たさない場合には、S3まで試験を行う。Qは、◆規定された有効成分の溶出率であり、◆表示量に対する百分率で表す；表中の5%、15%、25%は、Qと同様に、有効成分の表示量に対する百分率で表されている。

判定基準表6.10-1

水準	試験個数	判定基準
S1	6	個々試料からの溶出率がQ+5%以上。
S2	6	12個(S1+S2)の試料の平均溶出率 \geq Q、 Q-15%未満のものが無い。
S3	12	24個(S1+S2+S3)の試料の平均溶出率 \geq Q、 Q-15%未満のものが2個以下、 Q-25%未満のものが無い。

4.1.2. ◆判定法2

別に規定するもののほか、試料6個について試験を行い、個々の試料からの溶出率がすべて医薬品各条に規定する値のときは適合とする。規定する値から外れた試料が1個又は2個のときは、新たに試料6個をとって試験を繰り返す。12個中、10個以上の試料の個々の溶出率が規定する値のとき適合とする。

4.2. 徐放性製剤

4.2.1. ◆判定法1

別に規定するもののほか、試料からの有効成分の溶出率が判定基準表6.10-2を満たすときに適合とする。L1又はL2を満たさない場合には、L3まで試験を行う。各時点の溶出率の限度は、表示量に対する百分率で表されている。限度値は、規定された(場合によっては投与間隔を区切った)各試験液採取時間でのそれぞれの溶出率 Q_i の値である。各条に複数の範囲が示されている場合は、それぞれの範囲で判定基準を適用する。

判定基準表6.10-2

水準	試験個数	判定基準
L1	6	すべての個々の溶出率が、それぞれの規定範囲内(限度値も含む)であり、かつ、最終試験時間では、すべての個々の溶出率が規定された値以上である。
L2	6	12個(L1+L2)の試料の平均溶出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり、かつ、試験終了時の12個(L1+L2)の試料の平均溶出率が規定された値以上である；また、個々の試料からの溶出率は、規定された範囲から表示量の±10%を超えて外れるものがなく、かつ、試験終了時に規定された値より表示量の10%を超えて下回るものがない。
L3	12	24個(L1+L2+L3)の試料の平均溶出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり、かつ、試験終了時の24個(L1+L2+L3)の試料の平均溶出率が規定された値以上である；規定された範囲から表示量の10%を超えて外れるものが、24個のうち2個以下であり、かつ、試験終了時に規定された値よりも表示量の10%を超えて下回るものが、24個のうち2個以下である。更に、規定された範囲から表示量の20%を超えて外れるものがなく、かつ、試験終了時に規定された値よりも表示量の20%を超えて下回るものがない。

4.2.2. ◆判定法2

別に規定するもののほか、試料6個について試験を行い、個々の試料からの溶出率がすべて医薬品各条に規定する値のときは適合とする。規定する値から外れた試料が1個又は2個のときは、新たに試料6個をとって試験を繰り返す。12個中、10個以上の試料の個々の溶出率が規定する値のとき適合とする。複数の範囲が示されている場合は、それぞれの範囲で判定基準を適用する。◆

4.3. 腸溶性製剤

◆医薬品各条において、溶出試験第2液による試験でQ値が規定されている場合は判定法1に従い、その他の場合は判定法2に従う。

4.3.1. 判定法1

(i) 溶出試験第1液による試験：別に規定するもののほか、溶出試験第1液による試験においては、有効成分の溶出率が判定基準表6.10-3を満たすときに適合とする。A2で25%を超えるものがなく平均溶出率が適合しない場合には、A3まで試験を行う。◆

判定基準表6.10-3

水準	試験個数	判定基準
A1	6	個々の試料からの溶出率が10%以下。
A2	6	12個(A1+A2)の試料の平均溶出率が10%以下で、かつ、25%を超えるものがない。
A3	12	24個(A1+A2+A3)の試料の平均溶出率が10%以下で、かつ、25%を超えるものがない。

(ii) ◆溶出試験第2液による試験：別に規定するもののほか、有効成分の溶出率が判定基準表6.10-4を満たすときに適合とする。B1又はB2を満たさない場合には、B3まで試験を行う。Qは、◆各条に規定された有効成分の溶出率であり、◆表示量に対する百分率で表す。表6.10-4中の5%、15%、25%は、Qと同様に、有効成分の表示量に対する百分率で表されている。

判定基準表6.10-4

水準	試験個数	判定基準
B1	6	個々試料からの溶出率が $Q+5\%$ 以上。
B2	6	12個(B1+B2)の試料の平均溶出率 $\geq Q$ 、 $Q-15\%$ 未満のものがない。
B3	12	24個(B1+B2+B3)の試料の平均溶出率 $\geq Q$ 、 $Q-15\%$ 未満のものが2個以下、 $Q-25\%$ 未満のものがない。

4.3.2. ◆判定法2

別に規定するもののほか、溶出試験第1液、溶出試験第2液による試験共、試料6個について試験を行い、個々の試料からの溶出率がすべて医薬品各条に規定する値のときは適合とする。規定する値から外れた試料が1個又は2個のときは、新たに試料6個をとって試験を繰り返す。12個中、10個以上の試料の個々の溶出率が規定する値のとき適合とする。◆

- ¹⁾ 試料を吸着したり、試料と反応したり、試料の測定を妨害するような材質であってはならない。
- ²⁾ ふたを用いる場合には、温度計や試験液を採取する器具が挿入できる差し込み口をあらかじめ開けておく。
- ³⁾ 採取した試験液は、ろ過が不必要な場合を除いて、採取後直ちにろ過する。有効成分を吸着せず、また、分析を妨害する物質が溶出しなようなフィルターを使用する。
- ⁴⁾ 脱気法の例：試験液を攪拌しながら41℃に加温し、直ちに吸引下攪

拌しながら孔径0.45 μm 以下のフィルターを用いてろ過し、更に、5分間減圧下で攪拌する。他のバリデーションされた脱気方法を用いてもよい。

6.11 点眼剤の不溶性異物検査法

点眼剤の不溶性異物検査法は、点眼剤中の不溶性異物の有無を調べる検査法である。

容器の外部を清浄にし、白色光源を用い、3000~5000lxの明るさの位置で、肉眼で観察するとき、澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めない。

7. 容器・包装材料試験法

7.01 注射剤用ガラス容器試験法

注射剤用ガラス容器は、内容医薬品と物理的又は化学的に作用してその性状又は品質に影響を与えないもので、完全に融封できるか、又は他の適当な方法によって微生物が侵入しないようにし、内容医薬品を保護できるものであり、次の規格に適合する。ただし、表面処理を施した輸液用容器は、アルカリ溶出試験第1法の融封できない容器の規定に適合した材質を用いて製する。

- (1) 容器は無色又は淡褐色透明で、注射剤の不溶性異物検査法(6.06)の試験に支障をきたす気泡があってはならない。
- (2) 分割使用を目的とする容器は、ゴム栓又は他の適当な栓を用いて密封する。栓は内容医薬品と物理的又は化学的に作用しないもので、注射針を挿入したとき、栓の破片を混入することなく、また、注射針を抜きとったとき、直ちに外部からの汚染を防ぎうるものである。

輸液用を目的とする容器は、輸液用ゴム栓試験法(7.03)の規定に適合した栓を用いて密封する。

- (3) アルカリ溶出試験 試験法は容器の形状及び内容医薬品の用途によって、次の2方法に分ける。

(i) 第1法：融封できる容器又は内容100mL以上の輸液用容器以外の融封できない容器はこの方法による。

容器の内外をよく水で洗い、乾燥し、必要ならば粗く砕いた後、その30~40gをとる、これを鉄製乳鉢に入れて、粉碎し、12号(1400 μm)ふるいを通らないものは再び元の乳鉢に移し、同様の操作を、試料量の2/3が12号(1400 μm)ふるいを通るまで繰り返す。次に12号(1400 μm)ふるいを通した粉末を合わせ、18号(850 μm)及び50号(300 μm)ふるいを用い、5分間水平に揺り動かしながら、時々軽くたたいてふるった後、18号(850 μm)ふるいを通り、50号(300 μm)ふるいを通らない大きさの粉末7gをとる。これを50号(300 μm)ふるいに入れて適当な容器中で水に浸し、1分間ゆるく振り混ぜながら洗い、更にエタノール(95)で1分間洗い、100℃で30分間乾燥し、デシケーター(シリカゲル)で放冷する。この粉末5.0gを正確に量り、200mLの硬質三角フラスコに入れ、水50mLを加えて弱く振り混ぜ、粉末がなるべくフラスコの底部に平均に分散するようにし、硬質小ビーカー又は硬質時計皿でふたをし、水浴中で2時間加熱した後、直ちに常温に冷却する。内容液は250mLの硬

〈 711 〉 DISSOLUTION

This general chapter is harmonized with the corresponding texts of the *European Pharmacopoeia* and/or the *Japanese Pharmacopoeia*. These pharmacopoeias have undertaken not to make any unilateral change to this harmonized chapter.

Portions of the present general chapter text that are national USP text, and therefore not part of the harmonized text, are marked with symbols (◆) to specify this fact.

This test is provided to determine compliance with the dissolution requirements◆ where stated in the individual monograph◆ for dosage forms administered orally. In this general

chapter, a dosage unit is defined as 1 tablet or 1 capsule or the amount specified.◆ Of the types of apparatus described herein, use the one specified in the individual monograph. Where the label states that an article is enteric-coated, and where a dissolution or disintegration test that does not specifically state that it is to be applied to delayed-release articles is included in the individual monograph, the procedure and interpretation given for *Delayed-Release Dosage Forms* is applied unless otherwise specified in the individual monograph. For hard or soft gelatin capsules and gelatin-coated tablets that do not conform to the *Dissolution* specification, repeat the test as follows. Where water or a medium with a pH of less than 6.8 is specified as the *Medium* in the individual monograph, the same *Medium* specified may be used with the addition of purified pepsin that results in an activity of 750,000 Units or less per 1000 mL. For media with a pH of 6.8 or greater, pancreatin can be added to produce not more than 1750 USP Units of protease activity per 1000 mL.

USP REFERENCE STANDARDS 〈 11 〉 — *USP Chlorpheniramine Maleate Extended-Release Tablets RS. USP Prednisone Tablets RS.*◆

APPARATUS

Apparatus 1 (Basket Apparatus)

The assembly consists of the following: a vessel, which may be covered, made of glass or other inert, transparent material¹; a motor; a metallic drive shaft; and a cylindrical basket. The vessel is partially immersed in a suitable water bath of any convenient size or heated by a suitable device such as a heating jacket. The water bath or heating device permits holding the temperature inside the vessel at $37 \pm 0.5^\circ$ during the test and keeping the bath fluid in constant, smooth motion. 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. An apparatus that permits observation of the specimen and stirring element during the test is preferable. The vessel is cylindrical, with a hemispherical bottom and◆ with one of the following dimensions and capacities: for a nominal◆ capacity of 1 L, the height is 160 mm to 210 mm and its inside diameter is 98 mm◆

to 106 mm; for a nominal capacity of 2 L, the height is 280 mm to 300 mm and its inside diameter is 98 mm to 106 mm; and for a nominal capacity of 4 L, the height is 280 mm to 300 mm and its inside diameter is 145 mm to 155 mm. Its sides are flanged at the top. A

fitted cover may be used to retard evaporation.² The shaft is positioned so that its axis is not more than 2 mm at any point from the vertical axis of the vessel and rotates smoothly and without significant wobble that could affect the results. A speed-regulating device is used that allows the shaft rotation speed to be selected and maintained at the specified rate

given in the individual monograph, within $\pm 4\%$.

Shaft and basket components of the stirring element are fabricated of stainless steel, type 316, or other inert material, to the specifications shown in [Figure 1](#). A basket having a gold coating of about 0.0001 inch (2.5 μm) thick may be used. A dosage unit is placed in a dry basket at the beginning of each test. The distance between the inside bottom of the vessel and the bottom of the basket is maintained at 25 ± 2 mm during the test.

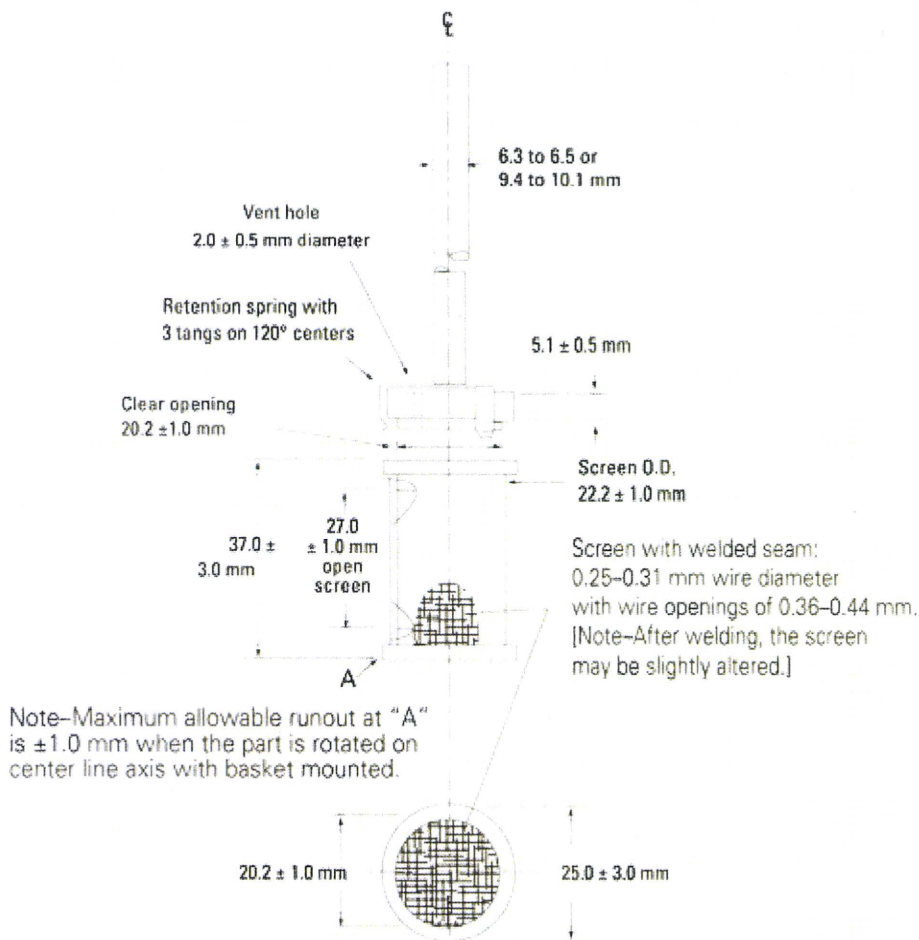


Figure 1. Basket Stirring Element

Apparatus 2 (Paddle Apparatus)

Use the assembly from *Apparatus 1*, except that a paddle formed from a blade and a shaft is used as the stirring element. The shaft is positioned so that its axis is not more than 2 mm from the vertical axis of the vessel at any point and rotates smoothly without significant

wobble that could affect the results. The vertical center line of the blade passes through the axis of the shaft so that the bottom of the blade is flush with the bottom of the shaft. The paddle conforms to the specifications shown in [Figure 2](#). The distance of 25 ± 2 mm between the bottom of the blade and the inside bottom of the vessel is maintained during the test. The metallic or suitably inert, rigid blade and shaft comprise a single entity. A suitable two-part detachable design may be used provided the assembly remains firmly engaged during the test. The paddle blade and shaft may be coated with a suitable coating so as to make them inert. The dosage unit is allowed to sink to the bottom of the vessel before rotation of the blade is started. A small, loose piece of nonreactive material, such as not more than a few turns of wire helix, may be attached to dosage units that would otherwise float. An alternative sinker device is shown in [Figure 2a](#). Other validated sinker devices may be used.

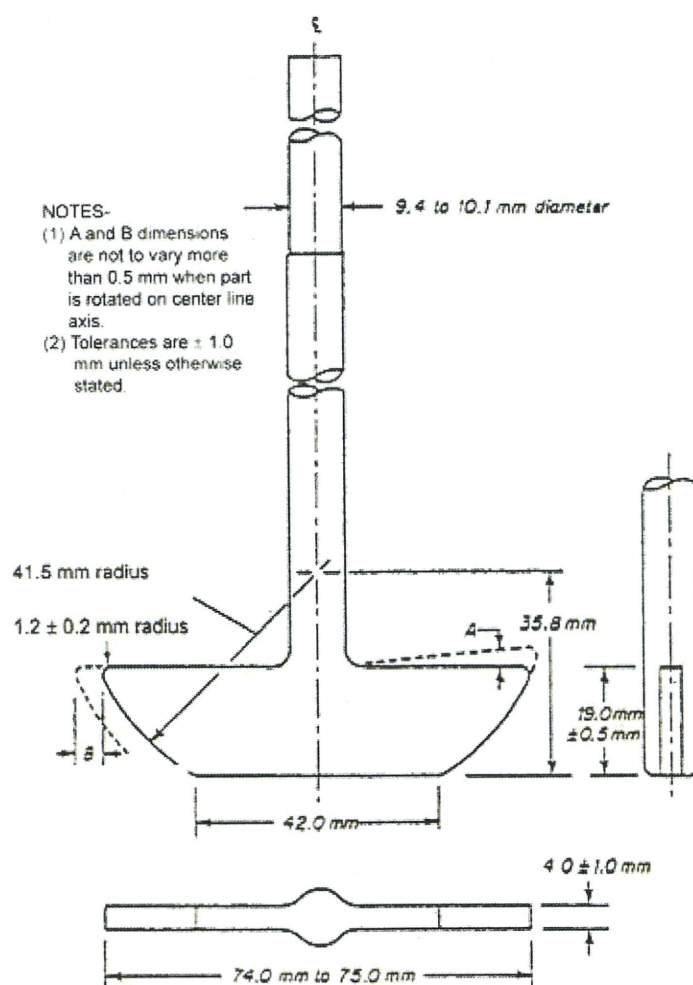


Figure 2. Paddle Stirring Element

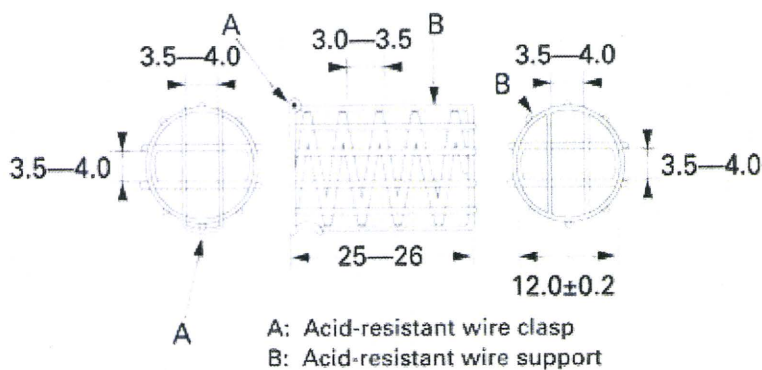


Figure 2a. Alternative sinker. All dimensions are expressed in mm.

Apparatus 3 (Reciprocating Cylinder)

NOT ACCEPTED BY THE JAPANESE PHARMACOPOEIA

The assembly consists of a set of cylindrical, flat-bottomed glass vessels; a set of glass reciprocating cylinders; inert fittings (stainless steel type 316 or other suitable material), and screens that are made of suitable nonsorbing and nonreactive material and that are designed to fit the tops and bottoms of the reciprocating cylinders; and a motor and drive assembly to reciprocate the cylinders vertically inside the vessels and, if desired, index the reciprocating cylinders horizontally to a different row of vessels. The vessels are partially immersed in a suitable water bath of any convenient size that permits holding the temperature at $37 \pm 0.5^\circ$ during the test. 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 smooth, vertically reciprocating cylinder. A device is used that allows the reciprocation rate to be selected and maintained at the specified dip rate given in the individual monograph within $\pm 5\%$. An apparatus that permits observation of the specimens and reciprocating cylinders is preferable. The vessels are provided with an evaporation cap that remains in place for the duration of the test. The components conform to the dimensions shown in [Figure 3](#) unless otherwise specified in the individual monograph.

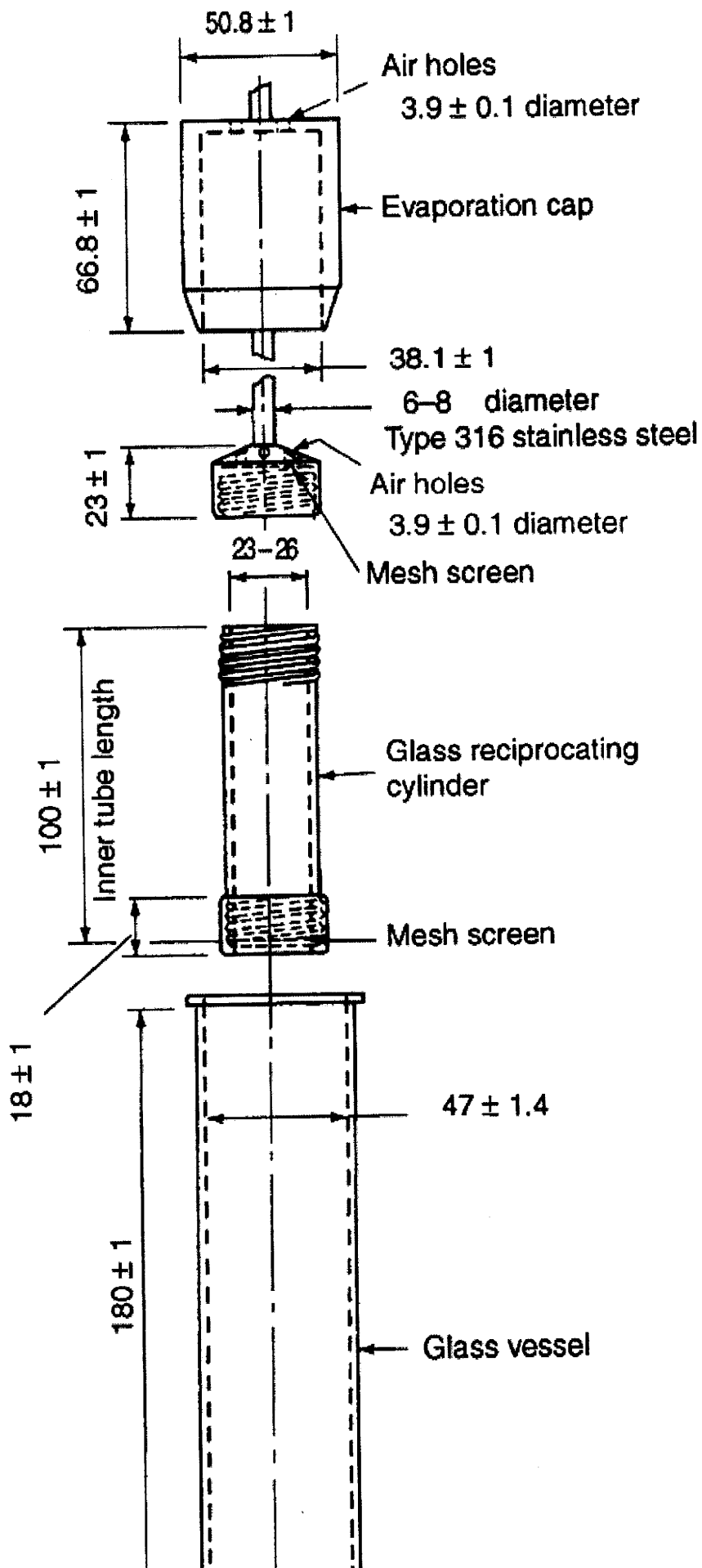


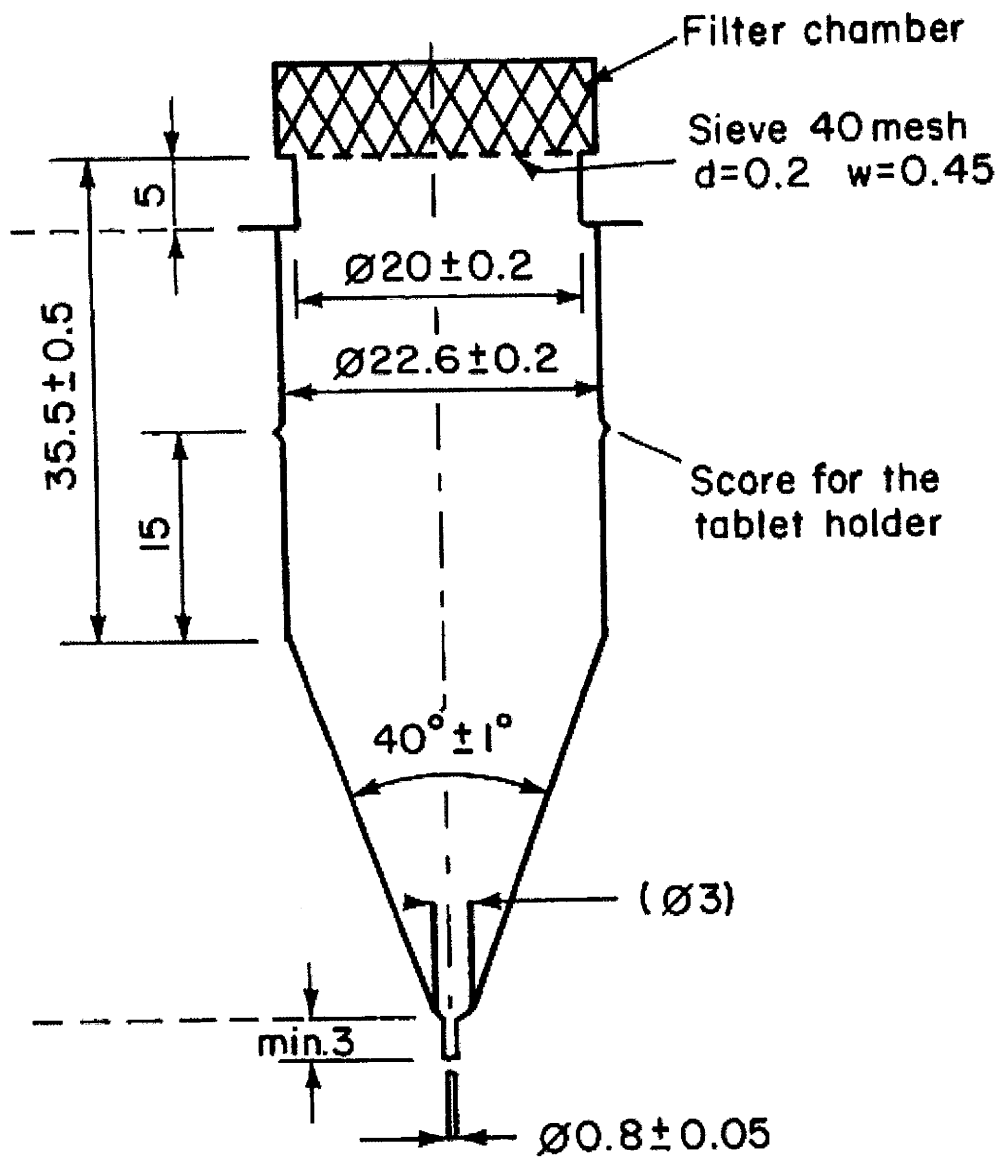
Figure 3. Apparatus 3 (reciprocating cylinder)

Apparatus 4 (Flow-Through Cell)

The assembly consists of a reservoir and a pump for the *Dissolution Medium*; a flow-through cell; and a water bath that maintains the *Dissolution Medium* at $37 \pm 0.5^\circ$. Use the specified cell size as given in the individual monograph.

The pump forces the *Dissolution Medium* upwards through the flow-through cell. The pump has a delivery range between 240 and 960 mL per hour, with standard flow rates of 4, 8, and 16 mL per minute. It must deliver a constant flow ($\pm 5\%$ of the nominal flow rate); the flow profile is sinusoidal with a pulsation of 120 ± 10 pulses per minute. A pump without pulsation may also be used. Dissolution test procedures using a flow-through cell must be characterized with respect to rate and any pulsation.

The flow-through cell (see [Figures 4](#) and [5](#)), of transparent and inert material, is mounted vertically with a filter system (specified in the individual monograph) that prevents escape of undissolved particles from the top of the cell; standard cell diameters are 12 and 22.6 mm; the bottom cone is usually filled with small glass beads of about 1-mm diameter with one bead of about 5 mm positioned at the apex to protect the fluid entry tube; and a tablet holder (see [Figures 4](#) and [5](#)) is available for positioning of special dosage forms, for example, inlay tablets. The cell is immersed in a water bath, and the temperature is maintained at $37 \pm 0.5^\circ$.



\varnothing = diameter

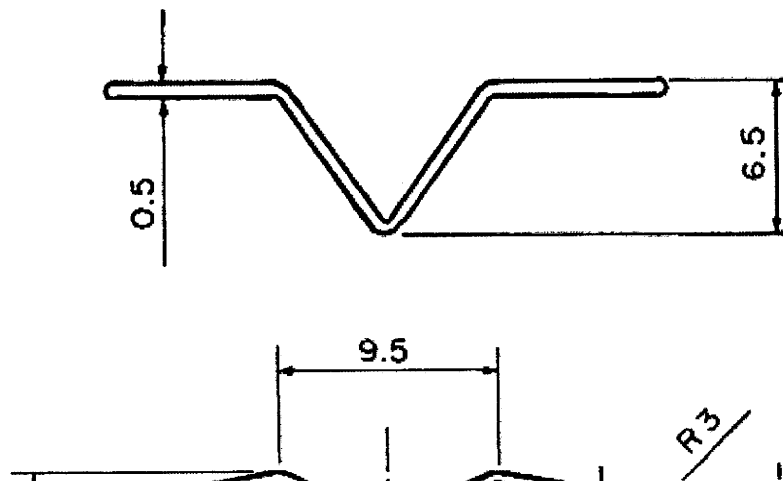
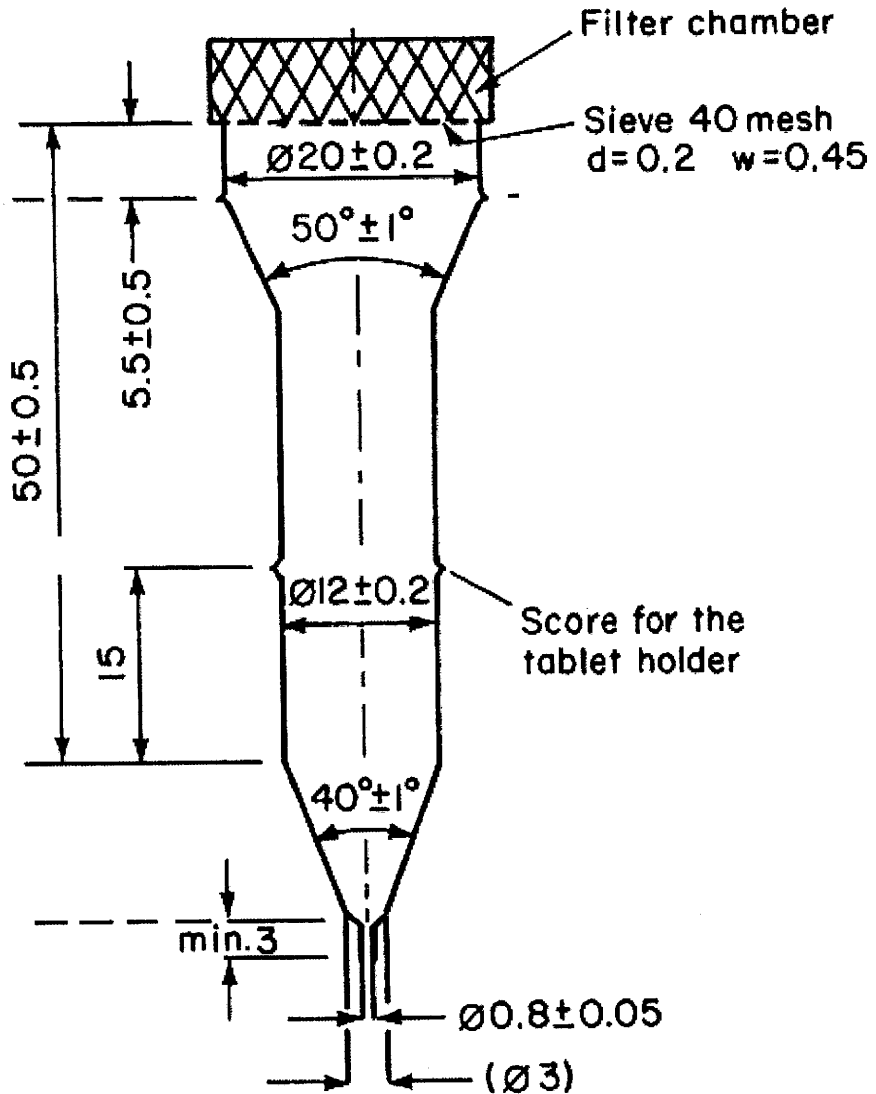
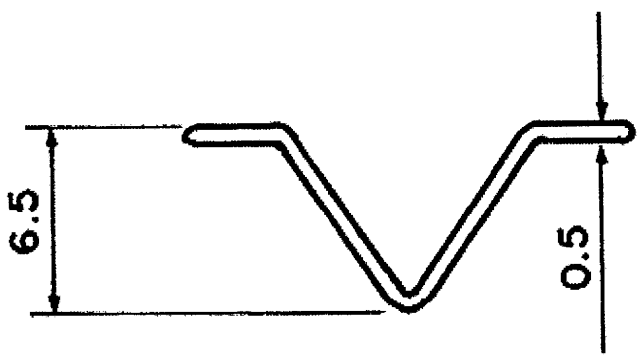


Figure 4. Apparatus 4, large cell for tablets and capsules (top), tablet holder for the large cell (bottom). (All measurements are expressed in mm unless noted otherwise.)



Ø = diameter



Q R . 15