

FA-208, Formuleren en Bioequivalentie
cursusjaar 2008/2009, periode II
herkansings/aanvullende toets

datum: woensdag 15 april 2009

tijd: 9-12 uur

locatie: WENT groen

- a) Dit tentamen bevat 5 vragen.
- b) Er zijn in totaal 100 punten te verdienen.
 - Vraag 1: 20 pt
 - Vraag 2: 20 pt
 - Vraag 3: 20 pt
 - Vraag 4: 20 pt
 - Vraag 5: 20 pt
- c) Vraag 5 telt mee voor het blok FA208 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.

VEEL SUCCES!

Vraag 1. (20 punten)

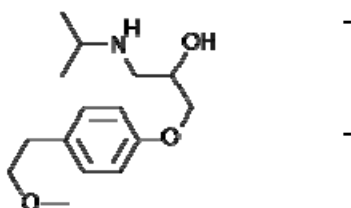
Vraag 1A. (6 punten)

Het Biochemical Classification System deelt stoffen in 4 klassen in, afhankelijk van hun mate van oplosbaarheid (hoog/laag) en permeabiliteit (hoog/laag)

	<i>High solubility</i>	<i>Low solubility</i>
<i>High permeability</i>	I	II
<i>Low permeability</i>	III	IV

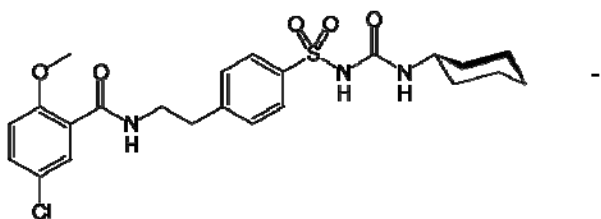
Geef van de onderstaande stoffen aan tot welke klasse ze behoren en wat de limiterende factor is in hun orale biologische beschikbaarheid.

a) metoprolol



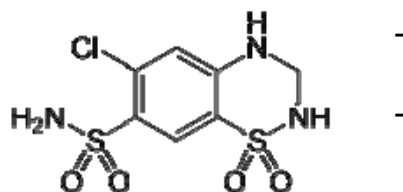
MW = 267.4 g/ mol; pKa 9.5; log P = 1.6

b) glibenclamide



MW 494.0 g/ mol; pKa = 5.3, log P = 4.7

c) hydrochlorothiazide



MW 297.7 g/ mol; pKa 7.9, 9.2; logP= -0.5

Vraag 1B. (6 punten)

Geef van elk van de bij vraag 1B genoemde stoffen aan hoe de biologische beschikbaarheid verbeterd kan worden.

-Metoprolol

-Glibenclamide

-Hydrochlorothiazide

Vraag 1C. (8 punten)

Naprovite[®] tabletten bevatten naast het farmacon (naproxen-natrium) de onderstaande hulpstoffen. Benoem de functie van de hulpstoffen; geef daarbij een korte toelichting op hoe de hulpstof zijn functie vervult.

-hypromellose (E464)

-indigokarmijn (E131)

-magnesiumstearaat

-microkristallijne cellulose

-polyethyleenglycol 8000

-polyvinylpovidon

-talk

-titaandioxide (E171)

Vraag 2. (20 punten)

Vraag 2A. (10 punten).

Gebruik bij het beantwoorden van deze vraag het Mollier diagram (bijlage I).

Je hebt een vakantiebaantje bij het grondstoffenmagazijn van een farmaceutisch bedrijf. Er wordt een gesloten container afgeleverd met het farmacon Eenapril[®].

Op de container staat met grote letters: **PAS OP. HYDROLYSE GEVOELIGE STOF.**

Ga uit van de volgende (standaard)verpakkingscondities: 20°C, 50% RV.

Waar bewaar je de container? Licht het antwoord toe.

keuze A	Je bewaart de container in de koelcel (4°C, 50%RV)
keuze B	Je bewaart de container in een geconditioneerde ruimte (14°C, 10%RV)
keuze C	Je bewaart de container bij kamertemperatuur (20°C, 50%RV)

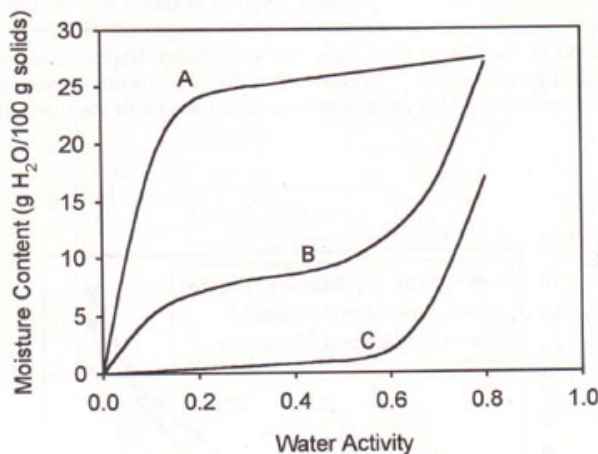
Keuze:

Toelichting:

Vraag 2B. (10 punten)

Vervolgens mag je meehelpen bij de formuleringsafdeling van het bedrijf. Men wil een orale formulering voor het farmacon Eenapril[®] bedenken. Jouw mening wordt ook gevraagd. Je hebt keuze uit 3 verschillende vulstoffen voor het maken van de tabletten. De vocht isothermen van de hulpstoffen A,B, en C staan in onderstaande figuur.

Welke hulpstof is het meest geschikt voor de formulering voor farmacon Eenapril[®] wanneer alleen gelet wordt op de vochtgevoeligheid van dit farmacon?



Keuze:

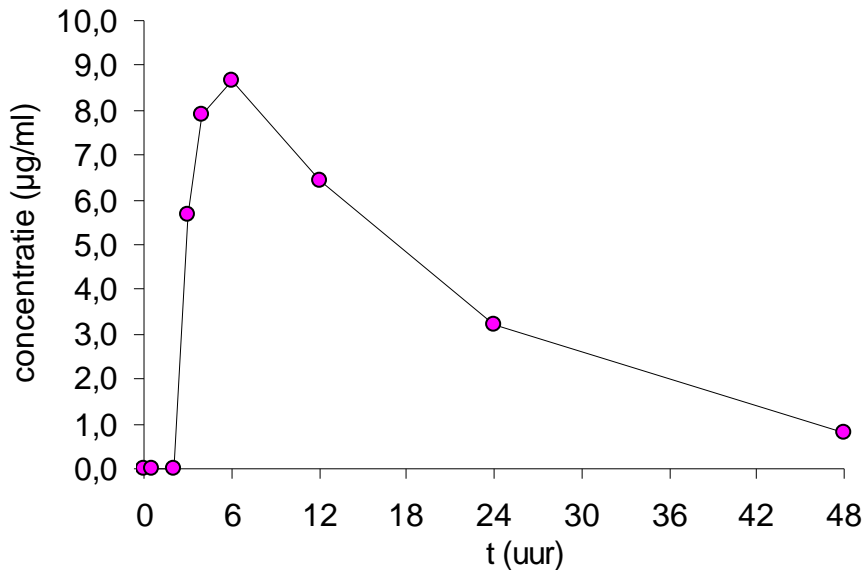
Toelichting:

Vraag 3. (20 punten). Zie bijlage II.

Een geneesmiddelfabrikant heeft Nixflox[®] tabletten ontwikkeld met een zuurresistente coating. De onderstaande figuur geeft het plasmaconcentratie verloop weer na orale inname van een tablet met 1000 mg Nixflox door een gezonde vrijwilliger (man, 75 kg).

Farmacokinetische gegevens Nixflox:

Vd	T1/2	F
1 L/kg	12 h	onbekend



h	µg/ml
0	0,00
1	0,00
2	0,00
3	5,69
4	7,92
6	8,66
12	6,45
24	3,23
48	0,81

Vraag 3A (8 punten).

Maak een schatting van de AUC en de schijnbare klaring van Nixflox[®] in deze proefpersoon.

-

-

Vraag 3B (4 punten).

Wat is de biologische beschikbaarheid van de gecoate tabletten?

Vraag 3C (8 punten).

Mevrouw Pietersen (55 jaar, 65 kg) moet behandeld worden met Nixflox. Geef een praktisch doseringsadvies voor mevrouw Pietersen, op basis van de hierboven genoemde tabletten. Het therapeutisch venster van Nixflox bedraagt 40-70 mg/L. Licht toe hoe je doseringsadvies tot stand gekomen is.

Vraag 4. (20 punten).

Voor de bepaling van prednisolon in urine is een protocol opgesteld waarbij de monsters worden voorbereid m.b.v. solid phase extractie (SPE) en vervolgens geanalyseerd worden m.b.v. HPLC/UV. Hieronder staat het protocol uitgewerkt:

Monsteroplossingen:

3 ml urine wordt gespiked met 300 ng hydrocortison. Vervolgens wordt het monster verdund met 3 ml fosfaatbuffer

Standaardoplossingen:

Er wordt 200 µl genomen van een stockoplossing van 0,25 µg/ml prednisolon en deze wordt toegevoegd aan 3 ml blanco urine. De standaardoplossing wordt gespiked met 300 ng hydrocortison. Vervolgens wordt de standaardoplossing verdund met 3 ml fosfaatbuffer.

Zowel de standaarden als de monsters worden verder voorbereid m.b.v. SPE.

Voorschrift SPE procedure:

- Breng 2 ml methanol op de kolom
- Breng vervolgens 2 ml fosfaatbuffer op de kolom
- Breng het monster of de standaard op de kolom
- Breng 3 ml fosfaatbuffer op
- Elueer met 3 ml ethylacetaat

De ethylacetaat fractie wordt drooggedampt en opgenomen in 100 µl methanol. Hiervan wordt 50 µl geanalyseerd m.b.v. HPLC met UV detectie. Dit levert de volgende resultaten op:

		area prednisolon	area hydrocortison
Standaard	Standaard1	2015	1653
	Standaard2	1950	1633
Monster	Monster1	2533	1624
	Monster2	2489	1612

Vraag 4A. (4 punten)

Benoem de stappen die worden genomen bij de SPE procedure en beschrijf waarom deze stappen worden genomen.

-
-
-
-
-

Vraag 4B. (6 punten)

Bereken de concentratie prednisolon in urine met behulp van bovenstaande gegevens.
Laat zien hoe je aan je antwoord komt.

Vraag 4C. (6 punten)

Voor het bepalen van de recovery wordt 200 μ l van de stockoplossing gespiked met 300 ng hydrocortison. Van deze oplossing wordt vervolgens 50 μ l zonder voorbereiding geanalyseerd m.b.v. HPLC. Bereken m.b.v. onderstaande resultaten de recovery. Laat zien hoe je aan je antwoord komt.

	Area prednisolon	area hydrocortison
onbewerkte standaard1	1108	850
onbewerkte standaard2	1125	847

Vraag 4D. (4 punten).

Kun je ook de recovery berekenen van de interne standaard met bovenstaande gegevens? Aan welke voorwaarden moet de recovery van de interne standaard voldoen?

Vraag 5. (20 punten). Gebruik bij deze opgave bijlagen III t/m V.

Twee studenten maken ieder een batch KCl 100 mg tabletten op het practicum. Hiervoor worden de onderstaande grondstoffen afgewogen en na menging met de HOKO tabletteermachine gecompriemd.

Afgewogen grondstoffen:

KCl	11 g
Solani amylum	21 g
MHPC	24 g

Het gehalte van de tabletten wordt potentiometrisch bepaald. Hiervoor wordt een tablet opgelost in 50,0 ml water en wordt, na filtratie, de geleidbaarheid gemeten.

Het gemiddeld gehalte van batch 1 is 97.7 mg KCl/tablet ($n=6$; $sd=4.76$).
Het gemiddeld gehalte van batch 2 is 104.6 mg KCl/tablet ($n=6$; $sd=7.84$).

Vraag 5A. (6 punten)

Wat is het 95% betrouwbaarheidsinterval van het KCl gehalte van batch 1?

Vraag 5B. (4 punten)

Is er een verschil in de spreiding van de beide gehalten?

Vraag 5C. (6 punten)

Voldoen de tabletten van batch2 aan de eis L1 volgens de EP 2.9.40?

Gebruik hiervoor de onderstaande gegevens van de tabletgewichten en de hierboven vermelde gehalten van de tabletten.

Tabletgewichten van batch 2(mg/tablet)				
515	509	516	502	493
486	550	507	500	535

Vraag 5D. (4 punten)

Bij de bovenstaande vraag werd de spreiding in gehalte onderzocht middels de spreiding in tabletgewichten. Student 2 beweert dat dat bij deze tabletten toegestaan is, terwijl student 1 vindt dat hiervoor een echte analyse van de gehalten spreiding nodig is.

Wat is jouw mening? Licht het antwoord toe.

BIJLAGE I: Mollier diagram

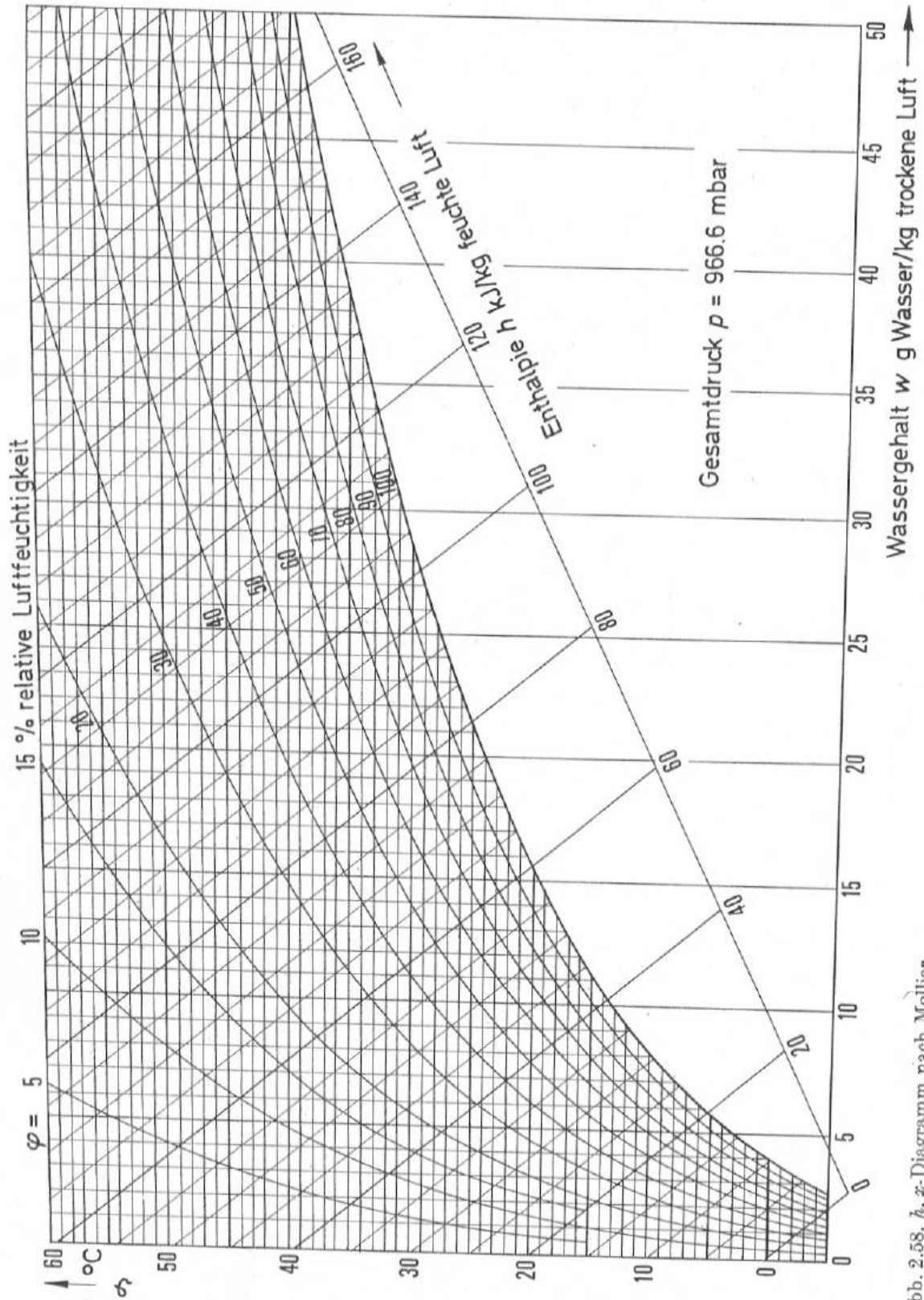


Abb. 2.58. h, x -Diagramm nach Mollier

Bijlage II: kinetiek formules

$$Cl = k_e \cdot V_d$$

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

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

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

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

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

$$C_0 = D / V_d$$

$$AUC = C_0 / k_e$$

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 PHARMACOPOEIA 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

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 *L*1. If the acceptance value is greater than *L*1, 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 *L*1 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, *L*1 is 15.0 and *L*2 is 25.0.