

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 391**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7016** (2006.01)

**A61K 31/715** (2006.01)

**C07H 3/00** (2006.01)

**C13K 5/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2006 PCT/US2006/004032**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2006 WO06086270**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2006 E 06734392 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 1848444**

54 Título: **Procedimientos de fabricación de lactosa que utilizan técnicas de preclasificación y formulaciones farmacéuticas formadas a partir de la misma**

30 Prioridad:

**10.02.2005 US 651755 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**24.05.2017**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (50.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB y  
DMV-FONTERRA EXCIPIENTS TECHNOLOGY  
GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**NEWMAN, STEPHEN y  
DAMHUIS, RUDOLF JOHANUS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 613 391 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos de fabricación de lactosa que utilizan técnicas de preclasificación y formulaciones farmacéuticas formadas a partir de la misma

### Campo de la invención

- 5 La invención se refiere, en general, a procedimientos de fabricación de lactosa y formulaciones farmacéuticas formadas a partir de la misma.

### Antecedentes de la invención

- 10 En el campo de la terapia de inhalación, en general, es deseable emplear moléculas terapéuticas que tengan un tamaño de partícula (es decir, un diámetro) en el intervalo de 1 a 10  $\mu\text{m}$ . Las moléculas vehículo o los excipientes, tales como la lactosa, para preparaciones terapéuticas inhaladas también incluyen partículas de diámetro significativamente superior (por ejemplo, de 100 a 150  $\mu\text{m}$ ) que normalmente no penetran en el tracto respiratorio superior en el mismo grado que el principio activo. En general, es preferible usar un tamaño de partícula más pequeño para la lactosa o una mezcla de lactosa que tenga una proporción definida de lactosa gruesa y fina.

- 15 El tamaño y la distribución de las partículas de lactosa, en muchos casos, también influirán significativamente en las propiedades farmacéuticas y biológicas tales como, por ejemplo, la biodisponibilidad. Por ejemplo, se sabe que la lactosa gruesa en forma cristalina tiene un caudal razonable y una buena estabilidad física, mientras que la lactosa en polvo fino, tal como la producida por molienda o trituración fina convencional, en general, carece de buenas propiedades de flujo. La lactosa preparada mediante secado por pulverización convencional bien carece de las propiedades de flujo deseadas o contiene cristales de lactosa de tamaño demasiado grande.

- 20 Es bien sabido que un inconveniente particular asociado con los medios convencionales de producción de lactosa de calidad farmacéutica se refiere a las variaciones no deseadas del tamaño, de la morfología y de la distribución de las partículas. Dichos procedimientos de producción son particularmente problemáticos en cuanto a que suelen conducir a variaciones excesivas y no deseadas de la masa de partículas finas ("MPF") de las formulaciones farmacéuticas que emplean dicha lactosa. La MPF es el peso del medicamento dentro de una determinada dosis que alcanza el tamaño deseado en las vías respiratorias para ser eficaz. Por ejemplo, un tamaño deseado se puede definir como de aproximadamente 1 micrómetro a 10 micrómetros, medido mediante técnicas de dispersión de láser.

- 25 Se cree que la morfología de la lactosa es otro parámetro importante que se debe controlar, y se cree que el grado de rugosidad de la superficie puede influir en la interacción entre la partícula de lactosa y el excipiente y, como tal, ahora se suele medir como parte de los criterios de selección de la lactosa. Véase, por ejemplo, "Pharmaceutical Technology Europe", abril de 2004, página 23.

- 30 Es posible que dos partículas de lactosa resulten tener el mismo tamaño de partícula, pero si una es lisa, por ejemplo, lactosa cristalina no triturada, y la otra es un cristal triturado de superficie más rugosa, estas se podrían asociar en un grado diferente con el principio activo y, por lo tanto, afectar bien al rendimiento de la MPF inicial o al rendimiento de la estabilidad a lo largo de la vida del producto.

### Sumario de la invención

La presente invención intenta abordar los problemas anteriores asociados con los procedimientos convencionales de producción de lactosa, y proporciona un procedimiento de producción de lactosa que posee niveles reducidos de variación tanto para la distribución del tamaño de partícula como para la morfología de las partículas.

- 40 La invención proporciona un procedimiento según lo definido por la reivindicación 1 de formación de lactosa adecuada para su uso en una formulación farmacéutica y que tiene una distribución del tamaño de partícula predeterminado. El procedimiento comprende proporcionar una pluralidad de partículas de lactosa que contienen no más del 10 % p/p de partículas de lactosa que tienen un tamaño medio de partícula en volumen de 70 micrómetros o inferior; moler la pluralidad de partículas de lactosa, produciendo una pluralidad de partículas de lactosa molidas con un tamaño medio de partícula, (D50), que varía de 50 micrómetros a 100 micrómetros; y, a continuación, clasificar la pluralidad de partículas de lactosa molidas en al menos dos fracciones que comprenden una fracción fina y una fracción gruesa, teniendo la fracción fina un tamaño medio de partícula, (D50), que varía de 3 micrómetros a 50 micrómetros, y teniendo la fracción gruesa un tamaño medio de partícula, (D50), que varía de 40 micrómetros a 250 micrómetros. En una realización, las cantidades apropiadas de fracciones gruesa y fina se pueden combinar con al menos un medicamento para formar una formulación farmacéutica.

- 50 La presente invención abarca estos y otros aspectos.

### Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 ilustra un perfil de tamaño de partícula para la lactosa formada de acuerdo con el Ejemplo 1.

La FIG. 2 ilustra un perfil de tamaño de partícula para la lactosa formada de acuerdo con el Ejemplo 2.

La FIG. 3 ilustra un perfil de tamaño de partícula para la lactosa formada de acuerdo con el Ejemplo 3.

La FIG. 4 ilustra una comparación de un perfil de tamaño de partícula para la lactosa formada de acuerdo con el Ejemplo 2 con dos lotes de producción convencionales.

5 La FIG. 5 ilustra la distribución del tamaño de partícula de la lactosa cristalina de alimentación A inicial usada en los Ejemplos 1, 2 y 3. Esto muestra las cantidades variables de lactosa en la región de menos de 60 micrómetros.

La FIG. 6 ilustra la distribución del tamaño de partículas de la lactosa cristalina de alimentación A una vez clasificada para eliminar la mayoría de las partículas de lactosa cristalinas más pequeñas.

La FIG. 7 ilustra la correlación entre D10 y la amplitud de la distribución de los lotes de lactosa de alimentación.

10 La FIG. 8 ilustra la distribución del tamaño de partícula de la lactosa preclasificada, de fracción gruesa.

### **Descripción detallada de la invención**

Ahora, se describirá la invención con respecto a las realizaciones expuestas en el presente documento. Se debe apreciar que estas realizaciones se exponen para ilustrar la invención.

15 Debe tenerse en cuenta que, como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular de "un", "una", "uno", "el" y "la" pueden incluir los referentes en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "D50" se define como el tamaño en micrómetros por encima o por debajo del que reside el 50 por ciento de las partículas en volumen.

20 El procedimiento de formación de lactosa de acuerdo con la presente invención puede abarcar diversas realizaciones. Por ejemplo, en una realización, la etapa de molienda de la pluralidad de partículas de lactosa para producir una pluralidad de partículas de lactosa puede abarcar la obtención de esas partículas con un tamaño medio de partícula (D50) que varía de 50, 55, 60, 65, 70 o 75 micrómetros a 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 micrómetros. En una realización, por ejemplo, la etapa de clasificación de la pluralidad de partículas de lactosa molidas en al menos dos fracciones puede dar lugar a una fracción fina que tenga un tamaño medio de partícula (D50) que varíe de 3, 10, 15, 20, 25, 30 o 35 micrómetros a 30, 35, 40, 45 o 50 micrómetros, así como una fracción gruesa que tenga un tamaño medio de partícula (D50) que varíe de 40, 75, 100, 125 o 150 micrómetros a 100, 125, 150, 175, 200, 225 o 250 micrómetros, medido mediante el calibrado de partículas de Malvern.

25 De acuerdo con la presente invención, el término "lactosa", como se usa en el presente documento, se interpretará en sentido amplio. A modo de ejemplo, se pretende que la lactosa englobe formas físicas, cristalinas, amorfas y polimórficas de lactosa, incluyendo, pero sin limitación, los estereoisómeros  $\alpha$ -lactosa monohidratada y lactosa  $\beta$ -anhidra, así como lactosa  $\alpha$ -anhidra. Se pueden usar combinaciones de las anteriores.

30 La lactosa (es decir, el azúcar de la leche) se obtiene preferentemente a partir del suero de queso, que se puede fabricar de diferentes formas, dependiendo del procedimiento empleado. Como se usa en el presente documento, el término "partícula" debe interpretarse en sentido amplio para abarcar las de diversas formas, tamaños y/o texturas, que pueden incluir aquellas que pueden tener diversos grados de irregularidades, faltas de uniformidad, etc., o que pueden poseer propiedades regulares y/o uniformes.

35 La pluralidad de partículas de lactosa usadas en el procedimiento de la presente invención puede adquirirse de diversas maneras. En una realización, la pluralidad de partículas de lactosa está presente en forma de lactosa cristalina o sin moler. En una realización, la etapa inicial de proporcionar partículas de lactosa que contengan no más del 10 % p/p de partículas de lactosa que tengan un tamaño medio de partícula medio en volumen de 70 micrómetros o inferior, comprende obtener la pluralidad de partículas de lactosa a partir de un procedimiento de cristalización. Un ejemplo de un procedimiento de cristalización adecuado que se puede emplear se expone en la solicitud de EE.UU. titulada "Procedimiento de cristalización de partículas de lactosa para su uso en formulaciones farmacéuticas", n.º de serie 60/651.754, presentada junto con el presente documento. Se debe entender que también se pueden emplear otros procedimientos.

40 En otra realización, la etapa inicial de proporcionar una pluralidad de partículas de lactosa que contienen no más del 10 % p/p de partículas de lactosa que tienen un tamaño medio de partícula en volumen de 70 micrómetros o inferior comprende obtener la pluralidad de partículas de lactosa mediante el tamizado de una fuente de lactosa para producir la pluralidad de partículas de lactosa. Los ejemplos típicos de aparato de tamizado disponible en el mercado se pueden obtener en Russell Finex de Charlotte, Carolina del Norte y Alpine Sieves de Augsburg, Alemania.

45 La pluralidad de partículas de lactosa que contienen no más del 10 % p/p de partículas de lactosa que tienen un tamaño medio de partícula en volumen de 70 micrómetros o inferior se puede obtener mediante la clasificación de una fuente de lactosa en dos fracciones que comprenden la pluralidad de partículas de lactosa que contienen no más del 10 % p/p de partículas de lactosa que tienen un tamaño medio de partícula en volumen de 70 micrómetros o inferior y una fracción fina restante. Un ejemplo de un clasificador preferido comercialmente se puede obtener en Hosakawa de Cheshire, Reino Unido. La fracción fina restante de lactosa es lactosa que no se ha molido o cristalina. Opcionalmente, antes de la clasificación, las partículas se pueden someter a tamizado.

La **FIG. 5** ilustra el perfil del tamaño de partícula completo de los lotes suministrados inicialmente antes de la retirada de los cristales más pequeños por clasificación. La **FIG. 6** ilustra el perfil completo del tamaño de partícula tras la retirada de los cristales más pequeños a través de un procedimiento de clasificación. Esto da lugar a un material de alimentación mucho más uniforme presentado para la molienda

- 5 La amplitud de la distribución es un parámetro que se suele usar para describir la estrechez/anchura de una distribución de partículas. La amplitud se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$(D90-D10)/D50 = \text{Amplitud}$$

El término "D90" se define como el tamaño en micrómetros por debajo del cual reside el 90 por ciento de las partículas en volumen.

- 10 El término "D10" se define como el tamaño en micrómetros por debajo del cual reside el 10 por ciento de las partículas en volumen.

Aunque no se pretende quedar limitados por teoría alguna, para las partículas con D50 similar, a menor amplitud, más estrecha es la distribución de las partículas. En general, los lotes de lactosa suministrados con valores bajos de amplitud serían mejores materiales de entrada en el molino, ya que esto indicaría una distribución del tamaño de partícula más estrecha. Se puede ver en la FIG. 7 que cuanto mayores son los valores de D10 para los lotes de alimentación A de lactosa cristalina típicos, menores son los valores de amplitud. Las siguientes Tablas 1-2 ilustran que las distribuciones del tamaño de partícula más estrechas se obtienen después de la clasificación de la lactosa cristalina de la alimentación A, y por lo tanto, producen una entrada preferida en el molino.

**Tabla 1**

	D10	D50	D90	Amplitud
Ejemplo 1 Alimentación fina	57	123	208	1,23
Ejemplo 1 Alimentación gruesa	86	176	284	1,13
Ejemplo 2 Alimentación fina	53	114	208	1,36
Ejemplo 2 Alimentación gruesa	84	162	270	1,15
Ejemplo 3 Alimentación fina	53	114	207	1,35
Ejemplo 3 Alimentación gruesa	81	161	274	1,20

20

**Tabla 2**

Datos de Malvern tras la clasificación				
	D10	D50	D90	Amplitud
Ejemplo 1 Alimentación fina	88	141	219	0,93
Ejemplo 1 Alimentación gruesa	116	186	284	0,90
Ejemplo 2 Alimentación fina	79	140	236	1,12
Ejemplo 2 Alimentación gruesa	107	171	263	0,91
Ejemplo 3 Alimentación fina	81	139	230	1,07
Ejemplo 3 Alimentación gruesa	104	171	270	0,97

25 La etapa de molienda de la pluralidad de partículas de lactosa para producir una pluralidad de partículas de lactosa molidas se puede llevar a cabo usando técnicas conocidas. Como ejemplo, en una realización, la molienda puede realizarse usando un molino de impacto (por ejemplo, un molino clasificador de aire, (ACM)) con el que la reducción del tamaño de la lactosa de calidad farmacéutica es una combinación de molienda y clasificación. En una realización, la molienda se realiza usando un molino clasificador de aire convencional dotado de un rotor de molino y pasadores de molienda, rueda clasificadora y pista de molienda. Un ejemplo de un molino preferido comercialmente es MikroPul ACM que se puede adquirir en Hosakawa.

30 El procedimiento descrito en el presente documento es adecuado para proporcionar lactosa para su uso en una amplia selección de aplicaciones de inhalación, que abarca desde las que requieren lactosa muy fina hasta las que requieren lactosa mucho más gruesa. Como tales, en una realización, la fracción gruesa por sí sola puede ser

adecuada para aplicaciones farmacéuticas y, por otro lado, la fracción fina por sí sola puede ser adecuada para las aplicaciones farmacéuticas. Se puede conseguir el rendimiento requerido de la MPF desde los dispositivos de inhalación, incluyendo, en una realización y sin limitación, Advair, mediante la combinación de cantidades apropiadas de fracciones gruesas y finas. Las proporciones exactas que se requieren dependerán del perfil del tamaño de partícula de cada una de las propias fracciones gruesas y finas.

Como ejemplo, la etapa de combinación anterior se puede lograr mediante la mezcla, aunque se pueden emplear otros procedimientos. Un mezclador típico usado sería del tipo de tornillo orbital, tal como el mezclador cónico Vrieco Nauta que se puede adquirir en Hosakawa.

La invención engloba formulaciones farmacéuticas formadas de acuerdo con diversos procedimientos expuestos en el presente documento.

Los medicamentos, a los efectos de la invención, incluyen una variedad de principios farmacéuticamente activos, tales como, por ejemplo, los que son útiles en la terapia de inhalación. En general, el término "medicamento" se entenderá en su sentido amplio e incluye, sin limitación, agentes activos, fármacos y agentes bioactivos, así como productos biofarmacéuticos. Diversas realizaciones pueden incluir el medicamento presente en forma micronizada. Los medicamentos apropiados se pueden seleccionar, por tanto, por ejemplo, entre analgésicos, (por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina); preparados anginales (por ejemplo, diltiazem); antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromil); antiinfecciosos (por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina); antihistamínicos (por ejemplo, metapirileno); antiinflamatorios (por ejemplo, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, flunisolida, budesonida, rofleponida, furoato de mometasona, ciclesonida, acetónido de triamcinolona, S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)éster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbotioico, (6 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-6,9-difluoro-17-[[[fluorometil]tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-il-2-furoato y (6 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-6,9-difluoro-17-[[[fluorometil]tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-il-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato); antitusivos (por ejemplo, noscapina); broncodilatadores, por ejemplo, albuterol (por ejemplo, sulfato), salmeterol (por ejemplo, xinafoato), efedrina, adrenalina, fenoterol (por ejemplo, bromhidrato), formoterol (por ejemplo, fumarato), isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol (por ejemplo, acetato), reproterol (por ejemplo, clorhidrato), rimiterol, terbutalina (por ejemplo, sulfato), isoetarina, tulobuterol, 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-(heniletoxi)propil]sulfonil]etil]amino]etil-2(3H)benzotiazolona), 3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil]bencenosulfonamida, 3-(3-[[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)heptil]oxi]propil]bencenosulfonamida, 4-((1R)-2-[[6-[[2-(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol, 2-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-[[2-(4-[[2-(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino)etil]fenilformamida, 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-[[2-(4-[[6-metoxi-1,1'-bifenil-3-il]amino]fenil]etil]amino)etil]quinolin-2(1H)-ona, 5-((R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona\*; diuréticos, (por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio (por ejemplo, bromuro), tiotropio, atropina u oxitropio); hormonas, (por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona); xantinas, (por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina); proteínas y péptidos terapéuticos (por ejemplo, insulina). Será evidente para el experto en la materia que, cuando sea apropiado, los medicamentos se pueden usar en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina, o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento. Será además evidente para el experto en la materia que, cuando sea apropiado, los medicamentos se pueden usar en forma de un isómero puro, por ejemplo, R-salbutamol o RR-formoterol.

Los medicamentos concretos para la administración usando las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención incluyen antialérgicos, broncodilatadores, agonistas beta (por ejemplo, agonistas beta de acción prolongada) y antiinflamatorios esteroides de uso en el tratamiento de afecciones respiratorias como se define en el presente documento mediante terapia de inhalación, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, como la sal de sodio), salbutamol (por ejemplo, como la base libre o la sal de sulfato), salmeterol (por ejemplo, como la sal de xinafoato), bitolterol, formoterol (por ejemplo, como la sal de fumarato), terbutalina (por ejemplo, como la sal de sulfato), reproterol (por ejemplo, como la sal de clorhidrato), un éster de beclometasona (por ejemplo, el dipropionato), un éster de fluticasona (por ejemplo, el propionato), un éster de mometasona (por ejemplo, el furoato), budesonida, dexametasona, flunisolida, triamcinolona, tripredano, (22R)-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -propilmetilendioxi-4-pregnen-3,20-diona. También se pueden emplear los medicamentos útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil (por ejemplo, inhibidores de PDE-V tales como clorhidrato de vardenafil, junto con alprostadil y citrato de sildenafil). Se ha de entender que los medicamentos que pueden usarse en combinación con el inhalador no se limitan a los descritos en el presente documento.

Se pueden emplear el salmeterol, en especial, el xinafoato de salmeterol, salbutamol, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, y las sales y los solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Los expertos en la materia apreciarán que, si se desea, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener una combinación de dos o más medicamentos. Las formulaciones que contienen dos principios activos son conocidas para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos respiratorios tales como asma y EPOC, y pueden incluir, por ejemplo, formoterol (por ejemplo, como el fumarato) y budesonida, salmeterol (por ejemplo, como la sal de

xinafoato) y fluticasona (por ejemplo, como el éster de propionato), salbutamol (por ejemplo, como la base libre o la sal de sulfato) y beclometasona (como el éster de dipropionato).

En una realización, una combinación particular que se puede emplear es una combinación de un agonista beta (por ejemplo, un agonista beta de acción prolongada) y un esteroide antiinflamatorio. Una realización engloba una combinación de propionato de fluticasona y salmeterol, o una de sus sales (en particular, la sal de xinafoato). La proporción de salmeterol con respecto al propionato de fluticasona en las formulaciones de acuerdo con la presente invención está preferentemente dentro del intervalo de 4:1 a 1:20. Los dos fármacos se pueden administrar de diversas maneras, de forma simultánea, secuencial o por separado, en las mismas o diferentes proporciones. En diversas realizaciones, cada dosis medida o descarga del inhalador normalmente contendrá de 25 µg a 100 µg de salmeterol y de 25 µg a 500 µg de propionato de fluticasona. La formulación farmacéutica se puede administrar como una formulación de acuerdo con varias veces al día. En una realización, la formulación farmacéutica se administra dos veces al día.

Las realizaciones de combinaciones de medicamentos específicos que se pueden usar en diversas formulaciones farmacéuticas son los siguientes:

- 1) 100 µg de propionato de fluticasona/72,5 µg de xinafoato de salmeterol (equivalente a 50 µg de base de salmeterol);
- 2) 250 µg de propionato de fluticasona/72,5 µg de xinafoato de salmeterol (equivalente a 50 µg de base de salmeterol);
- 3) 500 µg de propionato de fluticasona/72,5 µg de xinafoato de salmeterol (equivalente a 50 µg de base de salmeterol);

En diversas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas pueden estar presentes en forma de diversas formulaciones inhalables. En una realización, la formulación farmacéutica está presente en forma de una formulación de polvo seco, pudiéndose llevar a cabo dicha formulación de acuerdo con técnicas conocidas. La invención también engloba dispositivos de inhalación que incluyen formulaciones inhalables. Las formulaciones de polvo seco para la administración tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o ampollas de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones de mezcla en polvo contienen, en general, una mezcla en polvo para la inhalación del compuesto de la invención y una base en polvo adecuada, que incluye la lactosa y, opcionalmente, al menos un excipiente adicional (por ejemplo, vehículo, diluyente, etc.). En diversas realizaciones, cada cápsula o cartucho puede contener, en general, entre 20 µg y 10 mg de el al menos un medicamento. En una realización, la formulación se puede formar en partículas que comprenden al menos un medicamento, y uno o varios materiales excipientes, tal como mediante coprecipitación o recubrimiento. Cuando se emplean como un polvo seco, el envasado de la formulación puede ser adecuado para la administración en monodosis o multidosis. En el caso de la administración en multidosis, la formulación puede estar predosificada (por ejemplo, como en Diskus®, véase el documento GB 2242134/patentes de EE.UU. n.º 6.032.666, 5.860.419, 5.873.360, 5.590.645, 6.378.519 y 6.536.427; o Diskhaler, véanse los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265, y las patentes de EE.UU. n.º 4.778.054, 4.811.731, 5.035.237) o dosificarse en uso (por ejemplo, como en Turbuhaler, véase el documento EP 69715, o en los dispositivos descritos en la patente de EE.UU. n.º 6.321.747). Un ejemplo de un dispositivo monodosis es el Rotahaler (véase el documento GB 2064336). En una realización, el dispositivo de inhalación Diskus® comprende una tira alargada formada a partir de una lámina de base que tiene una pluralidad de cavidades espaciadas a lo largo y una lámina de tapa hermética, pero sellada de manera despegable a la misma para definir una pluralidad de recipientes, teniendo cada recipiente en su interior una formulación inhalable que contiene el al menos un medicamento, la lactosa, y opcionalmente, con otros excipientes. Preferentemente, la tira es suficientemente flexible para enrollarse en un rollo. La lámina de tapa y la lámina de base tendrán preferentemente partes del extremo delantero que no estarán selladas entre sí y al menos una de las partes del extremo delantero estará construida para unirse a un medio de bobinado. También, preferentemente el sello hermético entre las láminas de base y de tapa se extiende a lo ancho. La lámina de tapa preferentemente puede despegarse de la lámina de base en sentido longitudinal desde un primer extremo de la lámina de base.

En una realización, las formulaciones se pueden emplear en o como suspensiones o como aerosoles administrados desde envases presurizados, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Dichas formulaciones se pueden administrar a través de un inhalador presurizado, por ejemplo, un inhalador de dosis dosificada (MDI). Los MDI ilustrativos incluyen normalmente botes adecuados para la administración de las formulaciones farmacéuticas. Los botes comprenden, en general, un recipiente capaz de resistir la presión de vapor del propulsor usado tal como un bote de plástico o de vidrio recubierto de plástico, o preferentemente una lata de metal, por ejemplo, una lata de aluminio que opcionalmente puede estar cubierta de laca y/o cubierta de plástico, anodizada, cuyo recipiente está cerrado con una válvula dosificadora. Se prefieren en particular las latas de aluminio que tienen sus superficies internas recubiertas con un polímero de fluorocarbono. Dichos polímeros pueden estar fabricados de múltiples de las siguientes unidades monoméricas: tetrafluoroetileno (PTFE), etilenpropileno fluorado (FEP), perfluoroalcoxiciano (PFA), tetrafluoroetileno de etileno (EFTE), vinildienofluoruro (PVDF) y tetrafluoroetileno de etileno clorado. Las realizaciones de los recubrimientos usados en la

totalidad o parte de las superficies internas de un MDI se exponen en las patentes de EE.UU. n.º 6.143.277; 6.511.653; 6.253.762; 6.532.955; y 6.546.928.

Los MDI también pueden incluir válvulas dosificadoras que están diseñadas para administrar una cantidad medida de la formulación por descarga e incorporan una junta para evitar la fuga de propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos blancos y negros de butadieno-acrilonitrilo, caucho de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas se encuentran en el mercado de fabricantes bien conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak pic, RU (por ejemplo, BK300, BK356) y 3M-Neotech Ltd, RU (por ejemplo, Spraymiser™). Las realizaciones de válvulas dosificadoras se exponen en la patente de EE.UU. n.º 6.170.717; 6.315.173; y 6.318.603.

En diversas realizaciones, los MDI también se pueden usar en combinación con otras estructuras tales como, sin limitación, envases con envoltura para almacenar y contener los MDI, incluyendo los descritos en la patente de EE.UU. n.º 6.390.291, así como las unidades de recuento de dosis tales como, pero sin limitación, las descritas en las patentes de EE.UU. n.º 6.360.739 y 6.431.168.

Además de lo anterior, las formulaciones farmacéuticas se pueden emplear en cápsulas, sobres, comprimidos bucales, pastillas para chupar, papeles u otro recipiente. Por otra parte, las formulaciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, cápsulas (tales como, por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas y duras), supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. Opcionalmente, se pueden emplear excipientes, vehículos, diluyentes, y similares.

La formulación farmacéutica formada mediante los procedimientos de la invención se puede usar en el tratamiento de una serie de trastornos respiratorios, abarcando, por ejemplo, el tratamiento de mantenimiento y/o la profilaxis. Dichas afecciones respiratorias incluyen, sin limitación, enfermedades y afecciones asociadas con la obstrucción de las vías respiratorias reversible tales como el asma, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) (por ejemplo, bronquitis crónica y sibilante, enfisema), infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior (por ejemplo, rinitis, tal como la rinitis alérgica y la rinitis estacional). Dicho tratamiento se lleva a cabo mediante la administración del medicamento a un mamífero. Por consiguiente, y en vista de lo anterior, en otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno respiratorio que comprende la etapa de administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano. Para los fines de la invención, la expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se ha de interpretar en sentido amplio y abarcará el tratamiento del trastorno. En una realización, la administración se lleva a cabo a través de un dispositivo de inhalación descrito en el presente documento. En una realización, la administración se lleva a cabo mediante inhalación nasal u oral.

La invención ofrece ventajas potenciales respecto a la técnica anterior. Como ejemplo, la invención permite un mejor control de la distribución del tamaño de partícula de la lactosa formada mediante este procedimiento, es decir, se puede lograr una distribución del tamaño de partícula más uniforme y/o una morfología de la superficie más uniforme de la lactosa a partir de las alimentaciones de lactosa independientes de la distribución del tamaño de partícula de la alimentación de lactosa. En particular, la lactosa formada mediante el procedimiento de la invención es capaz de presentar una distribución del tamaño de partícula más continua, es decir, muy poco o ningún espacio en la distribución del tamaño de partícula en contraste con la distribución establecida en X. M. Zeng y col., *International Journal of Pharmaceutics*, 176 (1998) 99-110.

La presente invención es muy ventajosa. En una realización, por ejemplo, se puede escoger el punto de corte de la clasificación de modo que la fracción gruesa sea adecuada para su uso en una formulación farmacéutica sin fracción fina. En una realización, al menos una parte de la fracción fina (que varía de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 a 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 por ciento en peso) se puede combinar (por ejemplo, mezclar) con al menos una parte de la fracción gruesa (que varía de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 a 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 por ciento en peso), de manera que la composición de lactosa resultante sea adecuada para su uso en una formulación farmacéutica. En una realización, la fracción fina se puede usar en una formulación farmacéutica sin ninguna fracción gruesa. Con respecto a las realizaciones anteriores, se prefiere que la lactosa se emplee con suficiente material fino como para que sea capaz de cumplir los requisitos de MPF, normalmente del 20 por ciento al 30 por ciento (en peso) del contenido de medicamento obtenido mediante la utilización de la lactosa que comprende del 2 por ciento al 10 por ciento (en volumen) de partículas inferiores a 4,5 micrómetros, medidas mediante Sympatec.

La invención puede comprender además la combinación de al menos un medicamento con una composición de lactosa para formar una formulación farmacéutica. La composición de lactosa en dicha realización puede comprender del 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 al 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 por ciento en peso de la fracción gruesa y del 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 a 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 por ciento en peso de la fracción fina. Por otra parte, la invención comprende combinar al menos una parte de la fracción gruesa con al menos una parte de la fracción fina para formar una composición de lactosa; y tras ello, combinar la composición de lactosa con al menos un medicamento para formar una formulación farmacéutica.

5 Como la gran mayoría de las partículas pequeñas se han producido por molienda, todas ellas poseen normalmente una rugosidad superficial similar. A modo comparativo, si se introducen en el molino lotes de lactosa que contienen partículas de menos de un tamaño medio en volumen de 70 micrómetros, entonces, estas partículas pasarán esencialmente a través del molino sin la necesidad de reducir su tamaño mediante la acción de molienda. Por consiguiente, estas partículas seguirán presentando una superficie cristalina más suave, en comparación con las partículas de lactosa molidas, que, a su vez, pueden dar lugar a diferentes interacciones con las moléculas activas.

Por lo tanto, reduciendo esencialmente o eliminando estas partículas cristalinas pequeñas de la alimentación al molino, no solo se puede controlar el tamaño de partícula molida, sino que las partículas también presentarán una morfología superficial mucho más uniforme.

10 **Metodología de Malvern**

Las mediciones realizadas con un equipo Malvern que se exponen en el presente documento se determinan de acuerdo con lo siguiente:

Equipo

15 Mastersizer de Malvern, analizador del tamaño de partícula por difracción láser dotado de la lente de longitud focal de 300 mm.

Celda de medición de flujo pasante de acero inoxidable MS15, ancho de trayectoria de 2,2 mm (Malvern).

Unidad de presentación de volúmenes pequeños MSX1 (Malvern).

Tubo de Viton: diámetro interno de 4,8 mm, espesor de pared de 1,6 mm (Watson Marlow).

20 Tubo de Viton o neopreno: diámetro interno de aproximadamente 15 mm, espesor de la pared de 2 mm (Watson-Marlow).

Equipo de filtración al vacío o de presión positiva con filtros de membrana de 0,22 µm de abertura máxima de tipo GV (Sartorius/Millipore).

Balanza analítica (Mettler, electrónica) con capacidad de pesaje mínima de 30 gramos con una precisión de 4 decimales, espátulas para la transferencia de muestras.

25 Disolvente: iso-octano de grado HPLC.

Procedimiento de ensayo

El presente apartado describe el procedimiento de medición de un lote de lactosa. Para cada lote, se prefiere medir tres muestras representativas por duplicado.

Preparación del dispersante líquido

30 Para la preparación de 2 litros de dispersante líquido, se disuelven con ultrasonidos 0,7 g de lecitina NF en 10 cm<sup>3</sup> de iso-octano, produciendo un concentrado de dispersante.

Se filtra suficiente iso-octano usando la unidad de filtración al vacío y un disco con filtro de 0,22 µm. Durante dicha filtración, se añade el concentrado dispersante al disolvente de modo que también se filtre y se mezcle. Se almacena en un recipiente de disolvente Winchester previamente limpiado (dispersante líquido).

35 El dispersante líquido filtrado se debe almacenar en un armario de disolvente cuando no esté en uso.

El dispersante líquido se puede reciclar volviendo a filtrar tras el análisis como anteriormente y rellenando hasta el volumen con iso-octano

Preparación del Mastersizer de Malvern

Se configuran los siguientes parámetros de medición en el Mastersizer de Malvern para la muestra de ensayo:

Tipo de modelo:	Modelo independiente
Código de presentación:	0503
Longitud focal:	300 mm
Longitud activa del haz :	2,2 mm
Aumento:	Bajo



(Continuación)

Tipo de modelo:	Modelo independiente
Accionador:	Interno
Exclusión de datos bajos:	0
Exclusión de datos altos:	0
Corrección de forma:	Desactivada
Densidad:	1,00
Número de arranques automáticos:	0
Intervalo de oscurecimiento:	Entre 0,18 y 0,22
Barridos de medición:	1.000
Barridos de inspección:	50

5 Se configura la unidad de presentación de volúmenes pequeños MSX1, asegurándose de que la longitud total del tubo de Viton que va desde la unidad de presentación hasta la celda de flujo pasante no supere los 30 cm. Se conecta un extremo del tubo de Viton o de neopreno de tamaño adecuado (diámetro interior de aproximadamente 15 mm) (tubo de residuos) al drenaje de los residuos y se coloca el otro extremo en un recipiente de disolvente de residuos no clorados rojo situado en el suelo.

Se lava abundantemente la unidad de presentación y la celda a través con el dispersante líquido y se drena.

10 Se rellena con dispersante de iso-octano/lecitina y se alinea el haz láser usando una velocidad de agitación de las 11 en punto (1.500 ± 100 rpm). La intensidad del láser debe estar en la región "buena".

Una vez que el láser está alineado, es preferible que la velocidad del agitador permanezca invariable.

#### Medición de muestras

Se añade la muestra de polvo a una unidad de presentación usando una espátula para obtener un valor de oscurecimiento en el intervalo 0,18 a 0,22,

15 Se deja que la dispersión se equilibre y se establezca el valor de oscurecimiento durante 60 segundos.

Se mide la distribución del tamaño de partícula. Se repite la medición según se considere apropiado.

#### Metodología de Sympatec

Se pueden emplear las siguientes enseñanzas para obtener las mediciones descritas en el presente documento con Sympatec: Parámetros instrumentales

Parámetro	Típico
Intervalo de medición	R5: 0,514,5→875 μm
Condiciones del accionador	10 s, 100 ms, CH <sub>12</sub> al 0,2 %
Base de tiempo	100 ms
Medición de referencia	10 s, individual
Foco previo a la primera medición	No
Inicio	0 s detrás del canal 12 ≥ 0,2 %
Válido	Siempre
Detención	5 s detrás del canal 12 ≤ 0,2 %
O después	30 s de tiempo real
Dispositivo de dispersión	RODOS
Alimentador VIBRI	Alimentador convencional

(Continuación)

Parámetro	Típico
Ancho de hueco	2 mm
Presión	Nominal 150 kPa (130-170 kPa aceptable)
Depresión	Maximizar (Véase LSOP/WARE/092/03 apartado 5.2.9).
Velocidad de alimentación	85 %
Peso de la muestra	2 g ± 1 g

El HELOS de Sympatec se proporciona con la unidad de dispersión de polvo seco RODOS y el alimentador vibratorio VIBRI.

5 En estas mediciones, el software se usa en combinación con el equipo de medición.

Para el sistema de dispersión RODOS, se debería ajustar la presión primaria del inyector usando el dial de control de la presión. La presión primaria debe estar en el intervalo de 130 a 170 kPa, aunque se debe intentar alcanzar una presión de 150 kPa en cada serie. Se debe optimizar la depresión del inyector usando el anillo de ajuste. La dirección en la que se gira el anillo de ajuste (en sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj), no tiene ningún efecto adverso sobre la depresión obtenida. En caso de los instrumentos con un sistema de dispersión RODOS/M, la presión primaria se puede ajustar usando un algoritmo de software. La depresión del inyector se debe aumentar al máximo pulsando el botón de "Autoajustar depresión". El instrumento no se debe usar si la depresión del inyector es inferior a 5,5 kPa a 130-170 kPa.

#### Análisis de la muestra

15 Se homogeniza la muestra girando el recipiente lentamente sucesivamente al menos diez veces en un sentido y diez veces en el otro sentido antes del análisis. Esto solo es necesario la primera vez que se toma una muestra de un recipiente.

20 Se transfieren  $2 \pm 1$  g de la muestra de lactosa al embudo conectado al alimentador VIBRI usando una espátula de "cuchara/plana" Kartell de utilidad general (Fisher n.º de catálogo SMJ-410-091M, volumen de aproximadamente  $1,8 \text{ cm}^3$ ).

Una cucharada colmada de polvo de lactosa ha demostrado presentar una muestra en el intervalo de 2,0-3,0 g.

La invención se describirá ahora con respecto a los siguientes ejemplos. Debe apreciarse que los ejemplos se exponen solo con fines ilustrativos, y no limitan el ámbito de la invención como se define por las reivindicaciones.

#### **Ejemplo 1**

##### **25 Procesamiento de la lactosa**

Se seleccionaron dos lotes de lactosa cristalina gruesa A. Estos diferían entre sí en la medida en que presentaban diferentes D50. El Lote 1 tenía un D50 de entre 110 y 130 micrómetros y el Lote 2 tenía un D50 de entre 160 y 180 micrómetros, medidos mediante técnicas láser de calibrado del tamaño de partícula de Malvern.

30 A continuación, se separó cada uno de estos lotes en una fracción fina y una fracción gruesa usando un clasificador de aire. El punto de corte fue nominalmente de aproximadamente 80 micrómetros.

En cada caso, se desechó la fracción fina, y las fracciones gruesas se molieron en un molino clasificador de aire (ACM) de modo que el D50 del producto molido fuera nominalmente de 60-70 micrómetros.

Entonces, se clasificaron los lotes de lactosa molida a un punto de corte de nominalmente 25 micrómetros para formar una fracción fina y una fracción gruesa.

35 Se mezclaron entre sí las proporciones adecuadas de fracción gruesa y fina de cada lote molido para que el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros fuera:

- (i) 6,7 % ± 0,3 %; del lote 1
- (ii) 5,0 % ± 0,3 %; del lote 1
- (iii) 3,3 % ± 0,3 %; del lote 1
- 40 (iv) 6,7 % ± 0,3 %; del lote 2
- (v) 5,0 % ± 0,3 %; del lote 2
- (vi) 3,3 % ± 0,3 %; del lote 2.

Las enseñanzas anteriores se ilustran mediante el siguiente protocolo:

El fin del siguiente protocolo de desarrollo es fabricar lotes de lactosa que tengan la misma distribución global del tamaño de partícula a partir de diferentes lotes de alimentación de lactosa cristalina A.

La alimentación, la molienda, la clasificación y la mezcla de lactosa se pueden llevar a cabo usando lo siguiente:

- 5 1) un mezclador a escala piloto capaz de mezclar 100 kg de material ("mezclador a escala piloto");
- 2) un clasificador a gran escala, por ejemplo, un clasificador que se pueda emplear como un dispositivo independiente adecuado para la producción a gran escala ("clasificador a gran escala").

Se puede emplear el siguiente procedimiento experimental:

- 10 1. Se seleccionan 2 lotes de lactosa cristalina A que sean diferentes entre sí en su porcentaje de lactosa que es inferior a 80 micrómetros. La lactosa cristalina A se emplea como lactosa de alimentación, y se puede adquirir en el mercado en Borculo Domo Ingredients de Borculo, Países Bajos. Estas se definen como el lote 1, que tiene un D50 de entre 120 y 130 micrómetros, y el lote 2, que tiene un D50 de 170 a 180 micrómetros. El lote 1 debe tener el porcentaje inferior a 15 micrómetros superior al 3 %, mientras que el lote 2 debe tener el porcentaje de lactosa inferior a 15 micrómetros inferior al 1,5 %.
- 15 2. Usando el clasificador a gran escala, se separa cada lote completo de la forma más limpia posible en dos fracciones, siendo una < 80 micrómetros y la otra > 80 micrómetros. Se deben usar los mismos ajustes para ambos lotes, y es deseable no realizar cambios en los ajustes durante la clasificación.
- 20 3. Se muele solo la fracción de lactosa que es > 80 micrómetros de ambos lotes 1 y 2. Se ajusta el molino a nominalmente lo mismo que se ha usado para el suministro comercial. Sin embargo, se reduce la velocidad de rendimiento de la lactosa, de forma que la molienda y la construcción en el clasificador puedan actuar de manera más eficaz. Una vez establecido, se descarta cualquier molienda de prueba y luego se muele cada lote de lactosa > 80 micrómetros con los mismos ajustes.
- 25 4. Usando el clasificador a gran escala, se separa cada lote molido de la forma más limpia posible en dos fracciones, siendo una nominalmente < 25 micrómetros y siendo la otra nominalmente > 25 micrómetros. Se deben usar los mismos ajustes para ambos lotes, y es deseable no realizar cambios en los ajustes durante la clasificación.
- 30 5. Recombinación mediante mezcla: usando las partes alícuotas apropiadas de cada lote de las fracciones clasificadas, se recombina la lactosa en el mezclador a escala piloto, dando:
  - a - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 6,7 % ± 0,3 % - del lote de alimentación 1;
  - b - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 5,0 % ± 0,3 % - del lote de alimentación 1;
  - c - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 3,3 % ± 0,3 % - del lote de alimentación 1. Esto se repitió usando lactosa del segundo lote de alimentación.
  - 35 d - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 6,7 % ± 0,3 % - del lote de alimentación 2;
  - e - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 5,0 % ± 0,3 % - del lote de alimentación 2;
  - 40 f - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 3,3 % ± 0,3 % -del lote de alimentación 2.
6. Se dispensa la lactosa del mezclador en bolsas de polietileno de 20 kg bien cerradas, se termosellan en una bolsa de papel de aluminio laminado y se introducen dentro de una caja de cartón. Se emban al menos 5 cajas de cada lote.

## Ejemplo 2

### 45 Procesamiento de la lactosa

Se seleccionaron dos lotes de lactosa cristalina gruesa A. Estos diferían entre sí en la medida en que presentaban diferentes D50. El Lote 1 tenía un D50 de entre 110 y 130 micrómetros y el Lote 2 tenía un D50 de entre 160 y 180 micrómetros, medidos mediante técnicas láser de calibrado del tamaño de partícula de Malvern.

50 A continuación, se separó cada uno de estos lotes en una fracción fina y una fracción gruesa usando un clasificador de aire. El punto de corte fue nominalmente de aproximadamente 80 micrómetros.

En cada caso, se desechó la fracción fina, y las fracciones gruesas se molieron en un molino clasificador de aire (ACM) de modo que el D50 del producto molido fuera nominalmente de 60-70 micrómetros.

A continuación, se hicieron pasar ambos lotes de lactosa molida a través de un tamiz de 150 micrómetros. Esta es una etapa adicional en comparación con el Ejemplo 1.

Entonces, se clasificaron los lotes de lactosa molida a un punto de corte de nominalmente 25 micrómetros para formar una fracción fina y una fracción gruesa.

5 Se mezclaron entre sí las proporciones adecuadas de fracción gruesa y fina de cada lote molido para que el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros fuera:

(i) 6,7 % ± 0,3 %; del lote 1

(ii) 5,0 % ± 0,3 %; del lote 1

(iii) 3,3 % ± 0,3 %; del lote 1

10 (i) 6,7 % ± 0,3 %; del lote 2

(ii) 5,0 % ± 0,3 %; del lote 2

(iii) 3,3 % ± 0,3 %; del lote 2.

La operación unitaria de dicho protocolo pertenece al procedimiento de clasificación de la alimentación, molienda, clasificación, tamizado y mezcla de lactosa.

15 Se puede usar el siguiente equipo:

- mezclador a escala piloto;

- clasificador a gran escala.

El fin del siguiente del presente ejemplo es fabricar lotes de lactosa que tengan la misma distribución global del tamaño de partícula a partir de diferentes lotes de alimentación. Dicha labor usará un clasificador a gran escala.

20 Las anteriores enseñanzas se ilustran mediante el siguiente protocolo:

1. Se seleccionan dos lotes de lactosa cristalina A: el lote 1, que tiene un D50 de 120 a 130 micrómetros, y el porcentaje de lactosa inferior a 15 micrómetros es superior al 3 %, y el lote 2, que tiene un D50 de 170 a 180 micrómetros, y el porcentaje de lactosa inferior a 15 micrómetros es inferior al 1,5 %. Sin embargo, para los fines del presente protocolo, el intervalo de D50 se varió de modo que el D50 del lote 1 fuera de 110-130 micrómetros y el D50 del lote 2 fuera de 160-180 micrómetros. Cada una de estas bolsas grandes se trató de manera idéntica a la descrita en las etapas 2 a 5.

25

2. Usando el clasificador a gran escala, se separa el lote completo de la forma más limpia posible en dos fracciones, siendo una < 80 micrómetros y la otra > 80 micrómetros. Se deben usar los mismos ajustes que se han usado en el Ejemplo 1, y es deseable no realizar cambios en los ajustes durante la clasificación.

30 3. Se muele la fracción gruesa obtenida en 2. Se ajusta el molino a nominalmente lo mismo que se ha usado para la molienda de lactosa típica. Una vez ajustado el molino, se descarta cualquier molienda de prueba y luego se muelen las fracciones gruesas del lote con los mismos ajustes.

4. Se tamiza el material molido a través de un tamiz de 150 micrómetros.

35 5. Usando el clasificador a gran escala, se separa cada lote molido tamizado de la forma más limpia posible en dos fracciones, siendo una nominalmente < 25 micrómetros y siendo la otra nominalmente > 25 micrómetros. Dichos ajustes deben permanecer constantes durante la clasificación del lote.

6. Recombinación mediante mezcla: usando las partes alícuotas gruesas y finas apropiadas de los lotes 1 y 2 del final de la etapa 5, se recombina la lactosa en el mezclador a escala piloto, dando:

40 a - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 6,7 % ± 0,3 % - (lote 1, Alimentación fina);

b - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 6,7 % ± 0,3 % - (lote 2, Alimentación gruesa);

Para estas re combinaciones, no se dan objetivos para el D50. Lo ideal sería de 60 a 90 micrómetros.

45 7. Se dispensa la lactosa del mezclador en bolsas de polietileno de 20 kg bien cerradas, se termosellan en una bolsa de papel de aluminio laminado y se introducen dentro de una caja de cartón. Se emban al menos 5 cajas de cada lote.

### Ejemplo 3

#### Procesamiento de la lactosa

50 Se seleccionaron dos lotes de lactosa cristalina gruesa A. Estos diferían entre sí en la medida en que presentaban diferentes D50. El Lote 1 tenía un D50 de entre 110 y 130 micrómetros y el Lote 2 tenía un D50 de entre 160 y 180

micrómetros, medidos mediante técnicas láser de calibrado del tamaño de partícula de Malvern.

A continuación, se separó cada uno de estos lotes en una fracción fina y una fracción gruesa usando un clasificador de aire. El punto de corte fue nominalmente de aproximadamente 80 micrómetros.

5 En cada caso, se desechó la fracción fina, y las fracciones gruesas se molieron en un molino clasificador de aire (ACM) de modo que el D50 del producto molido fuera nominalmente de 60-70 micrómetros.

Entonces, se clasificaron los lotes de lactosa molida a un punto de corte de nominalmente 25 micrómetros para formar una fracción fina y una fracción gruesa.

Se mezclaron entre sí las proporciones adecuadas de fracción gruesa y fina de cada lote molido para que el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros fuera:

- 10 (i) 6,7 % ± 0,3 %; del lote 1  
 (ii) 6,0 % ± 0,3 %; del lote 1  
 (iii) 5,5 % ± 0,3 %; del lote 1  
 (i) 6,3 % ± 0,3 %; del lote 2  
 15 (ii) 6,0 % ± 0,3 %; del lote 2  
 (iii) 5,5 % ± 0,3 %; del lote 2.

Las anteriores enseñanzas se ilustran mediante el siguiente protocolo:

La operación unitaria de dicho protocolo pertenece al procedimiento de clasificación de la alimentación, molienda, clasificación, tamizado y mezcla de lactosa.

20 El fin del protocolo expuesto en el presente ejemplo es fabricar lotes de lactosa que tengan la misma distribución global del tamaño de partícula a partir de diferentes lotes de alimentación. Dicha labor usará un clasificador a gran escala.

El protocolo es el siguiente:

25 1. Se seleccionan dos lotes de lactosa cristalina A: el lote 1, que tiene un D50 de 120 a 130 micrómetros, y el porcentaje de lactosa inferior a 15 micrómetros es superior al 3 %, y el lote 2, que tiene un D50 de 170 a 180 micrómetros, y el porcentaje de lactosa inferior a 15 micrómetros es inferior al 1,5 %. Sin embargo, para los fines del presente protocolo, el intervalo de D50 se varió de modo que el D50 del lote 1 fuera de 110-130 micrómetros y el D50 del lote 2 fuera de 160-180 micrómetros. Cada una de estas bolsas grandes se trató de manera idéntica a la descrita en las etapas 2 a4.

30 2. Usando el clasificador a gran escala, se separa el lote completo de la forma más limpia posible en dos fracciones, siendo una < 80 micrómetros y la otra > 80 micrómetros. Se deben usar los mismos ajustes que se han usado en el Ejemplo 2, que se muestran en la siguiente Tabla 3. Es preferible no realizar cambios en los ajustes durante la clasificación.

Tabla 3

	Ajustes	Lecturas	Cálculos
Velocidad del clasificador	4,1 Hz	246 rpm	
Velocidad de alimentación	15 Hz	12 Rpm	250 kg/hora
Aire del transporte	1500 Rpm 25 Hz	mín = 135 m <sup>3</sup> /h; máx = 165 m <sup>3</sup> /h	
Aire del lavado	1500 rpm 25 Hz	mín 390 m <sup>3</sup> /h; máx = 450 m <sup>3</sup> /h	

35 3. Usando el clasificador a gran escala con los ajustes de la Tabla 4, se separa cada lote molido de la forma más limpia posible en dos fracciones, siendo una nominalmente < 25 micrómetros y siendo la otra nominalmente > 25 micrómetros.

Tabla 4

	Ajustes	Lecturas	Cálculos
Velocidad del clasificador	10 Hz	600 rpm	
Velocidad de alimentación	25 Hz	20 Rpm	410 kg/hora
Aire del transporte		mín = 175 m <sup>3</sup> /h; máx = 235 m <sup>3</sup> /h	
Aire del lavado		mín = 620 m <sup>3</sup> /h; máx 675 m <sup>3</sup> /h	

## ES 2 613 391 T3

(Continuación)

	Ajustes	Lecturas	Cálculos
Sistema de aire	2100 Rpm a 35 Hz		

Los ajustes anteriores son capaces de proporcionar lotes que son del aproximadamente 80 % p/p de material grueso y 20 % p/p de material fino.

5 4. Recombinación mediante mezcla: usando partes alícuotas gruesas y finas apropiadas de los lotes 1 y 2 al final de la etapa 3, se recombina la lactosa en el mezclador a escala piloto dando:

a - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 6,3 % ± 0,3 % - del lote de alimentación 1;

b - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 6,0 % ± 0,3 % - del lote de alimentación 1;

10 c - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 5,5 % ± 0,3 % - del lote de alimentación 1. Esto se repitió usando lactosa del segundo lote de alimentación.

d - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 6,3 % ± 0,3 % - del lote de alimentación 2;

15 e - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 6,0 % ± 0,3 % - del lote de alimentación 2;

f - 100 kg de producto que tiene el porcentaje de lactosa < 4,5 micrómetros al 5,5 % ± 0,3 % -del lote de alimentación 2.

- Se usan las mismas cantidades de materiales finos y gruesos en cada par de las combinaciones.

20 - Es necesario asegurarse de que los datos de las hojas de Malvern y de Sympatec coinciden con los datos de la tabla.

Tabla 5 - Datos de tamaño de partícula para la producción típica de lactosa

Número de lote	Datos de producción normal							
	Fracción fina				Fracción gruesa			
	D10 fina	D50 fina	D90 fina	15 µm fina	D10 gruesa	D50 gruesa	D90 gruesa	% 15 µm gruesa
1	7,9	23	53	30,5	29	84	183	4,5
2	6,9	19	43	38,9	29	79	169	4,7
3	6,6	20	51	38,5	27	81	161	5,8
4	7,6	20	53	36,4	25	77	151	5,6
5	6,6	18	44	42,7	31	82	160	6,5
6	7,7	24	51	29,9	46	92	168	1
7	7,9	21	48	32,5	45	92	169	1
8	8,2	24	52	28	40	79	143	1,5
9	8,3	25	57	27,3	46	93	167	1,3
10	7,2	20	48	34,7	34	84	138	2,5
11	7,3	20	47	35,1	46	97	184	1
12	7	18	34	39,6	46	104	205	1
13	7,4	19	42	36,9	48	101	184	0,9
14	7,7	19	40	36,5	47	101	191	0,7
15	7,7	19	40	36,5	46	102	200	0,8
16	7,8	21	47	32,2	46	94	175	0,8
17	7,5	22	56	32,2	47	94	171	0,5

ES 2 613 391 T3

(Continuación)

Número de lote	Datos de producción normal							
	Fracción fina				Fracción gruesa			
	D10 fina	D50 fina	D90 fina	15 $\mu$ m fina	D10 gruesa	D50 gruesa	D90 gruesa	% 15 $\mu$ m gruesa
18	7,5	22	56	32,2	48	94	171	0,5
19	6,5	20	45	35	29	88	184	4,6
20	6,5	20	45	38,1	52	102	185	0,6
21	6,5	20	46	38,5	48	97	188	1
22	6,5	19	42	38,7	47	105	202	1,2
23	7,3	21	45	33,7	50	100	180	0,9
24	7,1	20	44	34,9	46	92	169	1,3
25	6,9	20	43	37,4	48	95	170	0,9
26	5,8	21	49	36,9	39	83	158	2,4
27	5,9	21	51	36,4	40	82	157	2,2
28	5,7	20	45	38,9	43	91	174	1,97
29	6,9	23	54	32	34	92	185	3,2
30	6,9	23	54	32,3	33	91	184	3,8
31	6,1	22	50	35,19	51	99	181	0,75
32	6,4	22	49	34,7	50	97	180	0,9
33	6,9	24	58	31,37	50	95	176	0,91
34	6,9	18	36	40	46	100	198	0,2
35	6,5	18	40	40	42	84	158	1,1
36	6,3	18	44	40	40	81	154	1,5
37	6,8	19	43	39	43	84	158	1,1
38	6	18	42	42	40	81	155	1,4
39	6	18	41	42	42	88	168	1,5
40	7	19	43	38	44	93	182	0,8
41	6,7	19	42	39	44	94	184	0,8
42	6,2	18	40	43	42	90	180	1
43	6	17	40	43	41	85	168	1,3
44	6,4	18	40	41	42	85	165	1
45	6,9	17	37	42	40	82	161	1
46	6,9	18	40	41	40	82	162	0,9
47	6,6	17	40	42	38	87	177	1,2
48	6,8	18	45	40	38	85	173	1,2
49	6,4	17	37	45	41	86	170	1,2
50	6,1	15	33	48	41	92	187	1
51	6,6	17	37	44	41	87	167	1

ES 2 613 391 T3

(Continuación)

Número de lote	Datos de producción normal							
	Fracción fina				Fracción gruesa			
	D10 fina	D50 fina	D90 fina	15 µm fina	D10 gruesa	D50 gruesa	D90 gruesa	% 15 µm gruesa
52	5,8	15	33	z52	33	86	170	2,3
53	6	14	32	52,3	34	85	167	2
54	6,8	16	38	45,8	38	92	173	1,4
55	6,6	14	26	57	34	80	156	2,3
56	6,8	15	29	51	30	74	147	2,8
57	6,3	15	31	51	39	90	170	1,6
58	6,6	18	53	43,6	40	91	174	1,7
59	7,5	20	44	35,2	40	88	168	2,4
60	7,8	23	51	30,3	45	92	166	1,7
61	7,5	22	48	33	43	87	158	1,8
62	7,4	22	50	32,5	44	89	164	1,5
63	7,6	22	49	32,6	47	97	184	1,4
64	7,7	24	53	29,6	47	96	186	1,1
65	7,5	23	52	31,3	45	93	181	1,2
66	7	21	49	34,8	46	94	179	1,3
67	6,8	20	48	36,2	46	96	178	1,5
68	7,3	20	44	35,8	48	98	178	1,3
69	7,1	19	44	37,2	48	97	172	1,6
70	6,9	20	48	35,9	49	98	175	1,3
71	6,5	20	45	37,9	47	96	173	1,5
72	6,6	20	48	36,5	47	95	172	1,3
73	6,5	21	52	36,1	47	95	171	1,3
Media	6,9	19,6	44,8	38,0	42,0	90,6	172,5	1,7
Desviación típica	0,6	2,5	6,9	5,9	6,3	7,0	13,0	1,3
% de desviación típica relativa (DTR)	8,9 %	12,7 %	15,4 %	15,6 %	15,0 %	7,8 %	7,5 %	75,3 %
	Datos de la alimentación con clasificación previa (Malvern)							
EJEMPLO 1 (Fina)	7	28	64	27,1	52	97	164	2,2
EJEMPLO 1 (Gruesa)	7	26	55	28,8	48	101	189	2,5
EJEMPLO 2 (Fina)	7,3	26	59	28,5	49	88	153	1,5
EJEMPLO 2 (Gruesa)	7	26	59	30	49	93	166	2



(Continuación)

	Datos de producción normal							
	Fracción fina				Fracción gruesa			
Número de lote	D10 fina	D50 fina	D90 fina	15 µm fina	D10 gruesa	D50 gruesa	D90 gruesa	% 15 µm gruesa
EJEMPLO 3 (Fina)	7,1	27	58	27,4	48	87	151	1,7
EJEMPLO 3 (Gruesa)	7	26	56	29	50	91	157	1,6
Media de los Ejemplos 1, 2 y 3	7,1	26,5	58,5	28,5	49,3	92,8	163,3	1,9
Desviación típica de los Ejemplos 1, 2 y 3	0,1	0,8	3,1	1,1	1,5	5,4	13,9	0,4
DTR de los Ejemplos 1, 2 y 3	1,7 %	3,2 %	5,4 %	3,8 %	3,1 %	5,8 %	8,5 %	20,2 %
Media de los Ejemplos 2 y 3	7,1	26,3	58,0	28,7	49,0	89,8	156,8	1,7
Desviación típica de los Ejemplos 2 y 3	0,1	0,5	1,4	1,1	0,8	2,8	6,7	0,2
DTR de los Ejemplos 2 y 3	2,0 %	1,9 %	2,4 %	3,8 %	1,7 %	3,1 %	4,2 %	12,7 %

Un aspecto importante de los parámetros descritos en los protocolos ilustrados en los Ejemplos 1 a 3 es que todas las etapas iniciales son las mismas, independientemente de la cantidad deseada de lactosa fina en el producto final que se vaya a fabricar. Las cantidades variables de lactosa fina que se desean se obtienen combinando las proporciones adecuadas de las fracciones gruesas y finas, y no moliendo más los lotes de lactosa que requieren lactosa más fina en el producto final. Las Tablas 6 y 7 muestran el tamaño de partícula para el cristal del lote de alimentación A determinado tanto mediante Malvern como mediante Sympatec, que se usó en estos ensayos.

Se puede observar a partir de estos tres ejemplos que todas las etapas iniciales son similares, si no idénticas. La única etapa en la que se produce un cambio es en la etapa de mezcla, en la que se añadiría lactosa más fina para alcanzar los objetivos requeridos al % < 4,5 micrómetros.

Las Tablas 6 y 7 muestran los datos del tamaño de partícula para la lactosa cristalina de alimentación tanto gruesa como fina usada en los Ejemplos 1, 2 y 3 (Malvern y Sympatec)

**Tabla 6 - Datos del tamaño de partícula de la lactosa de la alimentación previa a la clasificación - Malvern**

Lote de alimentación	Datos de Malvern			
	D10	D50	D90	% < 15 micrómetros
Alimentación "fina" para el Ejemplo 1	57	123	208	2
Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 1	86	176	284	0,8
Alimentación "fina" para el Ejemplo 2	53	114	208	1,14
Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 2	84	162	270	0,7
Alimentación "fina" para el Ejemplo 3	53	114	207	1,02
Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 3	81	161	274	0,7

Tabla 7 - Datos del tamaño de partícula de la lactosa de la alimentación previa a la clasificación - Sympatec

Lote de alimentación	Datos de Sympatec			
	D10	D50	D90	% < 4,5 micrómetros
Alimentación "fina" para el Ejemplo 1	40	116	188	2
Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 1	63	165	263	1,3
Alimentación "fina" para el Ejemplo 2	39	103	180	1,3
Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 2	68	150	239	1,0
Alimentación "fina" para el Ejemplo 3	38	102	177	1,1
Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 3	65	149	248	1,3

Discusión:

5 Se ha cubierto una selección de lactosa de alimentación mediante la elección de lactosa de alimentación tanto gruesa como fina en cada uno de estos tres ejemplos. Estos contienen diferentes cantidades de lactosa que pasarían a través del molino, esencialmente sin moler y que acaban en producto envasado.

10 En cada uno de los Ejemplos 1-3, la mayoría de estas pequeñas partículas se retiran mediante un procedimiento de clasificación para que el material de alimentación resultante sea más uniforme cuando se presente al molino. Un objetivo fue el de reducir la cantidad de partículas de lactosa inferiores a 70 micrómetros hasta menos del 10 %. Una forma alternativa de expresar esto es que el D10 de la lactosa resultante debe ser superior a 70 micrómetros determinado mediante Sympatec.

Los resultados de los tres ejemplos se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8 - Fracción gruesa de la lactosa de alimentación cristalina tras la etapa de clasificación Inicio - Sympatec**

	Datos de Sympatec			
	D10	D50	D90	% < 4,5 micrómetros
<b>Alimentación "fina" para el Ejemplo 1</b>				
Tras la clasificación	82	135	202	0,0
<b>Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 1</b>				
Tras la clasificación	107	177	259	0,0
<b>Alimentación "fina" para el Ejemplo 2</b>				
Tras la clasificación	66	125	202	0,6
<b>Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 1</b>				
Tras la clasificación (Gruesa)	94	160	240	0,2
<b>Alimentación "fina" para el Ejemplo 3</b>				
Tras la clasificación	67	125	203	0,4
<b>Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 3</b>				

(Continuación)

	Datos de Sympatec			
	D10	D50	D90	% < 4,5 micrómetros
Tras la clasificación	92	158	245	0,2

5 A partir de la Tabla 8, se puede ver que hubo dos casos en los que no se logró lo suficiente el objetivo de eliminar el material fino inferior a 70 micrómetros, aunque los valores de 66 y 67 micrómetros son lo suficientemente próximos para creer que no influyen en el resultado de los experimentos.

**Molienda de la alimentación clasificada**

A continuación, se molió cada una de las fracciones gruesas para reducir el D50 hasta entre 60 y 70 micrómetros según Malvern. Los valores del Ejemplo 1 indicaron que era necesario moler un poco más, por lo que se hicieron los ajustes para los Ejemplos 2 y 3.

10 Los resultados se muestran en la Tabla 9 (Malvern) y la Tabla 10 (Sympatec).

**Tabla 9 - Fracción "gruesa" molida. Datos del tamaño de partícula según Malvern.**

	Datos de Malvern			
	D10	D50	D90	% < 15 micrómetros
<b>Alimentación "fina" para el Ejemplo 1</b>				
tras moler la fracción gruesa)	15	75	152	10,0
<b>Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 1</b>				
tras moler la fracción gruesa)	13	72	169	11,4
<b>Alimentación "fina" para el Ejemplo 2</b>				
tras moler la fracción gruesa)	15	70	141	9,9
<b>Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 2</b>				
tras moler la fracción gruesa)	13	66	145	11,5
<b>Alimentación "fina" para el Ejemplo 3</b>				
tras moler la fracción gruesa)	14	64	133	10,9
<b>Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 3</b>				
tras moler la fracción gruesa)	12	61	139	13,1

**Tabla 10- Fracción "gruesa" molida. Datos del tamaño de partícula según Sympatec**

	Datos de Sympatec			
	D10	D50	D90	% < 4,5 micrómetros
<b>Alimentación "fina" para el Ejemplo 1</b>				
tras moler la fracción gruesa)	7,0	63	140	6,5
<b>Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 1</b>				
tras moler la fracción gruesa)	6,3	55	151	7,3
<b>Alimentación "fina" para el Ejemplo 2</b>				
tras moler la fracción gruesa)	7,5	59	127	6,3
<b>Alimentación "gruesa" para el Ejemplo 2</b>				

(Continuación)

	Datos de Sympatec			
	D10	D50	D90	% < 4,5 micrómetros
tras moler la fracción gruesa)	6,1	54	132	7,7
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 3</b>				
tras moler la fracción gruesa)	7,0	55	123	6,7
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 3</b>				
tras moler la fracción gruesa)	5,4	48	125	8,3

Clasificación de la lactosa molida

A continuación, se separó la lactosa molida en una fracción gruesa y una fracción fina usando el mismo clasificador que se usó para separar la lactosa fina de la lactosa de la alimentación de entrada. Los datos del tamaño de partícula resultantes se muestran en las Tablas 11, 12, 13 y 14.

5

**Tabla 11 - Fracciones finas tras la molienda y la clasificación de la fracción de la alimentación cristalina gruesa según Malvern**

	Datos de Malvern			
	D10	D50	D90	% < 15 micrómetros
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 1</b> Molida/clasificada tras la clasificación	7,0	28	64	27,1
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 1</b> Molida/clasificada tras la clasificación	7,0	26	55	28,8
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 2</b> Molida/clasificada tras la clasificación	7,3	26	59	28,5
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 2</b> Molida/clasificada tras la clasificación	7,0	26	59	30,0
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 3</b> Molida/clasificada tras la clasificación	7,1	27	58	27,4
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 3</b> Molida/clasificada tras la clasificación	7,0	26	56	29,0

**Tabla 12 -Fracciones gruesas tras la molienda y la clasificación de la fracción de la alimentación cristalina gruesa según Malvern**

	Datos de Malvern			
	D10	D50	D90	% < 15 micrómetros
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 1</b> Molida/clasificada tras la clasificación	52	97	164	2,2
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 1</b> Molida/clasificada tras la clasificación	48	101	189	2,5
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 2</b> Molida/clasificada tras la clasificación	49	88	153	1,5
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 2</b> Molida/clasificada tras la clasificación	49	93	166	2,0
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 3</b> Molida/clasificada tras la clasificación	48	87	151	1,7

(Continuación)

	<u>Datos de Malvern</u>			
	D10	D50	D90	% < 15 micrómetros
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 3</b> Molida/clasificada tras la clasificación	50	91	157	1,6

**Tabla 13 -Fracciones finas tras la molienda y la clasificación de la fracción de la alimentación cristalina gruesa según Sympatec**

	<u>Datos de Sympatec</u>			
	D10	D50	D90	% < 15 micrómetros
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 1</b> Molida/clasificada tras la clasificación	4,0	22	57	12,9
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 1</b> Molida/clasificada tras la clasificación	4,0	22	56	13,1
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 2</b> Molida/clasificada tras la clasificación	3,4	21	52	13,9
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 2</b> Molida/clasificada tras la clasificación	3,0	20	51	15,1
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 3</b> Molida/clasificada tras la clasificación	3,5	22	54	13,3
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 3</b> Molida/clasificada tras la clasificación	3,0	21	54	14,5

5

**Tabla 14 - Fracciones gruesas tras la molienda y la clasificación de la fracción de la alimentación cristalina gruesa según Sympatec**

	<u>Datos de Sympatec</u>			
	D10	D50	D90	% < 15 micrómetros
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 1</b> Molida/clasificada tras la clasificación	39	90	149	2,9
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 1</b> Molida/clasificada tras la clasificación	35	93	174	2,9
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 2</b> Molida/clasificada tras la clasificación	40	83	141	2,0
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 2</b> Molida/clasificada tras la clasificación	39	88	150	2,5
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 3</b> Molida/clasificada tras la clasificación	40	82	139	2,1
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 3</b> Molida/clasificada tras la clasificación	43	87	146	2,1

**Recombinación mediante mezcla**

10 Entonces, los Ejemplos de 1-3 requieren la mezcla de en proporciones adecuadas de las fracciones fina y gruesa, de modo que la mezcla resultante contenga la cantidad requerida de lactosa que sea inferior a 4,5 micrómetros. Esto sirve para lograr el valor deseado del rendimiento de la MPF para una formulación inhalable de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. Estos valores diana se enumeran en los Ejemplos 1-3, y los resultados se muestran en las Tablas 15-17.

**Tabla 15 - Datos del tamaño de partícula para el producto envasado final del Ejemplo 1-Sympatec**

	Datos de Sympatec			
	D10	D50	D90	% < 4,5 micrómetros
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 1</b>				
Objetivo - 3,3 % ± 0,3 %	28	89	150	3,4
Objetivo - 6,7 % ± 0,3 %,	7	62	139	6,7
Objetivo - 5,0 % ± 0,3 %	11	78	147	5,0
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 1</b>				
Objetivo - 6,7 % ± 0,3 %,	7,3	66	161	6,5
Objetivo - 5,0 % ± 0,3 %	10	79	167	5,2
Objetivo - 3,3 % ± 0,3 %	26	91	172	3,4

A partir de estos datos del Ejemplo 1, se puede observar que los objetivos de Sympatec al % < 4,5 micrómetros se cumplieron en todos los casos.

**Tabla 16 - Datos del tamaño de partícula para el producto envasado final del Ejemplo 2-Sympatec**

	Datos de Sympatec			
	D10	D50	D90	% < 4,5 micrómetros
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 2 - 216014</b>				
Objetivo - 6,7 % ± 0,3 %	7,2	57	125	6,6
Objetivo -5,0 % ± 0,3 %,	10	67	131	5,1
Objetivo - 3,3 % ± 0,3 %	23	76	135	3,3
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 2 - 216017</b>				
Objetivo - 6,7 % ± 0,3 %,	7,4	59	134	6,4
Objetivo - 5,0 % ± 0,3 %	11	75	145	5,0
Objetivo - 3,3 % ± 0,3 %	24	83	148	3,3

- 5 A partir de los datos del tamaño de partícula del Ejemplo 2, se puede observar que los objetivos de Sympatec se cumplieron en todos los casos.

**Tabla 17 - Datos del tamaño de partícula para el producto envasado final del Ejemplo 3-Sympatec**

	Datos de Sympatec			
	D10	D50	D90	% < 4,5 micrómetros
<b>Alimentación “fina” para el Ejemplo 3</b>				
Objetivo - 6,3 % ± 0,3 %	9,0	63	129	5,5
Objetivo - 6,0 % ± 0,3 %	10,0	68	132	5,1
Objetivo - 5,5 % ± 0,3 %	11	70	133	4,7
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 3</b>				
Objetivo - 6,3 ± 0,3 %	7,8	66	135	6,2
<b>Alimentación “gruesa” para el Ejemplo 3</b>				
Objetivo - 6,0 ± 0,3 %	7,9	69	137	6,1

(Continuación)

	Datos de Sympatec			
	D10	D50	D90	% < 4,5 micrómetros
Objetivo - 5,5 ± 0,3 %	10,0	72	139	5,3

A partir de estos datos del Ejemplo 3, se puede observar que los objetivos de Sympatec se cumplieron para los tres lotes derivados de la alimentación gruesa, pero no para aquellos preparados a partir de la alimentación fina.

- 5 Se evaluaron las medias y los valores de desviación típica relativa para D10, D50, D90 y el % < 15 micrómetros, tanto para la fracción fina como para la fracción gruesa para la producción convencional, en comparación con el procedimiento de la invención. Estos se muestran en la Tabla 17. Todos los valores son datos de Malvern, y la producción normal es de todos los lotes del mismo producto de lactosa fabricado durante un período de 18 meses.

**Tabla 17 - Evaluación de la uniformidad del tamaño de partícula para los datos del Ejemplo 1, del Ejemplo 2 y del Ejemplo 3**

Fracción fina tras la clasificación - Malvern				
	d10	d50	d90	%<15 micrómetros
Producción normal de aproximadamente 18 meses del procedimiento actual (media de 73 lotes)	6,9	19,6	44,8	38,0
Media de 6 lotes del Ejemplo 1, 2 y 3	7,1	26,5	58,5	28,5
DTR Producción normal de aproximadamente 18 meses del procedimiento actual -( 73 lotes)	8,9 %	12,7 %	15,4 %	15,6 %
DTR Ejemplo 1,2 y 3 -(6 lotes)	1,7 %	3,2 %	5,4 %	3,8 %
Fracción gruesa tras la clasificación - Malvern				
	d10	d50	d90	%<15 micrómetros
Producción normal de aproximadamente 18 meses del procedimiento actual (media de 73 lotes)	42,0	90,6	172,5	1,7
Media de 6 lotes del Ejemplo 1, 2 y 3	49,3	92,8	163,3	1,9
DTR Producción normal de aproximadamente 18 meses del procedimiento actual -( 73 lotes)	15,0 %	7,8 %	7,5 %	75,3 %
DTR Ejemplo 1,2 y 3 -(6 lotes)	3,1 %	5,8 %	8,5 %	20,2 %

- 10 Los resultados de la Tabla 17 muestran que el tamaño de partícula de las fracciones gruesa y fina son más uniformes que los obtenidos durante la producción normal, a pesar del hecho de que se hizo un ajuste en la configuración de la molienda entre el Ejemplo 1 y los Ejemplos 2 y 3. Si se descartan los datos del Ejemplo 1 de la evaluación, entonces, la variación en el tamaño de partícula es incluso inferior a la que se muestra en la Tabla 18.

**Tabla 18 - Evaluación solo de los datos del Ejemplo 2 y del Ejemplo 3-Malvern**

Fracción fina tras la clasificación - Malvern				
	d10	D50	D90	%<15 micrómetros
Producción normal de aproximadamente 18 meses del procedimiento actual (media de 73 lotes)	6,9	19,6	44,8	38,0
Media de 4 lotes del Ejemplo 2 y 3	7,1	26,3	58,0	28,7

(Continuación)

<b>Fracción fina tras la clasificación - Malvern</b>				
	d10	D50	D90	%<15 micrómetros
DTR Producción normal de aproximadamente 18 meses del procedimiento actual -( 73 lotes)	8,9 %	12,7 %	15,4 %	15,6 %
DTR EJEMPLO 2 y 3 - (4 lotes)	2,0 %	1,9 %	2,4 %	3,8 %
<b>Fracción gruesa tras la clasificación - Malvern</b>				
	d10	d50	D90	%<15 micrómetros
Producción normal de aproximadamente 18 meses del procedimiento actual (media de 73 lotes)	42,0	90,6	172,5	1,7
Media de 4 lotes de la producción normal de aproximadamente 18 meses del Ejemplo 2 y 3	49,0	89,8	156,8	1,7
DTR Producción normal de aproximadamente 18 meses del procedimiento actual -( 73 lotes)	15,0 %	7,8 %	7,5 %	75,3 %
DTR Ejemplo 2 y 3 - (4 lotes)	1,7 %	3,1 %	4,2 %	12,7 %

Perfiles del tamaño de partícula para el Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplo 3

5 Los perfiles completos de cada uno de los tres pares de lactosa fabricados en los Ejemplos 1 y 3 se muestran en las **FIG. 1-3**.

Se puede observar que estos tres pares de curvas son razonablemente similares, a pesar de que proceden de una alimentación "gruesa" y "fina" en cada caso. A modo comparativo, la **FIG. 4** muestra los datos del Ejemplo 2 superpuestos con dos lotes de producción normal de lactosa similar. Estos muestran los extremos de diferentes perfiles que se pueden obtener durante la producción normal.

10 **Ejemplo 4**

**Producción Lactosa**

El siguiente ejemplo demuestra la producción de lactosa adecuada para su uso en formulaciones de inhalación, que se ha producido mediante un procedimiento que no requiere la combinación de ninguna de la fracción fina a la fracción gruesa.

15 Se puede emplear el siguiente procedimiento experimental:

1. Se clasifican 2 toneladas de lactosa cristalina A de modo que la mayoría de los cristales finos < 70 micrómetros se retiran en la fracción fina. La fracción gruesa restante debe cumplir los criterios de aceptación que se muestran en la siguiente Tabla 19.

Tabla 19

La medición se realiza mediante Sympatec	% < 4,5 micrómetros	D10	D50
Fracción gruesa	< 0,2 %	> 70 micrómetros	>130 micrómetros

20 3. Se muele solamente la fracción gruesa de lactosa, con el objetivo de un D50 de 60 micrómetros ± 3 micrómetros del producto molido.

4. Usando el mezclador a escala piloto, se separan 300 kg del lote molido en una fracción fina y una fracción gruesa usando la velocidad máxima de la rueda clasificadora y los parámetros de flujo de aire adecuados para alcanzar el punto de corte micrométrico más bajo que se pueda lograr. Esto dejará una fracción gruesa que contendrá la mayor cantidad de lactosa fina posible. (Producto A)

25 5. Se repite la etapa 4 en otra parte alícuota de 300 kg de la lactosa molida, pero se reduce la velocidad de la rueda clasificadora y se mantiene el flujo de aire con la misma configuración. Esto producirá una fracción gruesa algo más gruesa. (Producto B)

30 6. Se repite la etapa 4 de nuevo en otra parte alícuota de 300 kg de la lactosa molida, pero se reduce la velocidad de la rueda clasificadora más y se mantiene el flujo de aire con la misma configuración. De nuevo, esto producirá una



## ES 2 613 391 T3

fracción gruesa, incluso más gruesa. (Producto C)

7. No se añade ninguna de las fracciones finas a las fracciones gruesas, sino que se mezcla cada una de las fracciones gruesas para asegurar la homogeneidad. Se dispensa la lactosa mezclada en bolsas de polietileno bien cerradas de 20 kg, que luego se termosellan en una bolsa de papel de aluminio laminado. Se embalan al menos 7 cajas de 20 kg de cada lote, y se registra la distribución del tamaño de partícula según Sympatec en el producto final.

5

Tabla 20 - Resultados de la lactosa de la alimentación clasificada - Fracción gruesa:

Número de muestra	% < 4,5 micrómetros	D10	D50
1	0 %	92,03	155,96
2	0 %	93,87	159,5
3	0 %	90,75	156,24
4	0 %	93,28	158,26
5	0 %	92,53	157,05

Se puede observar a partir de los datos de la Tabla 20 que las lecturas cumplen las especificaciones detalladas de la Tabla 19.

10 Los resultados para la distribución global del tamaño de partícula de los productos finales A, B y C medida mediante Sympatec están en la Tabla 21.

Tabla 21

Tamaño alto según Sympatec (micrómetros)	Producto A	Producto B	Producto C
4,50	4,26	4,01	3,91
5,50	5,30	4,94	4,80
6,50	6,33	5,86	5,65
7,50	7,36	6,76	6,48
9,00	8,89	8,10	7,71
11,00	10,92	9,88	9,33
13,00	12,94	11,68	10,98
15,50	15,47	13,99	13,11
18,50	18,49	16,83	15,79
21,50	21,47	19,75	18,59
25,00	24,91	23,19	21,94
30,00	29,69	28,07	26,79
37,50	36,54	35,18	33,96
45,00	43,05	41,93	40,85
52,50	49,24	48,34	47,43
62,50	57,02	56,34	55,64
75,00	65,83	65,35	64,89
90,00	74,83	74,48	74,26
105,00	81,95	81,64	81,60
125,00	88,81	88,49	88,60
150,00	94,13	93,77	93,97
180,00	97,47	97,08	97,30
215,00	99,14	98,78	98,96

(Continuación)

Tamaño alto según Sympatec (micrómetros)	Producto A	Producto B	Producto C
255,00	99,77	99,54	99,65
305,00	100,00	99,87	99,93
365,00	100,00	100,00	99,98
435,00	100,00	100,00	100,00
515,00	100,00	100,00	100,00
615,00	100,00	100,00	100,00
735,00	100,00	100,00	100,00
875,00	100,00	100,00	100,00

5 Estos datos también pueden presentarse gráficamente como se muestra en la Figura 8. A partir de la Figura 8, se puede observar que la cantidad de lactosa presente en el tamaño alto de la región < 25 micrómetros es del mismo orden que se muestra en la Figura 4, que es la de los lotes comerciales usados habitualmente para la lactosa de grado de inhalación. Por lo tanto, se cree que estas fracciones gruesas son capaces de mostrar un rendimiento adecuado de masa de partículas finas (MPF) para hacerlas útiles como lactosa de grado de inhalación.

#### **Conclusiones:**

10 Todos los ensayos, el Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplo 3, se han evaluado para determinar el rendimiento de CI en la liberación y tras el envejecimiento acelerado a 25 grados centígrados, 75 % de humedad relativa. La serie de las Tablas 22A, 22B y 22C muestran los datos medios iniciales que se han obtenido durante el estudio de la estabilidad de la masa de partículas finas (MPF), Entrada, Preseparador y fase 0, (TP0) y las fases 3 + 4,

15 **Tabla 22A i - Datos medios iniciales de masa de partículas finas para 75 µg de xinafoato de salmeterol (equivalente a 50 µg de base de salmeterol) y 100 µg de formulación de propionato de fluticasona usando una lactosa fina convencional**

Ensayo de DP	Masa de partículas finas (FP)	Masa de partículas finas (SX)
Ejemplo 1 - (lactosa fina) de Alimentación gruesa	28,6	12,4
Ejemplo 1 - (lactosa fina) de Alimentación fina	31,8	13,9
Ejemplo 2 - (lactosa fina) de Alimentación gruesa	26,3	12,9
Ejemplo 2 - (lactosa fina) de Alimentación fina	25,6	12,4
Ejemplo 3 - (lactosa fina) de Alimentación gruesa	22,7	10,3
Ejemplo 3 - (lactosa fina) de Alimentación fina	21,3	10,4

**Tabla 22A ii - Datos medios iniciales de TP0 para 50 µg de base de salmeterol/100 µg de formulación de propionato de fluticasona usando una lactosa fina convencional**

Ensayo de DP	TP0 (FP)	TP0 (SX)
Ejemplo 1 - (lactosa fina) de Alimentación gruesa	64,4	32,9
Ejemplo 1 - (lactosa fina) de Alimentación de fracción fina	62,0	31,8
Ejemplo 2 - (lactosa fina) de Alimentación gruesa	65,7	33,0
Ejemplo 2 - (lactosa fina) de Alimentación de fracción fina	65,9	32,8

(Continuación)

Ensayo de DP	TP0 (FP)	TP0 (SX)
Ejemplo 3 - (lactosa fina) de Alimentación gruesa	68,8	34,4
Ejemplo 3 - (lactosa fina) de Alimentación de fracción fina	70,2	35,4

**Tabla 22A iii - Datos medios iniciales de las Fases 3+4 para 50 µg de base de salmeterol/100 µg de formulación de propionato de fluticasona usando una lactosa fina convencional**

Ensayo de DP	3+4 (FP)	3+4 (SX)
Ejemplo 1 - lactosa fina) de Alimentación gruesa	15,8	7,0
Ejemplo 1 - (lactosa fina) de Alimentación de fracción fina	18,0	8,1
Ejemplo 2 - (lactosa fina) de Alimentación gruesa	14,4	7,2
Ejemplo 2 - (lactosa fina) de Alimentación de fracción fina	13,9	6,9
Ejemplo 3 - (lactosa fina) de Alimentación gruesa	11,9	5,4
Ejemplo 3 - (lactosa fina) de Alimentación de fracción fina	11,9	5,7

5

NB. Las especificaciones para Advair 50/100 son:

MPF del FP, 21 - 30; MPF del SX, 9 - 13;

Etapas 3 + 4 del FP, 11 - 19; Etapas 3 + 4 del SX, 4-8;

TP0 del FP, 55 - 80; TP0 del SX, 28 - 42.

10

**Tabla 22B i - Datos medios iniciales de masa de partículas finas para 50 µg de base de salmeterol/250 µg de formulación de propionato de fluticasona usando una lactosa de grado medio convencional**

Ensayo de DP	Masa de partículas finas (FP)	Masa de partículas finas (SX)
Ejemplo 1 - ( Lactosa media) de Alimentación gruesa	57,8	10,5
Ejemplo 1 - ( Lactosa media) de Alimentación de fracción fina	55,7	10,4
Ejemplo 3 - ( Lactosa media) de Alimentación gruesa	68,8	13,3
Ejemplo 3 - ( Lactosa media ) de Alimentación de fracción fina	50,3	9,7

15

**Tabla 22B ii - Datos medios iniciales de TP0 para 50 µg de base de salmeterol/250 µg de formulación de propionato de fluticasona usando una lactosa de grado medio convencional**

Ensayo de DP	TP0 (FP)	TP0 (SX)
Ejemplo 1 - (Lactosa media) de Alimentación gruesa	170,5	34,0
Ejemplo 1 - (Lactosa media) de Alimentación de fracción fina	174,8	35,2
Ejemplo 3 - (Lactosa media) de Alimentación gruesa	154,7	32,1
Ejemplo 3 - (Lactosa media) de Alimentación de fracción fina	168,8	33,2

**Tabla 22B iii - Datos medios iniciales de las Fases 3+4 para 50 µg de base de salmeterol/250 µg de formulación de propionato de fluticasona usando una lactosa de grado medio convencional**

Ensayo de DP	Fases 3+4 (FP)	Fases 3+4 (SX)
Ejemplo 1 - (Lactosa media) de Alimentación gruesa	32,7	6,0
Ejemplo 1 - (Lactosa media) de Alimentación de fracción fina	30,2	5,7
Ejemplo 3 - (Lactosa media) de Alimentación gruesa	40,0	7,8
Ejemplo 3 - (Lactosa media) de Alimentación de fracción fina	27,2	5,2

Las especificaciones para Advair 50/250 son:

- 5      MPF del FP, 51 - 75; MPF del SX, 9 - 13;  
 Etapas 3 + 4 del FP, 29 - 48; Etapas 3 + 4 del SX, 5 - 8;  
 TP0 del FP, 140 - 200; TP0 del SX, 28 - 42.

**Tabla 22C i - Datos medios iniciales de masa de partículas finas para 50 µg de base de salmeterol/500 µg de formulación de propionato de fluticasona usando una lactosa de grado grueso convencional**

Ensayo de DP	Masa de partículas finas (FP)	Masa de partículas finas (SX)
Ejemplo 1 - (Lactosa gruesa) de Alimentación gruesa	74,9	7,1
Ejemplo 1 - (Lactosa gruesa) de Alimentación de fracción fina	85,0	7,9
Ejemplo 3 - (Lactosa gruesa) de Alimentación gruesa	125,7	12,7
Ejemplo 3 - (Lactosa gruesa) de Alimentación de fracción fina	123,5	11,9

10

**Tabla 22C ii - Datos medios iniciales de TP0 para 50 µg de base de salmeterol/500 µg de formulación de propionato de fluticasona usando una lactosa de grado grueso convencional**

Ensayo de DP	TP0 (FP)	TP0 (SX)
Ejemplo 1 - (Lactosa gruesa) de Alimentación gruesa	399,2	39,3
Ejemplo 1 - (Lactosa gruesa) de Alimentación de fracción fina	392,1	38,8
Ejemplo 3 - (Lactosa gruesa) de Alimentación gruesa	293,1	33,4
Ejemplo 3 - (Lactosa gruesa) de Alimentación de fracción fina	323,0	32,3

15

**Tabla 22C iii - Datos medios iniciales de las Fases 3+4 para 50 µg de base de salmeterol/500 µg de formulación de propionato de fluticasona usando una lactosa de grado grueso convencional**

Ensayo de DP	Etapas 3+4 (FP)	Etapas 3+4 (SX)
Ejemplo 1 - (Lactosa gruesa) de Alimentación gruesa	42,4	4,0
Ejemplo 1 - (Lactosa gruesa) de Alimentación de fracción fina	49,0	4,5
Ejemplo 3 - (Lactosa gruesa) de Alimentación gruesa	74,2	7,5

(Continuación)

Ensayo de DP	Etapas 3+4 (FP)	Etapas 3+4 (SX)
Ejemplo 3 - (Lactosa gruesa) de Alimentación de fracción fina	78,5	7,6

Las especificaciones para Advair 50/500 son:

MPF del FP, 106 - 150; MPF del SX, 10 - 14;

5 Etapas 3 + 4 del FP, 60 - 95; Etapas 3 + 4 del SX, 5 - 9;

TP0 del FP, 290-400; TP0 del SX, 28-42.

10 Teniendo en cuenta todos los factores, los datos sugieren que la clasificación previa del cristal de alimentación para eliminar los cristales pequeños de lactosa por debajo de aproximadamente 70 micrómetros no parece alterar significativamente el rendimiento del dispositivo en comparación con el procedimiento normal de producción de lactosa. Además, y ventajosamente, la invención ofrece un procedimiento de formación de lactosa que proporciona un mejor control de la distribución del tamaño de partícula con respecto a los procedimientos convencionales.

### Ejemplo 5

#### Ensayos de estabilidad

15 Se evaluaron los datos de estabilidad para diversas formulaciones que contenían cada una 100 µg de propionato de fluticasona y 50 µg de base de salmeterol junto con la lactosa formada de acuerdo con la invención en condiciones sin envoltura a 25 °C y 75 por ciento de humedad relativa. Como se muestra en la Tabla 23, dichos datos se evaluaron en diferentes puntos temporales. Como se muestra, las formulaciones preparadas mediante el procedimiento de acuerdo con la invención presentan buenas características de estabilidad.

Tabla 23

Concentración de Advair	Número de experimento	Condiciones: Temp / % de HR	Punto temporal (meses)	Masa de partículas finas de SX	Masa de partículas finas de FP
100/50	1		Inicio	12,38	28,55
100/50	1	25/75	0,5	12,53	27,74
100/50	1	25/75	1,0	12,87	28,72
100/50	1	25/75	1,5	12,22	27,34
100/50	1	25/75	2,0	12,05	27,61
100/50	1	25/75	3,0	11,45	25,77
100/50	1		Inicio	13,87	31,81
100/50	1	25/75	0,5	13,14	30,60
100/50	1	25/75	1,0	12,97	29,29
100/50	1	25/75	1,5	13,11	29,61
100/50	1	25/75	2,0	13,23	30,77
100/50	1	25/75	3,0	12,29	27,83
100/50	2		Inicio	12,42	25,60
100/50	2	25/75	2,0	11,59	24,64
100/50	2	25/75	3,0	11,34	24,24
100/50	2		Inicio	12,92	26,31
100/50	2	25/75	2,0	11,80	24,88
100/50	2	25/75	3,0	10,84	23,04
100/50	3		Inicio	10,27	22,69
100/50	3	25/75	0,5	11,65	24,27
100/50	3	25/75	1,0	10,84	24,92
100/50	3	25/75	1,5	10,59	22,21
100/50	3	25/75	3,0	10,23	21,86
100/50	3		Inicio	10,43	21,32

(Continuación)

Concentración de Advair	Número de experimento	Condiciones: Temp / % de HR	Punto temporal (meses)	Masa de partículas finas de SX	Masa de partículas finas de FP
100/50	3	25/75	0,5	9,06	19,21
100/50	3	25/75	1,0	10,05	21,11
100/50	3	25/75	1,5	8,61	18,38
100/50	3	25/75	3,0	8,21	17,45

**Ejemplos 6-8**

**Estudios de estabilidad**

5 Los Ejemplos 6-8 exponen diversas formulaciones farmacéuticas para las que se evaluó la estabilidad. Los Lotes 01, 02 y 03 se procesaron de acuerdo con la presente invención mediante el empleo de una etapa de clasificación previa antes de continuar mediante la fabricación convencional usada para la fabricación de Advair® disponible comercialmente en GlaxoSmithKline de Brentford, Reino Unido. El Lote 04 se fabricó usando un procedimiento de fabricación de Advair®. En las Tablas 24-28, el símbolo "T" indica que la distribución del tamaño de partícula del xinafoato de salmeterol y del propionato de fluticasona se evaluó mediante impacto en cascada de acuerdo con el procedimiento STM-195.

10 Las Tablas 29-31 ilustran el cambio medio del fármaco obtenido en las etapas 1 a 5 como un porcentaje, normalizando los resultados para tener en cuenta la obtención total de fármaco para cada dispositivo. El cambio se determina entre los puntos temporales inicial y final como se define en el protocolo, y se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$15 \frac{\text{Obtención de la Etapa 1 a 5 en el punto inicial}}{\text{Obtención total en el punto inicial}} \times 100 - \frac{\text{Obtención de la Etapa 1 a 5 en el punto temporal final}}{\text{Obtención total en el punto final}} \times 100$$

Las Tablas 32-34 proporcionan resúmenes de los estudios de estabilidad que se exponen en las Tablas 35 a 130. Estas tablas ilustran los resultados del impacto en cascada.

En referencia a las siguientes tablas:

20 "500/50 µg" se refiere a una formulación que contiene 50 µg de base de salmeterol y 500 µg de propionato de fluticasona en la lactosa.

"250/50 µg" se refiere a una formulación que contiene 50 µg de base de salmeterol y 250 µg de propionato de fluticasona en la lactosa.

"100/50 µg" se refiere a una formulación que contiene 50 µg de base de salmeterol y 100 µg de propionato de fluticasona en la lactosa.

25 "MDPI" se refiere a un inhalador de polvo seco multidosis.

A\* se refiere a los ensayos en uso. Dispositivos que se van a retirar del almacenamiento a 25 °C/HR del 60 % y envolturas que se van a retirar. Las muestras que se van a devolver al almacenamiento a 25 °C/HR del 75 %. Véanse las Tablas 25 y 27.

30 En las Tablas 32-34, los Lotes A, E e I corresponden al Lote 01. Los Lotes B, F y J corresponden al Lote 02. Los Lotes C, G y K corresponden al Lote 03. Los Lotes D, H y L corresponden al Lote 04.

Tablas 24-25: Protocolos de ensayo para 100/50 µg

**Tabla 24**

Condiciones de almacenamiento	Duración del almacenamiento (meses)									
	Inicial	0,5	1	1,5	3	6	9	12	14	15
°C/% de HR	T									
25/60 con envoltura					T	T	T	T	A*	T
25/75 sin envoltura		T	T	T	T					

**Tabla 25**

Condiciones de almacenamiento	Duración del almacenamiento (meses)			
	0 [14]	0,5 [14,5]	1 [15]	1,5 [15,5]
25/75 sin envoltura	T	T	T	T

**Tabla 26: Protocolo de ensayo para 250/50 µg**

Condiciones de almacenamiento	Duración del almacenamiento (meses)									
	Inicial	0,5	1	1,5	3	6	9	12	17	18
°C/% de HR	T									
°C/% de HR	Inicial	0,5	1	1,5	3	6	9	12	17	18
25/60 con envoltura			T		T	T	T	T	A*	T
25/75 sin envoltura		T	T	T	T					

5 Tablas 27-28: Protocolo de ensayo para 500/50 µg

**Tabla 27**

Condiciones de almacenamiento	Duración del almacenamiento (meses)									
	0 [17]	0,5 [17,5]				1 [18]	1,5 [18,5]			
25/75 sin envoltura	T	T				T	T			
Condiciones de almacenamiento	Duración del almacenamiento (meses)									
	Inicial	0,5	1	1,5	3	6	9	12	17	18
°C/% de HR	T									
25/60 con envoltura			T		T	T	T	T	A*	T
25/75 sin envoltura		T	T	T	T					

**Tabla 28**

Condiciones de almacenamiento	Duración del almacenamiento (meses)			
	0 [17]	0,5 [17,5]	1 [18]	1,5 [18,5]
25/75 sin envoltura	T	T	T	T

10

**Tabla 29: Cambio medio del fármaco obtenido en las Etapas 1-5 (100/50 µg)**

Condiciones de almacenamiento/Fármaco	Lote			
	01	02	03	04
SX con envoltura a 25 °C/60 % de HR	-5	-5	-5	-5
FP con envoltura a 25 °C/60 % de HR	-5	-5	-6	-6
SX sin envoltura a 25 °C/75 % de HR	-7	-3	-4	-4
FP sin envoltura a 25 °C/75 % de HR	-7	-4	-6	-5
SX sin envoltura envejecido en uso a 25 °C/75 % de HR	0	+ 1	-2	-1
FP sin envoltura envejecido en uso a 25 °C/75 % de HR	0	0	-2	-1

**Tabla 30: Cambio medio del fármaco obtenido en las Etapas 1-5 (250/50 µg)**

Condiciones de almacenamiento/Fármaco	Lote			
	01	02	03	04
SX con envoltura a 25 °C/60 % de HR	-5	-4	-6	-3
FP con envoltura a 25 °C/60 % de HR	-6	-5	-7	-4
SX sin envoltura a 25 °C/75 % de HR	-5	-5	-4	-4
FP sin envoltura a 25 °C/75 % de HR	-5	-5	-4	-3
SX sin envoltura envejecido en uso a 25 °C/75 % de HR	+ 1	0	-2	0
FP sin envoltura envejecido en uso a 25 °C/75 % de HR	0	0	-2	-1

**Tabla 31: Cambio medio del fármaco obtenido en las Etapas 1-5 (500/50 µg)**

Condiciones de almacenamiento/Fármaco	Lote			
	01	02	03	04
SX con envoltura a 25 °C/60 % de HR	-5	-3	-4	-3
FP con envoltura a 25 °C/60 % de HR	-5	-3	-4	-3
SX sin envoltura a 25 °C/75 % de HR	-3	-3	0	-4
FP sin envoltura a 25 °C/75 % de HR	-3	-3	-1	-4
SX sin envoltura envejecido en uso a 25 °C/75 % de HR	+ 1	+1	0	+2
FP sin envoltura envejecido en uso a 25 °C/75 % de HR	+ 1	0	0	+1

**Tabla 32: Resumen de los estudios de estabilidad para MDPI a 100/50 µg (Ejemplo 6)**

Número/s de tabla de datos de estabilidad	35 a 43	44 a 50	51 a 58	59 a 66
Designación del lote (metodología)	A	B	C	D
Designación del lote de lactosa	DD	DD	EE	FF
% de fracciones finas de lactosa	6,7	6,7	7,0	5,6
Datos presentados 25/60W	15 M	15 M	15 M	15 M
25/75N	3 M	3 M	3 M	3 M
25/75N envejecido en uso	1,5 M	1,5 M	1,5 M	1,5 M
Fallos de especificación 25/60W	1*	1*	1*	0
Fallos de especificación 25/75N	3*	5*	3*	0
Fallos de especificación 25/75N envejecido en uso	1*	0	1*	0

**Tabla 33: Resumen de los estudios de estabilidad para MDPI a 250/50 µg (Ejemplo 7)**

Número/s de tabla de datos de estabilidad	67 a 74	75 a 82	83 a 90	91 a 98
Designación del lote (metodología)	E	F	G	H
Designación del lote de lactosa	AA	AA	BB	CC
% fracciones finas de lactosa	5,2	5,2	6,4	4,7
Datos presentados 25/60W	18 M	18 M	18 M	18 M
25/75N	3 M	3 M	3 M	3 M
25/75N envejecido en uso	1,5 M	1,5 M	1,5 M	1,5 M
Fallos de especificación 25/60W	0	1*	3*	0



(Continuación)

Número/s de tabla de datos de estabilidad	67 a 74	75 a 82	83 a 90	91 a 98
Fallos de especificación 25/75N	2*	0	4*	0
Fallos de especificación 25/75N envejecido en uso	0	0	0	0

**Tabla 34 Resumen de los estudios de estabilidad para MDPI a 500/50 µg (Ejemplo 8)**

Número/s de tabla de datos de estabilidad	99 a 106	107 a 114	115 a 122	123 a 130
Designación del lote (metodología)	I	J	K	L
Designación del lote de lactosa	GG	GG	GG	HH
% fracciones finas de lactosa	4,5	4,5	4,5	4,2
Datos presentados	25/60W	18 M	18 M	18 M
	25/75N	3 M	3 M	3 M
	25/75N envejecido en uso	1,5 M	1,5 M	1,5 M
Fallos de especificación 25/60W	2	0	1	5
Fallos de especificación 25/75N	0	0	0	2
Fallos de especificación 25/75N envejecido en uso	0	0	0	4

**Tabla 35: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: A		<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>			
		<b>Ensayo completo</b>			
	<b>Especificación de período de caducidad</b>	<b>Duración del almacenamiento</b>			
		<b>Inicio</b>	<b>1 mes</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	15, 15 14, 14	12, 12 13, 13	10, 12 11, 12	12, 11 11, 11
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	8, 8 8, 8	7, 7 7, 7	5, 6 6, 6	6, 6 6, 5
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 33 33, 33	32, 32 34, 34	30, 34 32, 34	32, 33 31, 34
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,2	0,0, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

**Tabla 36: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: A					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	15 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	15, 15 14, 14	11, 12 12, 12	12, 11 11, 12	12, 11 11, 12	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	8, 8 8, 8	5, 6 6, 6	6, 5 5, 6	6, 6 6, 6	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 33 33, 33	34, 33 34, 35	35, 34 35, 33	34, 34 35, 33	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,2	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1	

**Tabla 37: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: A					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	15 a 30	35, 34 33, 33	29, 29 30, 30	25, 28 26, 28	28, 26 25, 25	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	6 a 8	20, 20 18, 19	16, 16 17, 17	12, 14 13, 14	15, 14 14, 12	

(Continuación)

Número de lote envasado: A					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	64, 63	61, 62	58, 65	62, 64	
		63, 63	65, 66	62, 65	61, 66	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 38: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: A					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	15 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	15 a 30	35, 34	26, 29	28, 27	29, 27	
		33, 33	28, 28	27, 28	27, 29	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	6 a 18	20, 20	13, 14	13, 13	15, 14	
		18, 19	15, 14	12, 13	13, 14	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	64, 63	66, 67	66, 64	68, 64	
		63, 63	65, 64	68, 66	66, 67	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 39: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: A						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
						Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	15, 15	13, 12	11, 11	14, 12	11, 11	
		14, 14	14, 13	12, 11	12, 14	10, 11	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	8, 8	7,6	6, 6	7, 7	6, 6	
		8, 8	8,8	7, 6	6, 7	5, 6	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 33	34, 33	32, 33	34, 33	36, 35	
		33, 33	34, 34	33, 33	34, 35	33, 35	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,2, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,2	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
Nota: NSA = No Superior A							

**Tabla 40: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: A						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
						Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	17 a 30	35, 34	31, 27	29, 27	32, 29	28, 26	
		33, 33	33, 31	30, 26	29, 32	25, 27	

(Continuación)

Número de lote envasado: A		<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>				
		<b>Ensayo completo</b>				
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	9 a 19	20, 20	18, 14	15, 14	17, 16	15, 14
		18, 19	18, 18	17, 13	15, 17	12, 14
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	64, 63	65, 62	63, 64	65, 63	69, 68
		63, 63	65, 64	65, 66	65, 67	65, 69
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

**Tabla 41: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 14 meses**

Número de lote envasado: A		<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>			
		<b>Ensayo completo</b>			
	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	12, 12	12, 12	12, 11	12, 11
		13, 12	11, 12	11, 11	11, 12
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	6, 6	6, 7	5, 5	6, 6
		6, 6	6, 6	5, 5	5, 6

(Continuación)

Número de lote envasado: A					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	35, 36	33, 34	33, 33	35, 34	
		36, 36	33, 34	32, 34	33, 34	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	

**Tabla 42: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura. Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 14 meses**

Número de lote envasado: A					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	15 a 30	28, 29	30, 28	28, 27	28, 28	
		31, 28	27, 28	25, 26	27, 29	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	6 a 18	14, 15	15, 16	13, 13	14, 14	
		15, 14	14, 14	12, 12	13, 14	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	67, 67	65, 66	65, 64	68, 65	
		68, 69	65, 65	62, 66	64, 67	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 43: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: A					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	14, 13	12, 13	12, 11	10, 10	
		15, 14	12, 12	12, 12	11, 12	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	8, 7	6, 6	6, 6	5, 5	
		8, 8	7, 6	6, 6	6, 6	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 34	35, 36	35, 35	33, 35	
		36, 33	34, 35	34, 34	33, 33	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,2, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,2	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 44: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: B					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	15 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	14, 13	12, 13	12, 12	11, 12	
		15, 14	13, 12	12, 11	11, 10	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	8, 7	6, 6	6, 6	5, 6	
		8, 8	6, 6	6, 6	5, 5	

(Continuación)

Número de lote envasado: B					<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/60 % de HR	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	15 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 34	32, 34	32, 33	35, 34	
		36, 33	32, 33	34, 31	33, 35	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,2, 0,1	0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,1, 0,1	
		0,1, 0,2	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	

**Tabla 45: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: B					<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/60 % de HR	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	15 a 30	34, 30	29, 30	28, 27	23, 25	
		35, 33	29, 29	28, 28	27, 28	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	6 a 18	18, 15	14, 15	15, 13	11, 12	
		18, 18	14, 15	13, 14	14, 14	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	63, 66	66, 69	66, 65	64, 63	
		68, 62	65, 66	67, 66	64, 67	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	



**Tabla 46: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: B					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	15 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	15 a 30	34, 30	29, 30	26,28	28,28	
		35, 33	30, 29	29, 26	27, 24	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	6 a 18	18, 15	15, 15	14, 14	13, 14	
		18, 18	14, 15	14, 14	13, 12	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	63, 66	62, 66	61, 64	68, 65	
		68, 62	62, 64	67, 62	65, 68	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
Note: NSA = No Superior A						

**Tabla 47: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: B					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	14, 13	13, 13	13, 12	13, 11	12, 12
		15, 14	13, 13	12, 11	13, 12	14, 12

(Continuación)

Número de lote envasado: B						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR
						Ensayo completo
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	8, 7	7, 7	7, 7	7, 6	6, 6
		8, 8	7, 7	6, 6	7, 6	7, 6
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 34	33, 32	34, 35	35, 30	35, 35
		36, 33	34, 33	34, 34	34, 30	36, 35
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,2, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0
		0,1, 0,2	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0

**Tabla 48: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: B						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR
						Ensayo completo
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	17 a 30	34, 30	31, 31	31, 29	31, 27	28, 28
		35, 33	31, 30	28, 28	31, 29	32, 28

(Continuación)

Número de lote envasado: B						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR
						Ensayo completo
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	9 a 19	18, 15	16, 17	17, 16	16, 14	13, 14
		18, 18	17, 16	16, 15	16, 15	16, 13
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	63, 66	63, 61	65, 67	67, 57	67, 68
		68, 62	63, 62	66, 66	66, 58	70, 66
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

**Tabla 49: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 14 meses**

Número de lote envasado: B						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR
						Ensayo completo
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	12, 11	12, 12	11, 12	11, 12	
		11, 11	11, 11	11, 12	11, 12	

(Continuación)

Número de lote envasado: B					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	6, 5	6, 6	5, 6	5, 6	
		6, 5	5, 5	6, 6	5, 6	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 36	35, 34	34, 35	32, 34	
		31, 35	33, 34	29, 33	34, 36	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	

**Tabla 50: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura. Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 14 meses**

Número de lote envasado: B					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	15 a 30	27, 27	28, 29	26, 29	25, 28	
		27, 26	26, 27	28, 28	26, 29	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	6 a 18	14, 13	13, 14	13, 14	12, 13	
		14, 13	13, 13	13, 14	12, 14	

(Continuación)

Número de lote envasado: B		Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR			
		Ensayo completo			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	68, 69	68, 66	64, 68	62, 67
		59, 68	64, 66	56, 65	67, 70
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

**Tabla 51: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: C		Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR			
		Ensayo completo			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	16, 14	13, 12	12, 12	12, 12
		14, 15	12, 12	12, 12	13, 12
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	9, 8	7, 6	6, 6	6, 7
		8, 8	6, 6	6, 6	6, 7
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 33	33, 34	34,35	34,32
		32, 34	34, 34	34, 35	34, 34
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,2, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0
		0,1, 0,2	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0

**Tabla 52: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: C					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	15 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	16, 14	12, 11	12, 12	12, 12	
		14, 15	11, 11	13, 12	12, 11	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	9, 8	6, 6	6, 6	6, 6	
		8, 8	5, 6	6, 6	6, 6	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 33	32, 33	36, 37	34, 33	
		32, 34	32, 33	34, 30	33, 33	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,2, 0,1	0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,1, 0,1	
		0,1, 0,2	0,0, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	

**Tabla 53: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: C					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	17 a 30	36, 32	29, 28	28, 28	29, 29	
		33, 35	29, 28	28, 28	30, 30	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	9 a 19	20, 18	15, 14	14, 14	14, 16	
		17, 20	14, 14	14, 14	15, 15	

(Continuación)

Número de lote envasado: C					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	59, 61	64, 63	64, 66	65, 63	
		59, 62	63, 64	65, 66	67, 65	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 54: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: C					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	15 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	17 a 30	36, 32	28, 26	28, 28	28, 28	
		33, 35	25, 27	29, 29	27, 27	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	9 a 19	20, 18	14, 13	14, 15	13, 14	
		17, 20	12, 13	15, 15	13, 13	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	59, 61	61, 62	67, 71	65, 64	
		59, 62	64, 64	65, 59	63, 64	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 55: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: C						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
						Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	16, 14	14, 13	12, 12	13, 13	12, 12	
		14, 15	13, 13	12, 13	13, 14	12, 13	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	9, 8	8, 7	7, 7	7, 7	6, 6	
		8, 8	7, 7	7, 7	7, 7	6, 6	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 33	34, 35	34, 34	33, 32	35, 34	
		32, 34	34, 34	35, 35	35, 34	34, 34	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,2,					
		0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,2	0,1, 0,2	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 56: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: C						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
						Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	17 a 30	36, 32	33, 31	29, 29	31, 29	28, 27	
		33, 35	31, 30	28, 30	31, 32	28, 29	



(Continuación)

Número de lote envasado: C						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>
						<b>Ensayo completo</b>
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	9 a 19	20, 18	17, 16	15, 16	16, 15	13, 13
		17, 20	16, 16	15, 16	16, 17	14, 15
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	59, 61	64, 65	65, 64	62, 60	65, 70
		59, 62	63, 63	67, 66	65, 68	64, 66
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

**Tabla 57: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 14 meses**

Número de lote envasado: C						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>
						<b>Ensayo completo</b>
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	12, 12	12, 12	11, 12	12, 11	
		11, 16	12, 12	12, 12	11, 12	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	6, 6	6, 6	5, 6	6, 5	
		5, 7	6, 6	6, 6	5, 6	

(Continuación)

Número de lote envasado: C					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	34, 35	34, 35	33, 33	34, 35	
		32, 34	32, 34	33, 33	35, 35	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,0	0,1, 0,1	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,0	0,1, 0,1	

**Tabla 58: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 14 meses**

Número de lote envasado: C					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	15 a 30	29, 28	27, 29	26, 27	28, 27	
		27, 30	28, 27	28, 28	25, 27	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	6 a 18	15, 14	13, 14	13, 13	14, 13	
		13, 15	15, 14	14, 13	12, 13	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	68, 66	67, 67	61, 64	66, 66	
		63, 66	65, 64	64, 64	68, 66	

(Continuación)

Número de lote envasado: C		<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>			
		<b>Ensayo completo</b>			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

**Tabla 59: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: D		<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>			
		<b>Ensayo completo</b>			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	12, 11	11, 10	10, 10	9, 10
		12, 11	10, 11	10, 9	9, 10
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	6, 6	5, 5	5, 5	5, 5
		6, 6	5, 6	5, 5	4, 5
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 36	36, 38	38, 38	37, 37
		36, 36	36, 35	38, 37	35, 38
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0
Nota: NSA = No Superior A					

**Tabla 60: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: D					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	15 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	12, 11	10, 9	9, 9	9, 9	
		12, 11	10, 10	10, 9	9, 8	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	6, 6	5, 4	4, 4	4, 4	
		6, 6	5, 5	4, 3	4, 3	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 36	36, 37	39, 38	37, 35	
		36, 36	37, 37	39, 39	37, 36	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,1, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 61: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: D					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	15 a 30	28, 26	26, 25	24, 24	22, 24	
		28, 26	23, 25	24, 23	21, 23	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	6 a 18	15, 14	13, 12	12, 12	11, 11	
		15, 14	12, 13	12, 11	9, 11	

(Continuación)

Número de lote envasado: D					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	68, 68	70, 72	73, 74	71, 72	
		68, 69	70, 66	73, 71	68, 74	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 62: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: D					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	15 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	15 a 30	28, 26	24, 22	20, 20	21, 21	
		28, 26	23, 23	23, 20	21, 19	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	6 a 18	15, 14	11, 10	8, 9	10, 9	
		15, 14	12, 11	10, 8	9, 8	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	68, 68	71, 71	74, 73	72, 69	
		68, 69	73, 71	76, 76	73, 71	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 63: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: D						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR
						Ensayo completo
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	12, 11	10, 11	11, 11	11, 10	10, 9
		12, 11	11, 11	11, 11	11, 11	9, 9
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	6, 6	5, 6	6, 6	6, 5	5, 5
		6, 6	5, 5	6, 5	6, 6	5, 5
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 36	36, 36	37, 36	35, 32	39, 38
		36, 36	37, 38	37, 35	33, 36	37, 37
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0

**Tabla 64: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: D						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR
						Ensayo completo
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	17 a 30	28, 26	24, 26	26,26	25, 25	23, 22
		28, 26	25, 25	27,25	25, 26	22, 23

(Continuación)

Número de lote envasado: D						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR
						Ensayo completo
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	9 a 19	15, 14	12, 14	14, 14	13, 13	12, 11
		15, 14	13, 13	14, 13	14, 14	11, 11
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	68, 68	69, 69	71, 69	68, 62	75, 74
		68, 69	71, 71	71, 67	67, 69	72, 71
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

**Tabla 65: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 14 meses**

Número de lote envasado: D						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR
						Ensayo completo
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	0,5 meses	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	9, 10	9, 10	9, 10	8, 9	
		10, 9	10, 9	9, 8	9, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	4, 5	4, 5	4, 5	4, 4	
		5, 5	4, 4	4, 3	4, 4	

(Continuación)

Número de lote envasado: D					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR
					Ensayo completo
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	0,5 meses	1 mes	1,5 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	35, 37	39, 38	37, 38	32, 38
		37, 36	38, 38	36, 36	34, 37
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,1	0,1, 0,1
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,0	0,1, 0,1

**Tabla 66: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 100/50 µg sin envoltura (Continuación) Muestras previamente almacenadas a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 14 meses**

Número de lote envasado: D					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR
					Ensayo completo
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	0,5 meses	1 mes	1,5 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	15 a 30	22, 23	22, 24	21, 23	21, 22
		23, 22	23, 23	22, 20	21, 21
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	6 a 18	10, 11	10, 11	9, 11	9, 10
		11, 11	11, 10	10, 8	10, 9



(Continuación)

Número de lote envasado: D					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	0,5 meses	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TPO para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	55 a 80	68, 72	76, 76	72, 73	65, 74	
		72, 71	75, 74	70, 70	66, 73	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 67: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: E					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicial	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	12, 11	11, 11	10, 10	10, 8	
		12, 12	10, 11	11, 11	9, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	7, 6	6, 5	5, 6	5, 4	
		7, 7	5, 6	6, 6	5, 4	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TPO para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 32	36, 37	35, 34	37, 35	
		34, 34	36, 36	35, 36	33, 35	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 68: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: E					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	12, 11	10, 10	11, 10	10, 9	
		12, 12	9, 11	10, 11	9, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	7, 6	5, 5	5, 5	5, 4	
		7, 7	5, 6	5, 5	4, 4	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 32	36, 35	37, 35	36, 34	
		34, 34	33, 36	34, 37	34, 36	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,1, 0,0	
		0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,0, 0,0	

**Tabla 69: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: E					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	66, 61	62, 61	55, 59	58, 48	
		67, 69	59, 62	63, 63	54, 51	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	39, 34	32, 31	29, 32	29, 22	
		39, 41	30, 32	34, 34	27, 26	

(Continuación)

Número de lote envasado: E					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	159, 154	173, 177	169, 165	181, 171	
		161, 161	170, 174	169, 173	163, 168	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	<2	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 70: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: E					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	66, 61	60, 55	64, 57	56, 50	
		67, 69	54, 62	55, 61	54, 54	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	39, 34	30, 27	31, 28	26, 23	
		39, 41	28, 32	27, 29	25, 24	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	159, 154	177, 169	176, 179	174, 165	
		161, 161	162, 173	167, 180	178, 177	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	<2	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 71: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: E						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	12, 11	12, 14	11, 11	12, 11	10, 10	
		12, 12	11, 12	10, 11	11, 11	10, 10	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	7, 6	6, 8	5, 6	7, 6	5, 5	
		7, 7	6, 6	5, 6	6, 6	5, 5	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 32	35, 44	35, 36	36, 34	37, 36	
		34, 34	34, 36	35, 36	36, 35	36, 37	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 72: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: E						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	66, 61	64, 77	61, 63	68, 65	59, 57	
		67, 69	61, 65	58, 64	63, 64	58, 55	

(Continuación)

Número de lote envasado: E						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	39, 34	35, 44	31, 33	38, 36	31, 30	
		39, 41	34, 36	30, 33	35, 35	29, 28	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	159, 154	159, 188	166, 172	172, 162	177, 174	
		161, 161	162, 165	170, 175	170, 168	176, 177	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	< 2	0, 0	0, 1	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 73: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR durante 17 meses con envoltura**

Número de lote envasado: E						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses		
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	10, 10	10, 10	(a)	10, 10		
		9, 9	10, 10	10	9, 10		
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	5, 5	5, 5	(a)	5, 5		
		4, 4	5, 5	4	4, 5		

(Continuación)

Número de lote envasado: E					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	35, 37	35, 37	(a)	35, 36	
		36, 36	37, 35	36	35, 37	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,1	(a)	0,1, 0,1	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0	0,1, 0,1	

**Tabla 74: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR durante 17 meses con envoltura**

Número de lote envasado: E					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	57, 56	58, 56	(a)	55, 57	
		54, 54	57, 55	57	52, 55	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	29, 26	27, 26	(a)	28, 30	
		25, 25	27, 26	25	25, 27	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	170, 182	171, 178	(a)	171, 178	
		176, 175	178, 168	182	174, 184	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	< 2	0, 0	0, 0	(a)	0, 0	
		0, 0	0, 0	0	0, 0	

**Tabla 75: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: F					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	13, 12	12, 11	11, 11	11, 9	
		13, 12	11, 11	11, 11	10, 10	
		12, 12				
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	8, 7	7, 7	6, 6	5, 4	
		7, 7	6, 6	6, 6	5, 5	
		7, 7				
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 35	36, 35	35, 35	36, 34	
		36, 35	36, 35	33, 31	36, 37	
		36, 33				
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,1	0,0, 0,0	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,1				

**Tabla 76: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: F					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	13, 12	11, 11	9, 10	9, 10	
		13, 12	11, 12	9, 10	10, 10	
		12, 12				

(Continuación)

Número de lote envasado: F					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	8, 7 7, 7 7, 7	6, 6 5, 6	4, 4 4, 5	4, 5 5, 5	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 35 36, 35 36, 33	34, 36 36, 36	35, 37 36, 38	37, 35 35, 34	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,1, 0,1 0,1, 0,1	

**Tabla 77: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: F					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	76, 70 73, 70 68, 72	67, 65 62, 61	63, 61 64, 63	62, 53 61, 58	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	46, 40 43, 42 39, 41	39, 39 36, 35	34, 33 36, 34	32, 26 39, 28	



(Continuación)

Número de lote envasado: F					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	173, 170	176, 169	170, 171	175, 166	
		170, 168				172, 172
		174, 159				
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	<2	1, 0				
		1, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 78: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: F					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	76, 70				
		73, 70	65, 65	50, 55	54, 55	
		68, 72	63, 68	51, 59	55, 57	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	46, 40				
		43, 42	33, 33	22, 26	25, 27	
		39, 41	31, 35	24, 27	27, 28	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	173, 170	166, 178	172, 180	180, 170	
		170, 168				175, 175
		174, 159				
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	<2	1, 0				
		1, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 79: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: F						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
						Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	13, 12					
		13, 12	11, 12	11, 11	10, 12	9, 10	
		12, 12	11, 11	12, 11	11, 12	10, 11	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	8, 7					
		7, 7	7, 7	6, 6	5, 6	5, 5	
		7, 7	7, 7	7, 6	6, 6	5, 6	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 35					
		36, 35	36, 36	36, 36	32, 36	37, 37	
		36, 33	36, 36	35, 39	37, 36	36, 37	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1					
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 80: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: F						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
						Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	76, 70					
		73, 70	65, 67	65, 64	59, 68	53, 60	
		68, 72	65, 65	66, 65	65, 67	59, 62	

(Continuación)

Número de lote envasado: F					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	46, 40				
		43, 42	38, 39	37, 37	31, 37	26, 31
		39, 41	37, 39	40, 35	35, 37	30, 33
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	173, 170				
		170, 168	174, 173	175, 174	152, 175	178, 180
		174, 159	172, 171	168, 188	178, 173	176, 179
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	< 2	1, 0				
		1, 0	0, 0	1, 0	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	1, 0	0, 0	0, 0

**Tabla 81: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR durante 17 meses con envoltura**

Número de lote envasado: F					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	10, 10	10, 10	10, 10	10, 10	
		9, 10	10, 10	10, 10	10, 10	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	5, 5	5, 5	5, 5	5, 5	
		5, 5	5, 5	5, 5	5, 5	

(Continuación)

Número de lote envasado: F					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 36	38, 37	37, 38	37, 37	
		34, 36	36, 37	35, 38	34, 36	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,0	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,1, 0,1	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,0	0,1, 0,1	

**Tabla 82: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR durante 17 meses con envoltura**

Número de lote envasado: F					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	59, 57	55, 56	59, 58	55, 60	
		53, 59	55, 57	58, 59	57, 61	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	30, 29	26, 28	28, 7	28, 30	
		27, 31	27, 28	29, 9	28, 30	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	177, 180	185, 183	183, 187	180, 182	
		169, 180	179, 186	174, 184	170, 181	

(Continuación)

Número de lote envasado: F		Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR			
		Ensayo completo			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	< 2	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

**Tabla 83: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: G		Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR			
		Ensayo completo			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	15, 15	13, 12	13, 13	10, 12
		15, 16	12, 13	12, 14	11, 12
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	9, 9	7, 7	7, 7	5, 6
		9, 9	7, 8	6, 7	6, 6
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	32, 33	32, 33	33, 36	30, 34
		34, 35	32, 32	33, 35	31, 33
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0
		0,1, 0,2	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0

**Tabla 84: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: G					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	15, 15	12, 12	13, 14	11, 11	
		15, 16	11, 11	13, 14	11, 11	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	9, 9	6, 7	7, 7	6, 6	
		9, 9	6, 6	7, 7	6, 6	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	32, 33	33, 32	33, 34	33, 33	
		34, 35	32, 33	34, 33	32, 34	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,1, 0,1	
		0,1, 0,2	0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,1, 0,1	

**Tabla 85: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: G					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	87, 86	72, 68	77, 74	57, 69	
		88, 92	70, 74	70, 78	66, 72	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	52, 48	42, 38	43, 40	29, 35	
		53, 54	41, 44	37, 42	36, 37	

(Continuación)

Número de lote envasado: G					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	152, 157	153, 158	160, 174	150, 166	
		159, 165	150, 150	157, 168	150, 161	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	< 2	1, 1	0, 0	0, 0	0, 0	
		1, 1	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 86: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: G					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	87, 86	70, 70	75, 77	66, 66	
		88, 92	63, 65	73, 75	65, 66	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	52, 48	37, 38	39, 42	33, 34	
		53, 54	32, 33	38, 40	33, 33	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	152, 157	157, 152	160, 163	161,164	
		159, 165	155, 159	165, 162	158,168	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	< 2	1, 1	0, 0	0, 0	0, 0	
		1, 1	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 87: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: G						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
						Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	15, 15	13, 14	12, 13	14, 12	13, 11	
		15, 16	14, 13	12, 12	12, 12	11, 13	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	9, 9	6, 8	7, 7	8, 7	7, 6	
		9, 9	8, 7	7, 6	6, 7	6, 7	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	32, 33	32, 33	32, 33	34, 32	32, 31	
		34, 35	35, 34	32, 33	32, 33	31, 33	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1,0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1,0,2	0,1,0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 88: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: G						Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
						Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	87, 86	72, 82	67, 72	78, 70	76, 66	
		88, 92	81, 76	70, 68	68, 72	66, 73	



(Continuación)

Número de lote envasado: G						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	52, 48	37, 46	38, 41	44, 40	42, 36	
		53, 54	45, 41	40, 37	35, 38	33, 40	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	152, 157	155, 156	155, 157	163, 152	156, 149	
		159, 165	165, 160	155, 161	156, 160	149, 160	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	<2	1, 1	0, 1	1, 0	0, 0	0, 0	
		1, 1	1, 1	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 89: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR durante 17 meses con envoltura**

Número de lote envasado: G						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses		
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	12, 1	11, 11	13, 12	11, 11		
		11, 11	12, 10	12, 11	10, 10		
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	6, 6	6, 5	7, 6	6, 6		
		5, 5	6, 5	6, 6	4, 5		

(Continuación)

Número de lote envasado: G					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	33, 34	33, 33	34, 33	33, 32	
		33, 32	34, 32	34, 32	33, 34	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	

**Tabla 90: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR durante 17 meses con envoltura**

Número de lote envasado: G					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	71, 69	65, 63	73, 71	66, 62	
		62, 62	67, 61	68, 65	58, 61	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	35, 33	33, 30	39,37	36, 32	
		28, 29	32, 30	36, 33	26, 31	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	160, 166	156, 158	167, 161	162, 158	
		161, 154	165, 155	165, 157	163, 166	

(Continuación)

Número de lote envasado: G		<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/75 % de HR			
		<b>Ensayo completo</b>			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	<2	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 0

**Tabla 91: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: H		<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/60 % de HR			
		<b>Ensayo completo</b>			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 10	10, 10	10, 9	9, 9
		12, 11	11, 10	10, 10	9, 9
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	6, 6	6, 6	5, 5	5, 5
		7, 6	6, 6	5, 5	5, 5
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	38, 36	38, 37	39, 38	38, 37
		37,36	39, 38	38, 38	39, 37
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,0, 0,1	0,1,0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0

**Tabla 92: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: H					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 10	9, 10	10, 10	10, 9	
		12, 11	10, 10	10, 10	9, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	6, 6	5, 5	5, 5	5, 4	
		7, 6	5, 5	5, 5	4, 5	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	38, 36	38, 36	38, 37	39, 37	
		37, 36	35, 35	38, 38	39, 33	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,0, 0,1	0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,1, 0,0	
		0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,1, 0,1	

**Tabla 93: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: H					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	61, 59	57, 56	57, 55	53, 53	
		66, 62	61, 58	59, 57	55, 54	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	35, 34	32, 32	30, 28	29, 28	
		39, 34	34, 32	31, 29	28, 27	

(Continuación)

Número de lote envasado: H					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	181, 170	182, 180	185, 181	181, 179	
		175, 72	188, 185	181, 181	189, 181	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	< 2	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		1, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 94: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: H					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	61, 59	55, 56	60, 61	55, 51	
		66, 62	56, 58	60, 59	50, 51	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	35, 34	27, 28	31, 32	27, 26	
		39, 34	29, 30	31, 31	24, 27	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	181, 170	182, 177	188, 182	188, 183	
		175, 172	172, 171	183, 183	193, 163	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	< 2	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	
		1, 0	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 95: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: H						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 10	10, 10	10, 11	9, 9	9, 9	
		12, 11	10, 10	11, 10	10, 10	10, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	3 a 8	6, 6	6,	5, 6	5, 5	4, 5	
		7, 6	6, 6	6, 5	5, 5	5, 4	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	38, 36	37, 35	36, 37	36, 37	39, 38	
		37, 36	36, 37	38, 37	38, 38	39, 37	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,0, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 96: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: H						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	61,59	59, 58	61,61	54,54	54, 54	
		66, 62	59, 58	61, 59	57, 55	59, 53	

(Continuación)

Número de lote envasado: H						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona ( $\mu\text{g}$ por blíster) • Individual	19 a 45	35,34	33, 34	32, 33	28, 28	26,27	
		39,34	36, 34	32, 32	30, 29	31, 26	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona ( $\mu\text{g}$ por blíster) • Individual	140 a 200	181, 170	180, 170	169, 175	175, 179	189, 185	
		175, 172	172, 177	180, 175	183, 182	189, 181	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona ( $\mu\text{g}$ por blíster) • Individual	< 2	0, 0	0, 1	0, 0	0, 0	0, 0	
		1, 0	1, 1	0, 0	0, 0	0, 0	

**Tabla 97: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50  $\mu\text{g}$  sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR durante 17 meses con envoltura**

Número de lote envasado: H						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses		
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol ( $\mu\text{g}$ por blíster) • Individual	7 a 13	9, 9	9, 9	10, 10	9, 10		
		10, 9	9, 9	9, 10	9, 9		
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol ( $\mu\text{g}$ por blíster) • Individual	3 a 8	5, 5	5, 4	5, 5	4, 5		
		5, 4	4, 5	5, 5	4, 5		

(Continuación)

Número de lote envasado: H					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	37, 37	38, 38	36, 36	37, 38	
		36, 37	38, 37	37, 36	35, 36	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,0	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,1	0,2, 0,0	

**Tabla 98: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 250/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR durante 17 meses con envoltura**

Número de lote envasado: H					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 73	55, 54	54, 53	56, 55	51, 56	
		57, 55	51, 53	55, 57	51, 55	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	19 a 45	27, 27	27, 26	29, 28	26, 28	
		28, 26	24, 27	27, 28	23, 27	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	140 a 200	179, 184	184, 184	177, 179	178, 184	
		178, 183	188, 183	183, 178	175, 191	



(Continuación)

Número de lote envasado: H		<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/75 % de HR			
		<b>Ensayo completo</b>			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	2 semanas	1 mes	1,5 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	<2	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	0, 0	1, 0

**Tabla 99: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: I		<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/60 % de HR			
		<b>Ensayo completo</b>			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 12	11, 11	10, 10	10, 10
		12, 11	11, 10	10, 10	9, 10
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	7, 7	6, 6	5, 5	5, 5
		7, 7	6, 6	6, 6	5, 6
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	34, 35	31, 36	36, 35	33, 36
		35, 33	33, 34	36, 36	33, 33
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0,0,0
		0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0,0,0

**Tabla 100: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: I					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 12	10, 10	10, 9	9, 9	
		12, 11	10, 10	8, 9	9, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	7, 7	5, 5	5, 4	5, 4	
		7, 7	5, 6	4, 4	5, 5	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	34, 35	35, 34	37, 34	36, 34	
		35, 33	37, 37	32, 36	34, 35	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,1	
		0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 101: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: I					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	127, 130	119, 122	112,111	110, 114	
		129, 125	121, 112	117, 116	105,116	

(Continuación)

Número de lote envasado: I					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de periodo de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	75, 76	70, 71	60, 59	60, 61	
		77, 75	71, 62	64, 64	55, 63	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	325, 339	301, 354	349, 346	326, 346	
		337, 322	326, 333	350, 349	325, 319	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	1, 0	1, 1	
		1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	

**Tabla 102: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: I					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de periodo de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	127, 130	110, 110	110, 96	100, 95	
		129, 125	109, 114	91, 99	106, 104	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	75, 76	59, 60	60, 50	51, 50	
		77, 75	59, 62	48, 48	57, 56	

(Continuación)

Número de lote envasado: I					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	325, 339	342, 332	360, 337	351,335	
		337, 322	364, 364	313, 348	342, 349	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	0, 0	1, 1	
		1, 1	1, 1	0, 0	1, 1	

**Tabla 103: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: I					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 12	11, 11	10, 11	10, 11	10, 10
		12, 11	12, 11	11, 11	11, 11	10, 9
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	7, 7	6, 6	6, 7	6, 6	6, 6
		7, 7	7, 6	6, 6	6, 6	5, 5
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	34, 35	37, 37	35, 36	34, 34	36, 34
		35, 33	37, 35	36, 36	35, 35	35, 33

(Continuación)

Número de lote envasado: I						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 104: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: I						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	127, 130	127, 125	116, 128	114, 124	118,113	
		129, 125	131, 117	119, 127	125, 118	113,105	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	75, 76	70, 68	66, 73	67, 72	65, 64	
		77, 75	73, 66	69, 72	71, 67	62, 56	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	325, 339	355, 362	336, 352	326, 324	345, 332	
		337, 322	358, 341	346, 348	337, 345	344, 322	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	
		1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	1, 0	

**Tabla 105: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 17 meses**

Número de lote envasado: I					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	10, 9	9, 9	10, 10	9, 9	
		9, 9	10, 10	10, 9	9, 10	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	6, 4	5, 5	5, 5	4, 5	
		5, 5	5, 5	5, 5	5, 5	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	35, 38	37, 36	36, 36	35, 34	
		36, 36	37, 38	35, 34	35, 36	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,0, 0,0	0,1, 0,0	0,1, 0,0	0,0, 0,0	
		0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 106: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 17 meses**

Número de lote envasado: I					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	107, 101	101, 101	115,108	105, 102	
		103, 105	107, 112	108, 104	101, 108	

(Continuación)

Número de lote envasado: I					<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/75 % de HR	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	70, 50	54, 51	62, 56	50, 55	
		51, 53	55, 59	56, 55	52, 57	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	344, 375	361, 355	359, 353	344, 334	
		351,359	369, 375	347, 341	344, 353	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 0	1, 1	1, 1	1, 1	
		1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	

**Tabla 107: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: J					<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/60 % de HR	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 11	10, 11	10, 11	9, 10	
		12, 11	10, 10	11, 10	10, 10	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	7, 7	6, 6	5, 6	5, 5	
		7, 6	6, 6	6, 5	5, 5	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	35, 36	35, 34	36, 36	36, 37	
		35, 32	35, 34	36, 36	36, 35	

(Continuación)

Número de lote envasado: J					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 108: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: J					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 11	10, 10	10, 10	10, 10	
		12, 11	9, 9	10, 10	11, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	7, 7	5, 5	6, 5	6, 5	
		7, 6	5, 5	6, 5	6, 5	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	35, 36	35, 33	38, 37	35, 35	
		35, 32	36, 35	37, 37	36, 34	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,1, 0,1	
		0,1, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,1, 0,0	



**Tabla 109: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: J					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	125, 124	114, 118	113, 124	105, 108	
		127, 116	114, 113	119, 115	110,109	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	75, 77	65, 70	61, 70	54, 56	
		77, 70	65, 67	65, 60	58, 58	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	336, 344	338, 329	354, 350	363, 369	
		344, 309	340, 325	359, 358	352, 341	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	1, 1	1, 0	
		1, 1	1, 1	1, 1	0, 1	

**Tabla 110: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: J					Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	125, 124	111,108	113,113	113,108	
		127, 116	103, 106	115, 114	117,105	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	75, 77	59, 60	61,61	64, 58	
		77, 70	55, 57	62, 59	64, 56	

(Continuación)

Número de lote envasado: J					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	336, 344	343, 330	363, 358	350, 349	
		344, 309	353, 342	361,367	355, 344	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	
		1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	

**Tabla 111: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: J					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 11	11, 11	11, 11	11, 11	9, 10
		12, 11	11, 11	11, 11	11, 10	10, 11
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	7, 7	6, 6	6, 7	7, 7	5, 6
		7, 6	6, 6	6, 6	7, 6	5, 6
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	35, 36	35, 36	34, 36	34, 34	35, 36
		35, 32	35, 35	36, 34	32, 34	35, 37

(Continuación)

Número de lote envasado: J						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,0	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 112: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: J						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	125, 124	121,121	118,123	124,127	103, 116	
		127, 116	120, 120	122,118	123,115	108,117	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	75, 77	68, 67	71, 73	72, 75	54, 66	
		77, 70	69, 66	71, 70	73, 64	60, 66	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	336, 344	339, 348	325, 345	334, 331	341,353	
		344, 309	337, 343	346, 331	314, 332	341, 361	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	
		1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	

**Tabla 113: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 17 meses**

Número de lote envasado: J					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	9, 10	10, 10	10, 10	10, 11	
		10, 10	10, 10	9, 10	10, 10	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	4, 6	5, 5	5, 6	6, 6	
		5, 5	5, 5	5, 5	5, 6	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 36	36, 35	35, 35	38, 37	
		35, 36	37, 35	34, 36	34, 35	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,0, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,1	0,1, 0,1	
		0,1, 0,1	0,0, 0,1	0,0, 0,1	0,0, 0,1	

**Tabla 114: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 17 meses**

Número de lote envasado: J					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
					Ensayo completo	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	100, 115	114, 105	107, 114	108, 117	
		108, 115	115, 107	99, 112	116, 114	

(Continuación)

Número de lote envasado: J					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	49, 61	58, 53	57, 63	61, 63	
		57, 59	60, 56	52, 61	60, 64	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	346, 359	355, 341	344, 348	367, 365	
		341,360	366, 348	338, 357	340, 353	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	0, 1	1, 1	1, 1	1, 1	
		1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	

**Tabla 115: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: K					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 12	11, 11	9, 11	10 11	
		12, 12	11,11	10, 10	11, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	7, 7	6, 6	5, 6	6, 6	
		8, 7	6, 6	5, 6	6, 5	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 37	35, 37	34, 36	36, 37	
		37, 39	36, 36	35, 38	37, 34	

(Continuación)

Número de lote envasado: K					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 116: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: K					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 12	10, 10	10, 8	9, 9	
		12, 12	10, 9	10, 9	10, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	7, 7	6, 5	5, 4	5, 5	
		8, 7	6, 5	5, 4	5, 5	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 37	36, 38	36, 34	36, 36	
		37, 39	35, 36	38, 36	36, 37	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,1, 0,0	
		0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,1, 0,0	

**Tabla 117: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: K					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	124, 132	118, 124	104, 120	113, 118	
		138, 136	120, 119	113, 117	118, 104	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	76, 80	69, 71	54, 67	64, 65	
		83, 81	70, 68	61, 63	66, 57	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	344, 353	356, 363	334, 350	353, 361	
		352, 371	353, 349	340, 365	367, 337	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	0, 1	1, 0	
		1, 1	1, 1	1, 1	1, 0	

**Tabla 118: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: K					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	124, 132	115, 113	107, 85	103, 103	
		138, 136	111, 106	107, 94	112, 105	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	76, 80	67, 60	55, 41	57, 52	
		83, 81	64, 55	55, 48	60, 56	

(Continuación)

Número de lote envasado: K					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	344, 353	351, 368	356, 340	350, 355	
		352, 371	342, 361	382, 359	356, 365	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	0, 0	1, 0	
		1, 1	1, 1	0, 0	1, 1	

**Tabla 119: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: K					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	11, 12	10, 10	11, 11	11, 10	10, 11
		12, 12	12, 10	11, 11	11, 11	11, 11
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	7, 7	6, 6	6, 6	6, 5	6, 6
		8, 7	7, 6	6, 6	6, 7	6, 6
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 37	34, 35	35, 36	35, 34	32, 35
		37, 39	37, 36	35, 35	32, 38	35, 35



(Continuación)

Número de lote envasado: K						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,1, 0,1	0,1, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 120: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: K						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	124, 132	111, 114	117, 121	118, 108	113,121	
		138, 136	129, 111	120, 120	125, 126	118,122	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	42 a 93	76, 80	66, 68	69, 69	66, 58	65, 68	
		83, 81	77, 63	70, 71	72, 72	65, 70	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	344, 353	330, 340	339, 353	340, 329	315, 343	
		352, 371	354, 345	339, 344	310, 355	345, 340	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	
		1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	1, 2	

**Tabla 121: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 17 meses**

Número de lote envasado: K					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
Ensayo completo						
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	10, 10	9,9	11, 10	10, 10	
		10, 9	9,9	10, 10	10, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	5, 5	5, 5	6, 5	6, 5	
		5, 5	5, 5	5, 5	5, 5	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	38, 35	35, 36	37, 35	37, 36	
		37, 36	34, 34	36, 35	36, 35	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,1, 0,0	0,0, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	
		0,0, 0,0	0,0, 0,1	0,0,0,1	0,1, 0,1	

**Tabla 122: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura  
Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 17 meses**

Número de lote envasado: K					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
Ensayo completo						
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	109, 111	100, 106	119,109	108, 110	
		109, 105	103, 102	110,109	111,103	

(Continuación)

Número de lote envasado: K					<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/75 % de HR	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	58, 59	53, 56	62, 56	60, 57	
		58, 54	55, 55	61,61	58,56	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	373, 349	351,361	369, 348	365, 352	
		367, 361	343, 340	357, 351	352, 347	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 0	1, 1	1, 1	1, 1	
		1, 0	1, 1	1, 1	1, 1	

**Tabla 123: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: L					<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/60 % de HR	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	10, 10	8, 8	8, 8	9, 8	
		10, 10	9, 9	8, 8	8, 8	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	6, 6	5, 4	4, 4	5, 4	
		5, 6	5, 5	4, 4	4, 4	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 34	36, 36	36, 37	36, 36	
		36, 35	37, 37	35, 36	36, 37	

(Continuación)

Número de lote envasado: L					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 124: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: L					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	10, 10	10, 9	8, 6	9, 9	
		10, 10	9, 9	7, 7	8, 8	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	6, 6	5, 5	4, 3	5, 5	
		5, 6	5, 5	3, 4	5, 6	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 34	36, 37	36, 35	36, 38	
		36, 35	35, 36	35, 36	34, 35	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,1, 0,1	
		0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 125: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: L					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 150 a	116, 115	94, 90	90, 93	104, 94	
		105, 108	101, 104	89, 92	88, 93	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	67, 70	52, 48	46, 49	56, 49	
		60, 64	54, 59	47, 50	44, 48	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	355, 337	350, 355	352, 367	356, 354	
		348, 343	358, 360	342, 358	357, 358	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 0	0, 0	0, 0	
		1, 1	0, 1	0, 0	0, 0	

**Tabla 126: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg con envoltura**

Número de lote envasado: L					<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/60 % de HR</b>	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	116, 115	109, 96	92, 71	97, 97	
		105, 108	96, 100	79, 83	95, 94	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	67, 70	57, 51	47, 32	53, 54	
		60, 64	52, 52	38, 40	52, 50	

(Continuación)

Número de lote envasado: L					<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/60 % de HR	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	9 meses	12 meses	18 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	355, 337	357, 361	360, 354	360, 381	
		348, 343	345, 355	347, 363	345, 353	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	0, 0	1, 1	
		1, 1	0, 1	0, 0	1, 1	

**Tabla 127: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: L					<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/75 % de HR	
					<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	10, 10	10, 9	9, 9	10, 9	8, 7
		10, 10	9, 9	8, 9	10, 10	9, 8
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	6, 6	6, 5	5, 5	6, 5	4, 4
		5, 6	5, 5	5, 5	5, 5	5, 5
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 34	38, 36	37, 36	36, 34	36, 36
		36, 35	35, 37	36, 37	35, 36	36, 36

(Continuación)

Número de lote envasado: L						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,0, 0,0	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 128: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura**

Número de lote envasado: L						<b>Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR</b>	
						<b>Ensayo completo</b>	
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento					
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	3 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	116, 115	113, 102	97, 99	109, 106	91, 82	
		105, 108	101, 97	94, 104	109, 107	97, 94	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	67, 70	63, 60	53, 55	62, 59	48, 46	
		60, 64	58, 56	53, 59	61, 61	52, 51	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	355, 337	371, 346	359, 350	349, 333	354, 351	
		348, 343	345, 356	345, 357	340, 355	356, 356	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	1, 1	1, 1	0, 1	1, 1	0, 1	
		1, 1	1, 1	0, 1	1, 1	0, 0	

**Tabla 129: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 17 meses**

Número de lote envasado: L					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
Ensayo completo						
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	7 a 13	8, 7	8, 9	9, 7	9, 9	
		8, 8	7, 8	8, 8	9, 9	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	4 a 8	4, 4	4, 4	4, 4	5, 4	
		4, 4	4, 4	4, 4	4, 4	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	28 a 42	36, 35	35, 36	34, 35	36, 37	
		36, 36	34, 35	37, 35	36, 37	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el salmeterol (µg por blíster) • Individual	NSA 0,5	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	
		0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	

**Tabla 130: Datos de estabilidad para el producto DISKUS® de 60 dosis a 500/50 µg sin envoltura Muestras almacenadas previamente a 25 °C/60 % de HR con envoltura durante 17 meses**

Número de lote envasado: L					Condiciones de almacenamiento 25 °C/75 % de HR	
Ensayo completo						
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento				
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses	
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 1-5 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	96 a 150	86, 83	86, 96	96, 83	95, 98	
		94, 91	79, 92	85, 86	97, 96	



ES 2 613 391 T3

(Continuación)

Número de lote envasado: L		<b>Condiciones de almacenamiento</b> 25 °C/75 % de HR			
		<b>Ensayo completo</b>			
Ensayo	Especificación de período de caducidad	Duración del almacenamiento			
		Inicio	2 Semanas	1 mes	1,5 meses
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 3-4 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	43 a 92	44, 43	46, 49	49, 43	51, 47
		49, 46	42, 50	43, 45	48, 49
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas TP0 para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	290 a 400	356, 354	350, 364	337, 348	358, 371
		353, 359	340, 349	371, 347	359, 372
Distribución del tamaño de partícula evaluada mediante impacto en cascada de la suma de las etapas 6, 7 y F para el propionato de fluticasona (µg por blíster) • Individual	NSA 2	0, 0	1, 1	0, 0	0, 0
		0, 0	0, 0	0, 0	0, 1

La invención se ha descrito en referencia a las realizaciones expuestas anteriormente. Se debe apreciar que dichas realizaciones son con fines ilustrativos, y no limitan el ámbito de la invención según lo definido por las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de formación de lactosa adecuada para su uso en una formulación farmacéutica, comprendiendo dicho procedimiento:
  - 5 proporcionar una pluralidad de partículas de lactosa sin moler que contiene no más del 10 % p/p de partículas de lactosa que tienen un tamaño medio de partícula en volumen de 70 micrómetros o inferior, en el que dicha etapa de suministro de una pluralidad de partículas de lactosa que contiene no más del 10 % p/p de partículas de lactosa que tienen un tamaño medio de partícula en volumen de 70 micrómetros o inferior comprende obtener dicha pluralidad de partículas de lactosa mediante la clasificación de una fuente de lactosa en dos fracciones que comprenden una fracción fina y dicha pluralidad de partículas de lactosa que contiene no más del 10 % p/p de partículas de lactosa que tienen un tamaño medio de partícula en volumen de 70 micrómetros o inferior;
    - 10 moler la pluralidad de partículas de lactosa para proporcionar una pluralidad de partículas de lactosa molidas con un tamaño medio de partícula, (D50), que varía de 50 micrómetros a 100 micrómetros; y
    - 15 clasificar dicha pluralidad de partículas de lactosa molidas en al menos dos fracciones que comprenden una fracción fina y una fracción gruesa, en la que la fracción fina tiene un tamaño medio de partícula, (D50), que varía de 3 micrómetros a 50 micrómetros, y la fracción gruesa tiene un tamaño medio de partícula, (D50), que varía de 40 micrómetros a 250 micrómetros;
    - combinar al menos una parte de la fracción gruesa con al menos una parte de la fracción fina para formar una composición de lactosa; y
    - combinar la composición de lactosa con al menos un medicamento para formar una formulación farmacéutica.
- 20 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la lactosa se selecciona del grupo que consiste en lactosa anhidra, lactosa monohidratada y combinaciones de las mismas.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica en polvo seco adecuada para la inhalación.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho al menos un medicamento se selecciona del
  - 25 grupo que consiste en analgésicos, preparados anginales, antiinfecciosos, antihistamínicos, antiinflamatorios, antitusivos, broncodilatadores, diuréticos, anticolinérgicos, hormonas, xantinas, proteínas y péptidos terapéuticos, sales de los mismos, ésteres de los mismos, solvatos de los mismos y combinaciones de los mismos.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el al menos un medicamento comprende al menos un agonista beta.
- 30 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el al menos un agonista beta se selecciona del grupo que consiste en salbutamol, terbutalina, salmeterol, bitolterol, formoterol, ésteres de los mismos, solvatos de los mismos, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el al menos un agonista beta comprende xinafoato de salmeterol.
- 35 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el al menos un agonista beta comprende sulfato de salbutamol.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el al menos un medicamento comprende al menos un esteroide antiinflamatorio.
- 40 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el al menos un esteroide antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en mometasona, beclometasona, budesonida, fluticasona, dexametasona, flunisolida, triamcinolona, ésteres de los mismos, solvatos de los mismos, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el al menos un esteroide antiinflamatorio comprende propionato de fluticasona.
- 45 12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el al menos un medicamento comprende al menos un agonista beta y al menos un esteroide antiinflamatorio.
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el al menos un agonista beta comprende xinafoato de salmeterol y el al menos un esteroide antiinflamatorio comprende propionato de fluticasona.
- 50 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el al menos un medicamento se selecciona del grupo que consiste en beclometasona, fluticasona, flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona, triamcinolona, noscapina, albuterol, salmeterol, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, terbutalina, tiotropio, ipatropio, fenilefrina, fenilpropranolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, isoetarina, tulobuterol, (-)-4-amino-3,5-dicloro- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]metil]bencenometanol, ésteres de los mismos, solvatos de los mismos, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el al menos un medicamento se selecciona del grupo que consiste en sulfato de albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona y combinaciones de los mismos.

5 16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha formulación farmacéutica comprende además al menos un excipiente adicional.

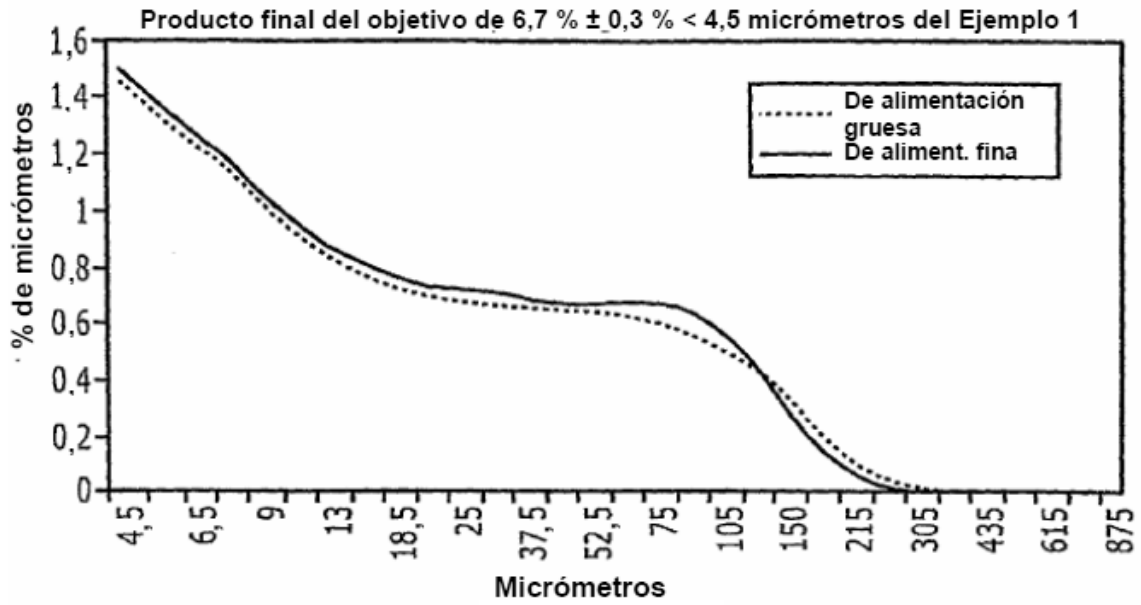


Figura 1

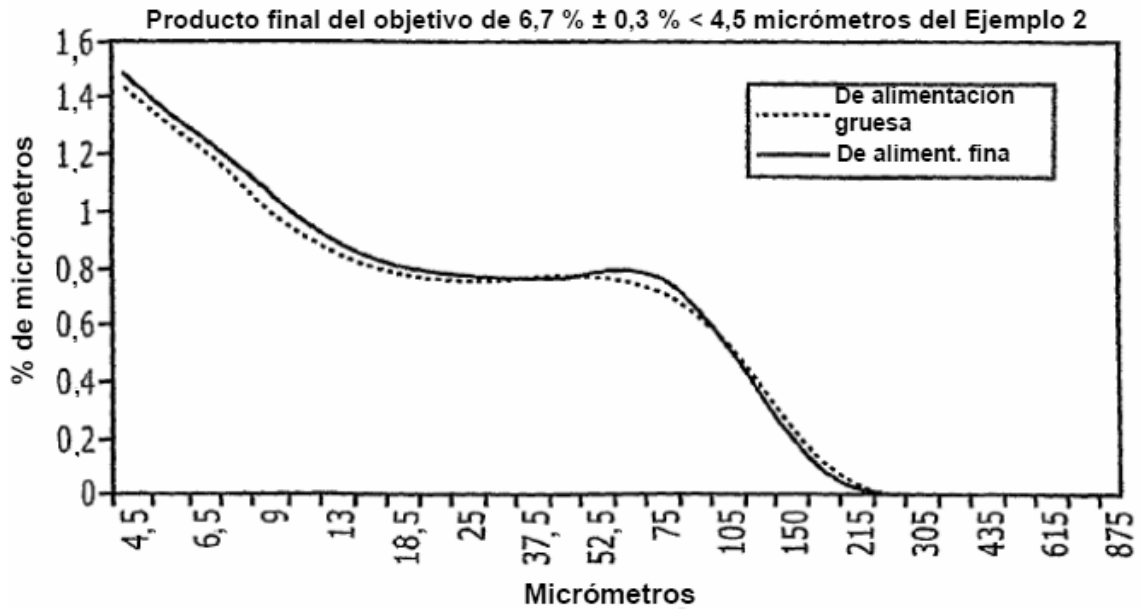


Figura 2

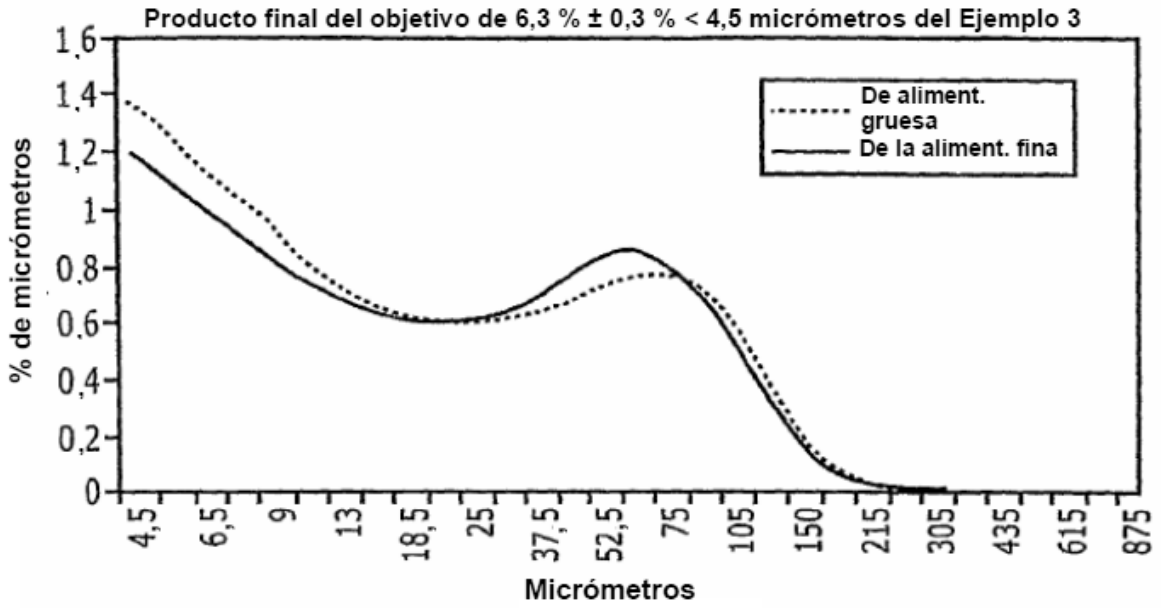


Figura 3

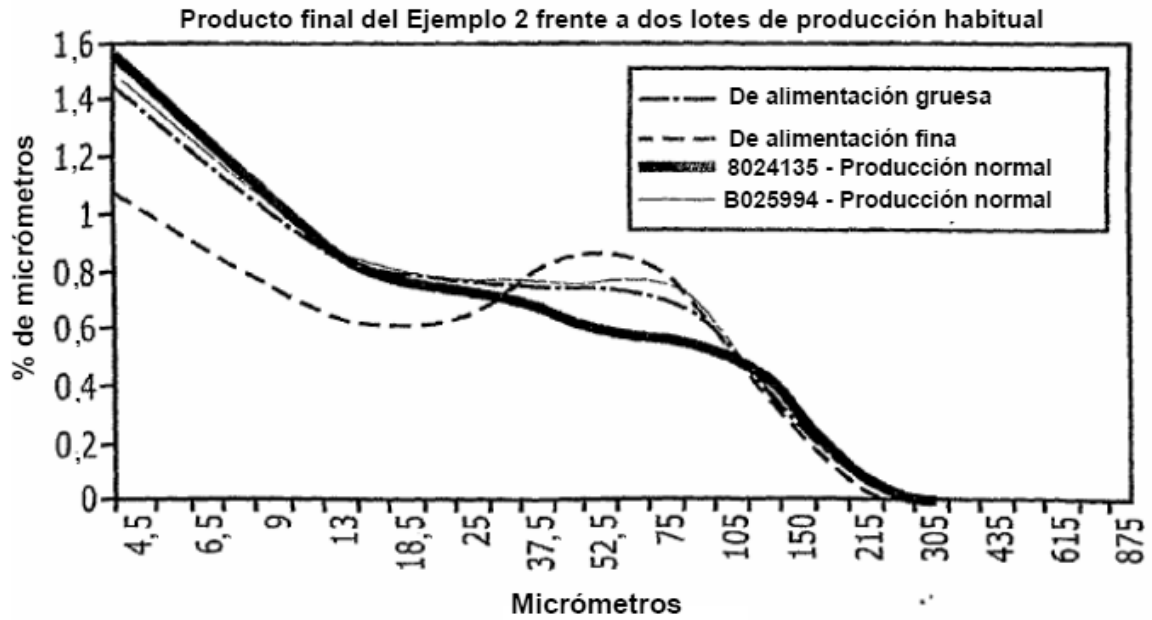


Figura 4

Perfil completo de alimentaciones iniciales usadas en los Ejemplos 1, 2 y 3  
(mediante Malvern)

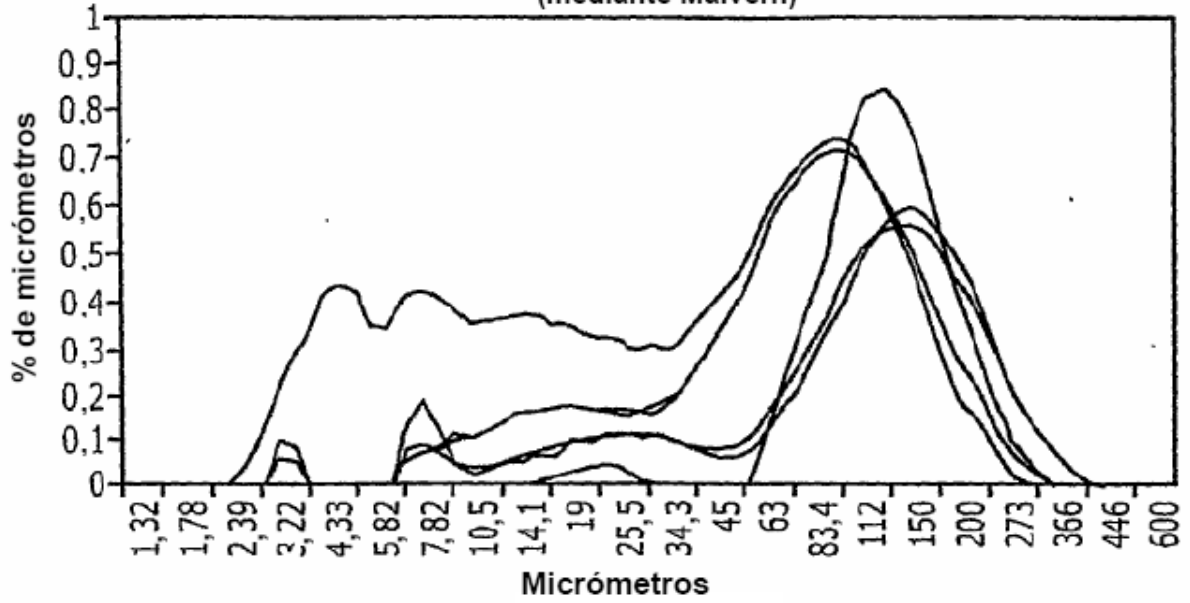


Figura 5

Perfil completo de alimentaciones clasificadas usadas en los Ejemplos 1, 2 y 3  
(mediante Malvern)

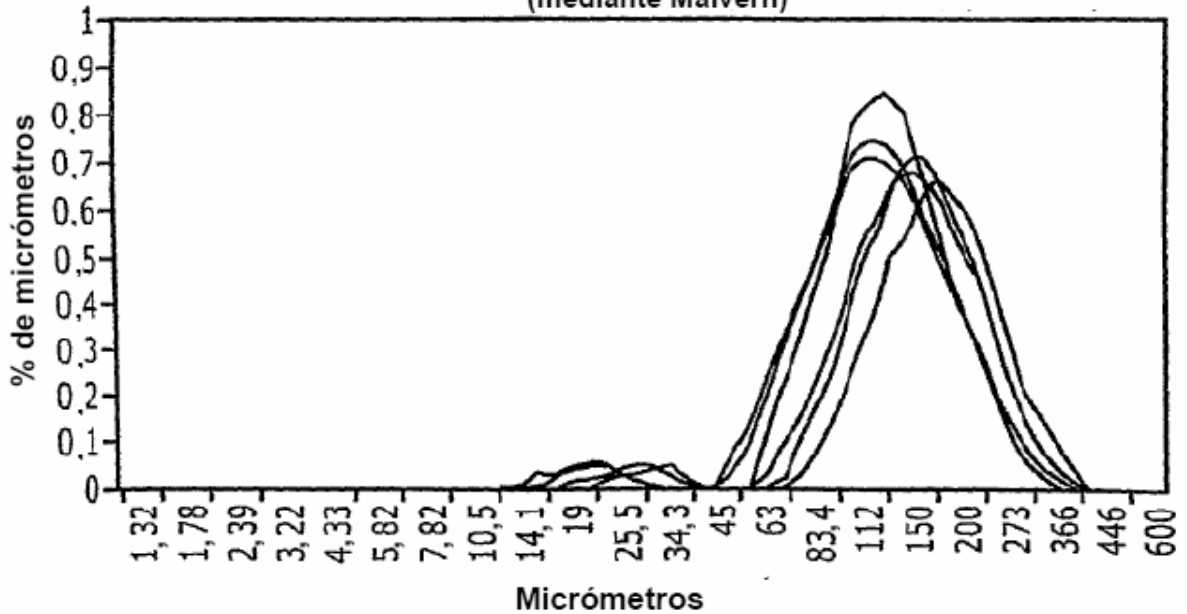


Figura 6

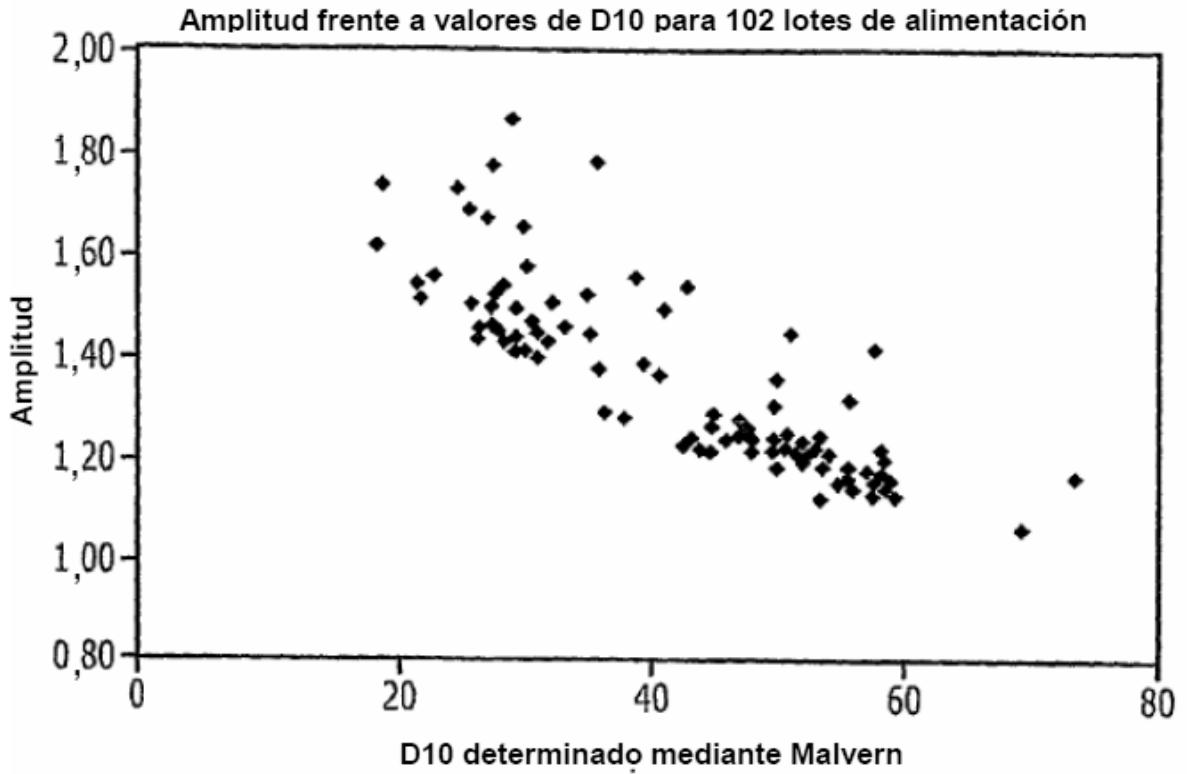


Figura 7

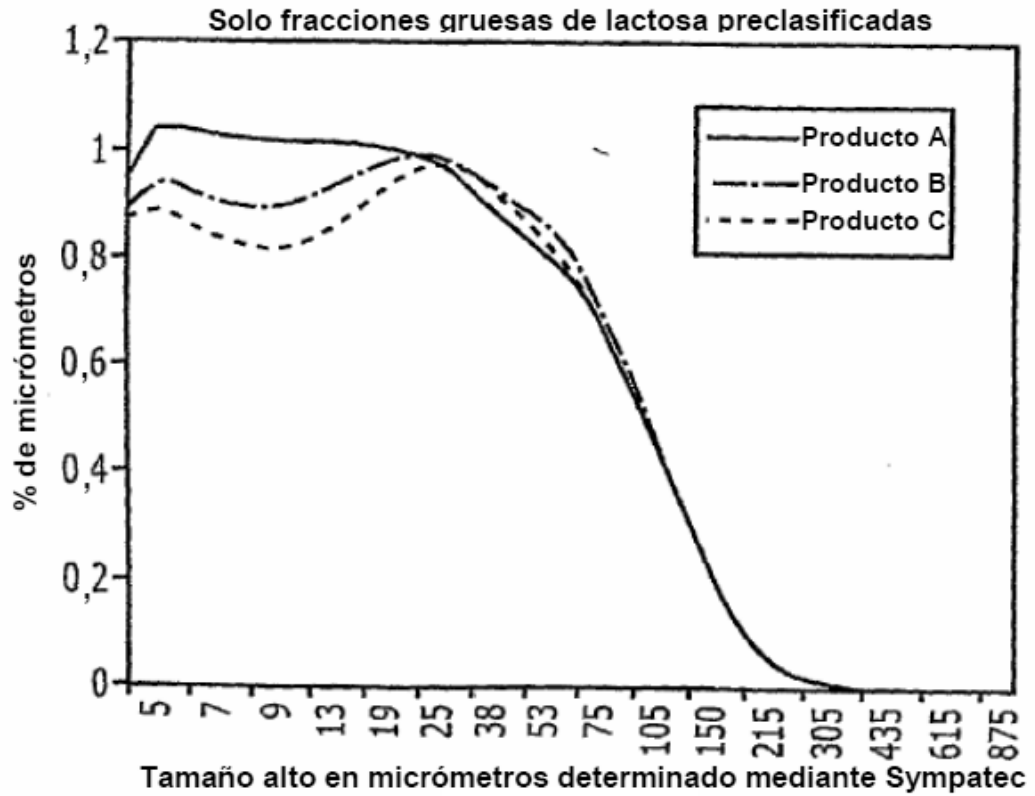


Figura 8