

**OEFENTentamen blok FA-308, Formuleren en Bioequivalentie  
cursusjaar 2007/2008, periode IV**

**<VAN DEZE TOETS KOMT GEEN UITWERKING:  
DIE MOETEN JULLIE ZELF KUNNEN MAKEN>**

datum: vrijdag 15 augustus 2008

tijd: 9-12 uur

locatie: Educatorium alfa

- a) Dit tentamen bevat 6 vragen.
- b) Er zijn in totaal 100 punten te verdienen.
  - Vraag 1: 16 pt
  - Vraag 2: 16 pt
  - Vraag 3: 18 pt
  - Vraag 4: 18 pt
  - Vraag 5: 18 pt
  - Vraag 6: 14 pt
- c) Vraag 6 telt mee voor het blok FA308 en telt ook mee voor “rekenvaardigheden”.
- d) Grafische rekenmachines zijn toegestaan bij dit tentamen.
- e) **Beantwoord elke vraag op de daarvoor vrijgelaten ruimte bij de vraag.** Vervolg uw antwoord op de achterzijde van het vragenformulier als de ruimte niet toereikend is. Schrijf het antwoord niet op de achterzijde van andere vragen (i.v.m. het snel nakijken door diverse docenten).
- f) **Schrijf op ieder antwoordblad uw naam en studentnummer en tafelnummer.**
- g) Het tentamen is geniet; maak dit niet los (ivm wegraken van tentamenbladen). Lever alle antwoordbladen in.
- h) De uitslag van het tentamen wordt bekend gemaakt via studiezaken en op WebCT
- i) Inkijken van het tentamen is alleen mogelijk na het maken van een afspraak. (Zie het blokboek)
- j) Bijlagen:
  - I. Mollier diagram
  - II. Farmacokinetische formules.
  - III. Statistiek formules
  - IV. Statistiek tabellen
  - V. EP monografie 2.9.40.

naam:  
studentnummer:  
tafelnummer:

tentamen FA308/aug2008  
pagina 2/16

*SUCCESS!*

**Vraag 1. (16 punten)**

**Vraag 1A. (4 punten)**

Magnesiumstearaat en siliciumdioxide worden vaak aan tabletformuleringen toegevoegd. Leg uit wat de functie van deze beide hulpstoffen is en hoe ze dit tot stand brengen.

**Vraag 1B. (6 punten)**

Magnesiumstearaat kan ongewenste effecten hebben op de tableteigenschappen. Welke van de onderstaande parameters kunnen door magnesiumstearaat negatief worden beïnvloed? (er zijn meerdere antwoorden mogelijk). Licht ieder antwoord kort toe.

- A: Slijtvastheid
- B: Gewichtspreiding
- C: Desintegratietijd
- D: Breukvastheid
- E: Gehaltespreiding

**Vraag 1C. (6 punten)**

Twee studenten discussiëren over de invloed van deeltjesgrootte op tableteren. Volgens de ene is het beter zo klein mogelijke deeltjes te kiezen voor farmacon en hulpstoffen. De andere student geeft aan dat kleinere deeltjes ook minder gewenste gevolgen kunnen hebben op het tableteerproces.

- Wat zijn de voordelen van kleinere deeltjes bij het tableteren?

- Op welke negatieve gevolgen doelt de tweede student (negatieve effecten van kleinere deeltjes)?

- Welke veel gebruikte techniek kan worden toegepast om de bezwaren van kleinere deeltjes weg te nemen? (Licht het antwoord toe)

## Vraag 2. (16 punten)

### Vraag 2A. (4 punten)

Een fabrikant produceert tabletten en wil voorkomen dat deze in aanraking komen met water. Wat voor soort blisterverpakking is een geschikt verpakkingsmateriaal voor deze matrixtabletten? (licht het antwoord toe).

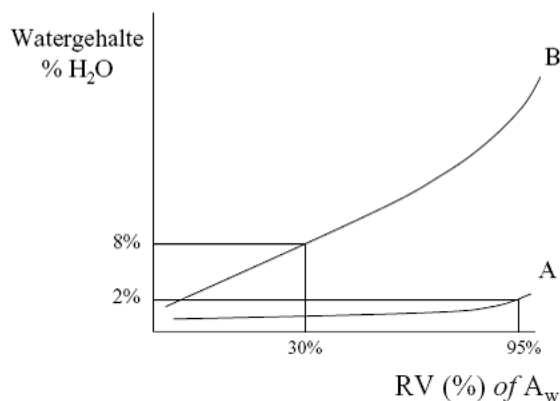
### Vraag 2B. (4 punten) (gebruik voor deze opgave bijlage I).

De bovenstaande tabletten worden geproduceerd en verpakt bij 20°C. Voor een optimale stabiliteit van het farmacon is het belangrijk dat de tabletten bij 4°C worden bewaard. Wat is de maximaal toegestane relatieve luchtvochtigheid tijdens het verpakken? (licht het antwoord toe).

### Vraag 2C. (6 punten)

Onderstaande grafiek geeft de vochtisothermen weer van 2 vulstoffen die in de matrixtabletten verwerkt zijn. Welke van onderstaande beweringen is waar? Omcirkel het juiste antwoord en geef een korte toelichting.

- Stelling 1: vulstof A is geschikt als sorbens doordat het bij 95% Relatieve Vochtigheid slechts 2% water bevat.
- Stelling 2: Hulpstof A is een amorfe stof en hulpstof B is een kristallijne verbinding.



- A: Stelling 1 is waar en 2 is niet waar  
B: Stelling 2 is waar en 1 is niet waar  
C: Stelling 1 en 2 zijn beide waar  
D: Stelling 1 en 2 zijn beide niet waar

toelichting:

**Vraag 3. (18 punten). Gebruik voor deze opgave bijlage II.**

Digoxine wordt voorgeschreven voor de behandeling van hartfalen en voor hartritme stoornissen. Een nadeel van deze stof is de smalle therapeutische breedte, met ernstige bijwerkingen bij overdosering. Bij het starten van de therapie wordt daarom regelmatig gecontroleerd of de digoxine plasmaspiegels in het therapeutisch venster blijven.

<b>digoxine</b>			
<b>halfwaardetijd</b>	<b>verdelingsvolume</b>	<b>biologische beschikbaarheid</b>	<b>therapeutisch venster</b>
36 uur	7.3 L/kg	65%	0.5-2 ng/mL

**Vraag 3A. (4 punten).**

Mevrouw Jansen (40 jaar, 70 kg) wordt behandeld met 0.5 mg digoxine per dag. Hoe lang duurt het na starten van de therapie voordat de digoxine spiegels goed ingesteld zullen zijn? Geef duidelijk aan welke criteria je hiervoor hanteert.

**Vraag 3B. (8 punten).**

Bereken de  $C_{max}$  en  $C_{min}$  die met dit doseringsschema bereikt worden na het stabiel instellen van de medicatie en controleer of deze binnen het therapeutisch venster liggen. Doe eventueel een voorstel voor aanpassing van het doseringsregime.

**Vraag 3C. (6 punten).**

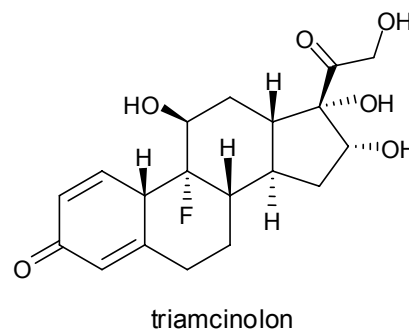
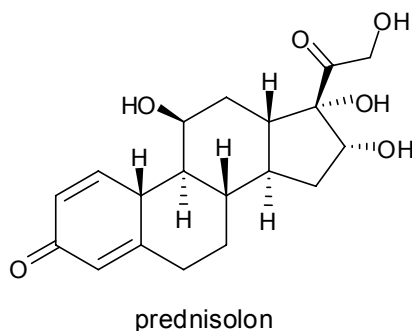
Digoxine tabletten bevatten 62.5  $\mu$ g van het farmacon. Mevrouw Jansen moet dus iedere dag veel tabletten tegelijk innemen bij het bovenstaande doseringsschema. Is het zinvol om een vertraagde afgifte tablet voor digoxine te ontwikkelen? Beargumenteer je antwoord.

#### Vraag 4. (18 punten).

Voor de HPLC analyse van prednisolon in urine kan gebruik gemaakt worden van een Reversed Phase C18 kolom en 35% methanol als loopvloeistof. De verwante corticosteroïde verbinding triamcinolon is een geschikte interne standaard voor deze analyse.

(prednisolon:  $k'$  2.9; triamcinolon:  $k'$  5.2).

Er wordt 5 ml urine geanalyseerd (in duplo) en 1ml van de standaard oplossingen. De standaarden en monsters worden gespiked met triamcinolon door toevoeging van 100  $\mu$ l van een triamcinolon-oplossing (50  $\mu$ g /ml). Er wordt met water aangevuld tot een eindvolume van 8 ml. Vervolgens wordt de SPE procedure uitgevoerd. Na de SPE procedure is het eindvolume van de oplossing 6 ml. Van deze oplossing wordt 50  $\mu$ l geïnjecteerd in de HPLC.



#### Vraag 4A. (4 punten)

Welk eluens is het meest geschikt om prednisolon en triamcinolon van de SPE kolom te elueren? (Licht je antwoord toe).

#### Vraag 4B. (4 punten)

Er zitten geen storende verbindingen in blanco urine die op de zelfde retentietijd als prednisolon of triamcinolon elueren. Wel zijn er in het chromatogram kleine pieken te zien van andere componenten in de urine. In welk gebied van het chromatogram verwacht je deze pieken vooral? (voor of na de pieken van prednisolon en triamcinolon?) Verklaar je antwoord.

**Vraag 4C. (6 punten)**

De analyse levert de onderstaande resultaten op. Bereken de concentratie van prednisolon in de urine van de patient.

	standaard prednisolon 2 ug/ml	standaard prednisolon 4 ug/ml	standaard prednisolon 6 ug/ml	standaard prednisolon 8 ug/ml	monster duplo1	monster duplo2
area prednisolon	2682	5402	8014	10551	5863	5971
area triamcinolon	3155	3126	3218	3178	3223	3190

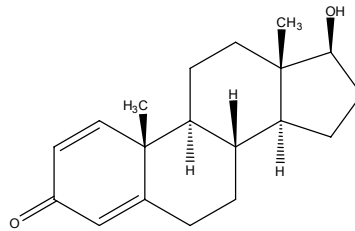
**Vraag 4D. (4 punten)**

Na toevoegen van de interne standaard is de analist vergeten om de standaarden te verdunnen met water voordat hij begon met SPE.

Is de analyse nu nog betrouwbaar? Beargumenteer je antwoord.

**Vraag 5. (18 punten).**

Men wil het steroid testosteron ( $M = 288,42 \text{ Da}$ ) in plasma bepalen met een inhibitie immunoassay voor 96-wells microtiterplaten. De complete immunokit hiervoor is te koop.



testosteron

**Vraag 5A. (4 punten)**

Testosteron is niet immunogeen. Geef aan hoe de leverancier van de kit toch over antilichamen tegen testosteron kan beschikken.

**Vraag 5B. (6 punten)**

Bespreek het principe van de inhibitie immunoassay voor testosteron.

**Vraag 5C. (4 punten)**

Geef in een kort protocol aan hoe u met deze immunoassay, aan de hand van een calibratiecurve, de concentratie van testosteron in plasma nauwkeurig kunt bepalen.

**Vraag 5D. (4 punten)**

Leg uit waarom testosteron niet met een sandwich immunoassay kan worden bepaald.



**Vraag 6. (14 punten). Gebruik bij deze opgave bijlage III en bijlage IV en V.**

Een apotheker onderzoekt codeïnefosfaat tabletten van 2 verschillende fabrikanten. Het gedeclareerde gehalte is 10 mg. Hij bepaalt de gehalten van 10 individuele tabletten van beide fabrikanten. Onderstaande tabel geeft de gevonden gehalten weer. Ook zijn de gemiddelden en standaarddeviaties van deze tabletten weergegeven.

<b>gehaltebepaling</b>		
<b>tablet</b>	<b>Fabrikant A (mg/tablet)</b>	<b>Fabrikant B (mg/tablet)</b>
1	9,7	10,2
2	9,6	9,5
3	10,1	9,5
4	9,3	9,9
5	9,9	10,2
6	9,7	10,3
7	9,2	10,8
8	10,3	10,6
9	10,1	10,3
10	9,8	10,4
<b>gemiddeld gehalte</b>	9,77	10,17
<b>gehaltespreiding (s)</b>	0,3498	0,4270

**Vraag 6A. (4 punten).**

Wijkt voor fabrikant A het gemiddeld gehalte van de tabletten significant af van het gedeclareerde gehalte?

**Vraag 6B. (6 punten).**

Voldoen de tabletten van fabrikant BA aan de eis voor haltespreiding? Bereken de acceptance value (zie EP 2.9.40) en geef aan welke beslissing de apotheker moet nemen.

**Vraag 6C. (4 punten).**

Is er een significant verschil in haltespreiding tussen beide batches tabletten?

# BIJLAGE I: Mollier diagram

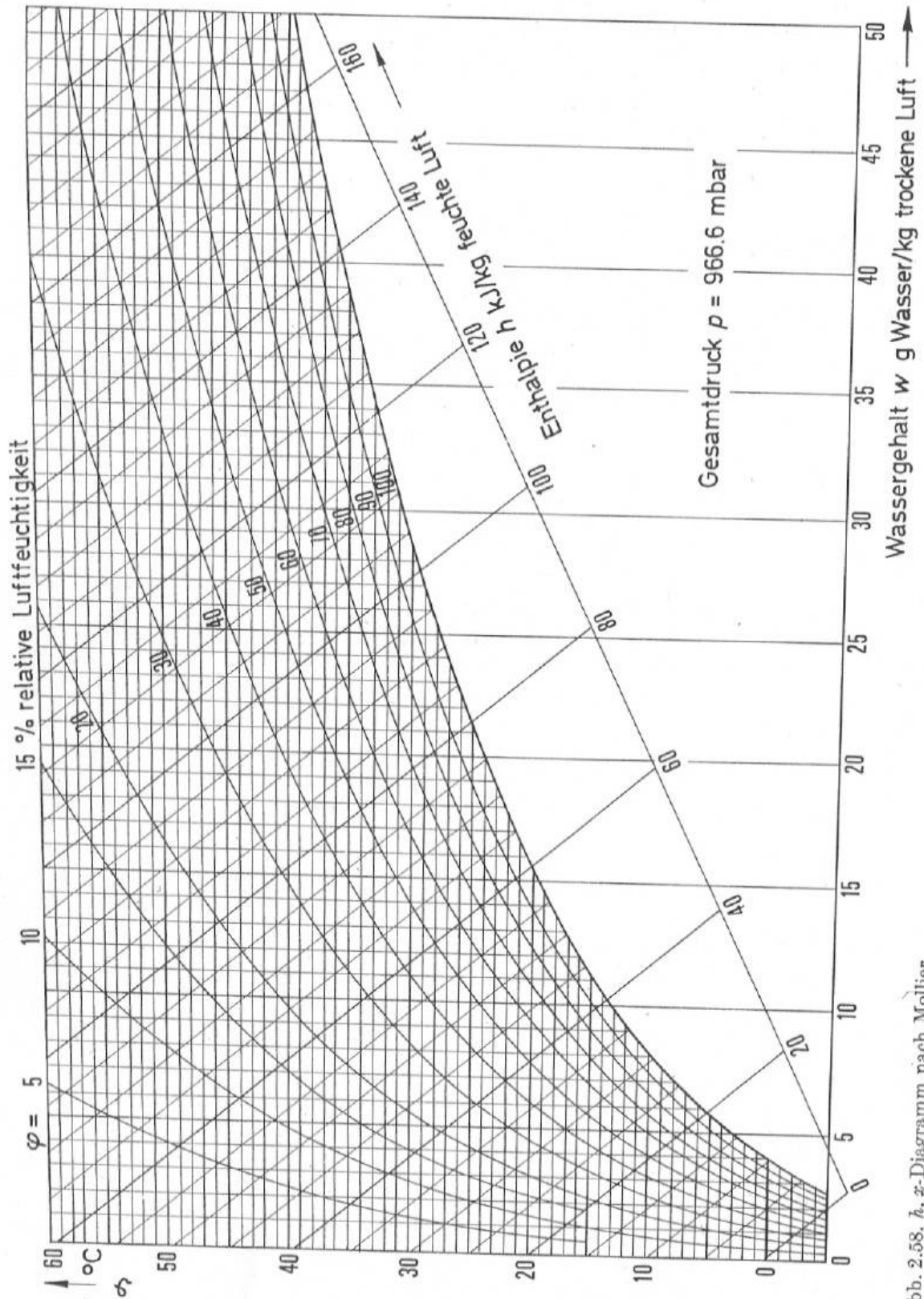


Abb. 2.58.  $h, z$ -Diagramm nach Mollier

## Bijlage II: kinetiek formules

$$Cl = k_e \cdot V_d$$

$$t_{1/2} = 0,693/k_e$$

$$AUC = F \cdot D / Cl$$

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_e \cdot t$$

$${}^{10}\log C_t = {}^{10}\log C_0 - (k_e/2,3) \cdot t$$

$$C_0 = D / V_d$$

$$AUC = C_0 / k_e$$

$$C_t = k_a / (k_a - k_e) \cdot (F \cdot D / V_d) \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$t_{\max} = 1 / (k_a - k_e) \cdot \ln(k_a / k_e)$$

$$C_{\max} = (F \cdot D / V_d) \cdot e^{-k_e \cdot t_{\max}}$$

$$C_{ss} = \frac{R_{inf}}{Cl} \cdot \infty$$

$$C = \frac{R_{inf}}{Cl} \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$$

$$D_{m,\max} = \frac{V_D}{F} (C_{mtc} - C_{mec})$$

$$\tau_{\max} = \frac{\ln(C_{mtc} / C_{mec})}{k}$$

$$R_{ideal} = D_{m,\max} / \tau_{\max}$$

$$C_{av}^{\infty} = \frac{F \cdot D_0}{Cl \cdot \tau}$$

$$C_{\max}^{\infty} = \frac{F \cdot D_0}{V_D} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-k \cdot \tau})}$$

$$C_{\min}^{\infty} = C_{\max}^{\infty} \cdot e^{-k \cdot \tau}$$

## Bijlage III: Statistiek formules

$$t = \frac{|\bar{X} - \mu_0|}{s/\sqrt{n}}$$

$$t = \frac{\bar{X}_d}{s_d/\sqrt{n}}$$

$$t = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{s_p * \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}}$$

$$s_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

## Bijlage IV: Statistiek tabellen

### Kritieke waarden *t*-verdeling

vrijheidsgraden	significatieniveau					
	tweezijdige test			eenzijdige test		
	0,10	0,05	0,01	0,10	0,05	0,01
1	6,31	12,71	63,66	3,08	6,31	31,82
2	2,92	4,30	9,92	1,89	2,92	6,96
3	2,35	3,18	5,84	1,64	2,35	4,54
4	2,13	2,78	4,60	1,53	2,13	3,75
5	2,02	2,57	4,03	1,48	2,02	3,36
6	1,94	2,45	3,71	1,44	1,94	3,14
7	1,89	2,36	3,50	1,41	1,89	3,00
8	1,86	2,31	3,36	1,40	1,86	2,90
9	1,83	2,26	3,25	1,38	1,83	2,82
10	1,81	2,23	3,17	1,37	1,81	2,76
11	1,80	2,20	3,11	1,36	1,80	2,72
12	1,78	2,18	3,05	1,36	1,78	2,68
13	1,77	2,16	3,01	1,35	1,77	2,65
14	1,76	2,14	2,98	1,35	1,76	2,62
15	1,75	2,13	2,95	1,34	1,75	2,60
16	1,75	2,12	2,92	1,34	1,75	2,58
17	1,74	2,11	2,90	1,33	1,74	2,57
18	1,73	2,10	2,88	1,33	1,73	2,55
19	1,73	2,09	2,86	1,33	1,73	2,54
20	1,72	2,09	2,85	1,33	1,72	2,53
30	1,70	2,04	2,75	1,31	1,70	2,46
40	1,68	2,02	2,70	1,30	1,68	2,42
60	1,67	2,00	2,66	1,30	1,67	2,39
120	1,66	1,98	2,62	1,29	1,66	2,36

### Kritieke waarden *F*-verdeling, alpha=0,05, tweezijdig

Vrijheids-graden noemer	Vrijheidsgraden teller ->									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	647.8	799.5	864.2	899.6	921.8	937.1	948.2	956.6	963.3	968.6
2	38.51	39.00	39.17	39.25	39.30	39.33	39.36	39.37	39.39	39.40
3	17.44	16.04	15.44	15.10	14.88	14.73	14.62	14.54	14.47	14.42
4	12.22	10.65	9.98	9.60	9.36	9.20	9.07	8.98	8.90	8.84
5	10.01	8.43	7.76	7.39	7.15	6.98	6.85	6.76	6.68	6.62
6	8.81	7.26	6.60	6.23	5.99	5.82	5.70	5.60	5.52	5.46
7	8.07	6.54	5.89	5.52	5.29	5.12	4.99	4.90	4.82	4.76
8	7.57	6.06	5.42	5.05	4.82	4.65	4.53	4.43	4.36	4.30
9	7.21	5.71	5.08	4.72	4.48	4.32	4.20	4.10	4.03	3.96
10	6.94	5.46	4.83	4.47	4.24	4.07	3.95	3.85	3.78	3.72

## Bijlage V: monografie EP2.9.40

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.1

2.9.40. Uniformity of dosage units

04/2008:20940

### 2.9.40. UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS

To ensure the consistency of dosage units, each unit in a batch should have an active substance content within a narrow range around the label claim. Dosage units are defined as dosage forms containing a single dose or a part of a dose of an active substance in each dosage unit. Unless otherwise stated, the uniformity of dosage units specification is not intended to apply to suspensions, emulsions or gels in single-dose containers intended for cutaneous administration. The test for content uniformity is not required for multivitamin and trace-element preparations.

The term 'uniformity of dosage unit' is defined as the degree of uniformity in the amount of the active substance among dosage units. Therefore, the requirements of this chapter apply to each active substance being comprised in dosage units containing one or more active substances, unless otherwise specified elsewhere in this Pharmacopoeia.

The uniformity of dosage units can be demonstrated by either of 2 methods: content uniformity or mass variation (see Table 2.9.40.-1).

The test for content uniformity of preparations presented in dosage units is based on the assay of the individual contents of active substance(s) of a number of dosage units to determine whether the individual contents are within the limits set. The content uniformity method may be applied in all cases.

The test for mass variation is applicable for the following dosage forms:

- (1) solutions enclosed in single-dose containers and in soft capsules;
- (2) solids (including powders, granules and sterile solids) that are packaged in single-dose containers and contain no added active or inactive substances;
- (3) solids (including sterile solids) that are packaged in single-dose containers, with or without added active or inactive substances, that have been prepared from true solutions and freeze-dried in the final containers and are labelled to indicate this method of preparation;

(4) hard capsules, uncoated tablets, or film-coated tablets, containing 25 mg or more of an active substance comprising 25 per cent or more, by mass, of the dosage unit or, in the case of hard capsules, the capsule contents, except that uniformity of other active substances present in lesser proportions is demonstrated by meeting content uniformity requirements.

The test for content uniformity is required for all dosage forms not meeting the above conditions for the mass variation test. Alternatively, products that do not meet the 25 mg/25 per cent threshold limit may be tested for uniformity of dosage units by mass variation instead of the content uniformity test on the following condition: the concentration Relative Standard Deviation (RSD) of the active substance in the final dosage units is not more than 2 per cent, based on process validation data and development data, and if there has been regulatory approval of such a change. The concentration RSD is the RSD of the concentration per dosage unit ( $m/m$  or  $m/V$ ), where concentration per dosage unit equals the assay result per dosage unit divided by the individual dosage unit mass. See the RSD formula in Table 2.9.40.-2.

#### CONTENT UNIFORMITY

Select not less than 30 units, and proceed as follows for the dosage form designated. Where different procedures are used for assay of the preparation and for the content uniformity test, it may be necessary to establish a correction factor to be applied to the results of the latter.

**Solid dosage forms.** Assay 10 units individually using an appropriate analytical method. Calculate the acceptance value (see Table 2.9.40.-2).

**Liquid dosage forms.** Assay 10 units individually using an appropriate analytical method. Carry out the assay on the amount of well-mixed material that is removed from an individual container in conditions of normal use. Express the results as delivered dose. Calculate the acceptance value (see Table 2.9.40.-2).

#### Calculation of Acceptance Value

Calculate the Acceptance Value ( $AV$ ) using the formula:

$$|M - \bar{X}| + ks$$

for which the terms are as defined in Table 2.9.40.-2.

Table 2.9.40.-1. – Application of Content Uniformity (CU) and Mass Variation (MV) test for dosage forms

Dosage forms	Type	Sub-Type	Dose and ratio of active substance	
			≥ 25 mg and ≥ 25 per cent	< 25 mg or < 25 per cent
Tablets	uncoated		MV	CU
	coated	film-coated	MV	CU
		others	CU	CU
Capsules	hard		MV	CU
	soft	suspensions, emulsions, gels	CU	CU
		solutions	MV	MV
Solids in single-dose containers	single component		MV	MV
	multiple components	solution freeze-dried in final container	MV	MV
		others	CU	CU
Solutions enclosed in single-dose containers			MV	MV
Others			CU	CU

2.9.40. Uniformity of dosage units

EUROPEAN PHARMAPOEIA 6.1

Table 2.9.40-2.

Variable	Definition	Conditions	Value
$\bar{X}$	Mean of individual contents ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ), expressed as a percentage of the label claim		
$x_1, x_2, \dots, x_n$	Individual contents of the dosage units tested, expressed as a percentage of the label claim		
$n$	Sample size (number of dosage units in a sample)		
$k$	Acceptability constant	If $n = 10$ , then	2.4
		If $n = 30$ , then	2.0
$s$	Sample standard deviation		$\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$
$RSD$	Relative standard deviation		$\frac{100s}{\bar{X}}$
$M$ (case 1) To be applied when $T \leq 101.5$	Reference value	If 98.5 per cent $\leq \bar{X} \leq 101.5$ per cent, then	$M = \bar{X}$ ( $AV = ks$ )
		If $\bar{X} < 98.5$ per cent, then	$M = 98.5$ per cent ( $AV = 98.5 - \bar{X} + ks$ )
		If $\bar{X} > 101.5$ per cent, then	$M = 101.5$ per cent ( $AV = \bar{X} - 101.5 + ks$ )
$M$ (case 2) To be applied when $T > 101.5$	Reference value	If 98.5 per cent $\leq \bar{X} \leq T$ , then	$M = \bar{X}$ ( $AV = ks$ )
		If $\bar{X} < 98.5$ per cent, then	$M = 98.5$ per cent ( $AV = 98.5 - \bar{X} + ks$ )
		If $\bar{X} > T$ , then	$M = T$ per cent ( $AV = \bar{X} - T + ks$ )
Acceptance value ( $AV$ )			General formula: $ M - \bar{X}  + ks$ Calculations are specified above for the different cases.
$L1$	Maximum allowed acceptance value		$L1 = 15.0$ unless otherwise specified
$L2$	Maximum allowed range for deviation of each dosage unit tested from the calculated value of $M$	On the low side, no dosage unit result can be less than $0.75 M$ while on the high side, no dosage unit result can be greater than $1.25 M$ (This is based on $L2$ value of 25.0)	$L2 = 25.0$ unless otherwise specified
$T$	Target content per dosage unit at time of manufacture, expressed as a percentage of the label claim. $T$ is equal to 100 per cent unless an overage for stability reasons has been approved, in which case it is greater than 100 per cent		

MASS VARIATION

Carry out an assay for the active substance(s) on a representative sample of the batch using an appropriate analytical method. This value is result  $A$ , expressed as percentage of label claim (see Calculation of Acceptance Value). Assume that the concentration (mass of active substance per mass of dosage unit) is uniform. Select not less than 30 dosage units, and proceed as follows for the dosage form designated.

**Uncoated or film-coated tablets.** Accurately weigh 10 tablets individually. Calculate the active substance content, expressed as percentage of label claim, of each tablet from the mass of the individual tablets and the result of the assay. Calculate the acceptance value.

**Hard capsules.** Accurately weigh 10 capsules individually, taking care to preserve the identity of each capsule. Remove the contents of each capsule by suitable means. Accurately weigh the emptied shells individually, and calculate for each

2. Methods of analysis

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.1

capsule the net mass of its contents by subtracting the mass of the shell from the respective gross mass. Calculate the active substance content in each capsule from the mass of product removed from the individual capsules and the result of the assay. Calculate the acceptance value.

**Soft capsules.** Accurately weigh 10 intact capsules individually to obtain their gross masses, taking care to preserve the identity of each capsule. Then cut open the capsules by means of a suitable clean, dry cutting instrument such as scissors or a sharp open blade, and remove the contents by washing with a suitable solvent. Allow the occluded solvent to evaporate from the shells at room temperature over a period of about 30 min, taking precautions to avoid uptake or loss of moisture. Weigh the individual shells, and calculate the net contents. Calculate the active substance content on each capsule from the mass of product removed from the individual capsules and the result of the assay. Calculate the acceptance value.

**Solid dosage forms other than tablets and capsules.** Proceed as directed for hard capsules, treating each unit as described therein. Calculate the acceptance value.

**Liquid dosage forms.** Accurately weigh the amount of liquid that is removed from each of 10 individual containers in conditions of normal use. If necessary, compute the equivalent volume after determining the density. Calculate the active substance content in each container from the mass of product removed from the individual containers and the result of the assay. Calculate the acceptance value.

**Calculation of Acceptance Value.** Calculate the acceptance value (*AV*) as shown in content uniformity, except that the individual contents of the units are replaced with the individual estimated contents defined below.

$x_1, x_2, \dots, x_n$  = individual estimated contents of the dosage units tested;

where

$$x_i = w_i \times \frac{A}{\bar{W}}$$

$w_1, w_2, \dots, w_n$  = individual masses of the dosage units tested;

$A$  = content of active substance (percentage of label claim) obtained using an appropriate analytical method (assay);

$\bar{W}$  = mean of individual masses of the units used in the assay.

CRITERIA

Apply the following criteria, unless otherwise specified.

**Solid and liquid dosage forms.** The requirements for dosage uniformity are met if the acceptance value of the first 10 dosage units is less than or equal to  $L1$ . If the acceptance value is greater than  $L1$ , test the next 20 dosage units and calculate the acceptance value. The requirements are met if the final acceptance value of the 30 dosage units is less than or equal to  $L1$  and no individual content of the dosage unit is less than  $(1 - L2 \times 0.01)M$  or more than  $(1 + L2 \times 0.01)M$  in calculation of acceptance value under content uniformity or under mass variation. Unless otherwise specified,  $L1$  is 15.0 and  $L2$  is 25.0.