República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0606364-0 A2**

* B R P I 0 6 0 6 3 6 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 06/02/2006
(43) Data da Publicação: 23/03/2010
(RPI 2046)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/7016 (2010.01)
A61K 31/715 (2010.01)
C07H 3/00 (2010.01)
C13K 5/00 (2010.01)

(54) Título: **PROCESSO PARA FORMAR LACTOSE ADEQUADA PARA USO EM UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 10/02/2005 US 60/651,755

(73) Titular(es): FRIESLAND BRANDS B.V., GLAXO GROUP LIMITED

(72) Inventor(es): RUDOLF JOHANUS DAMHUIS, STEPHEN NEWMAN

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006004032 de 06/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/086270de 17/08/2006

(57) Resumo: PROCESSO PARA FORMAR LACTOSE ADEQUADA PARA USO EM UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA. Um processo para formar lactose adequada para uso em uma formulação farmacêutica, compreendendo fornecer uma pluralidade de partículas de lactose contendo não mais do que 10% p/p de partículas de lactose, tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos; moer a pluralidade de partículas de lactose para produzir uma pluralidade de partículas de lactose moídas, com um tamanho médio de partícula, (D5 0), variando de cerca de 50 mícrons a cerca de 100 mícrons; e classificar a pluralidade de partículas de lactose moidas em pelo menos duas frações, compreendendo uma fração fina e uma fração grosseira, em que a fração fina tem um tamanho médio de partícula, (D5 0), variando de cerca de 3 mícrons a cerca de 50 mícrons e a fração grosseira tem um tamanho médio de partícula, (D50), variando de cerca de 40 mícrons a cerca de 250 mícrons.

"PROCESSO PARA FORMAR LACTOSE ADEQUADA PARA USO EM UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA"

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção geralmente refere-se a processos para produzir lactose e formulações farmacêuticas formadas por ela.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

No campo de terapia de inalação, é geralmente desejável empregarem-se moléculas terapêuticas tendo um tamanho de partícula (isto é, diâmetro) na faixa de 1 a 10 μm. As moléculas ou excipientes veículo, tais como lactose, para preparações terapêuticas inaladas, também incluem partículas de diâmetros significativamente maiores (por exemplo, 100 a 150 μm), que tipicamente não penetram dentro do trato respiratório superior no mesmo grau que o ingrediente ativo. Em geral, é preferível utilizar-se um tamanho de partícula menor para a lactose ou uma mistura de lactose tendo uma relação definida de lactose grosseira e fina.

O tamanho e a distribuição das partículas de lactose também influenciará, em muitos exemplos, as propriedades farmacêuticas e biológicas, tais como, por exemplo, a biodisponibilidade. Por exemplo, é bem sabido que a lactose grosseira em forma cristalina tem uma razoável velocidade de fluxo e boa estabilidade física, enquanto que o pó de lactose fino, tal como aquele produzido por trituração ou moagem fina convencional geralmente não tem boas propriedades de fluxo. A lactose preparada por secagem por pulverização não tem as desejadas propriedades de fluxo ou contém demasiados cristais de lactose com grande dimensão.

É bem sabido que uma desvantagem particular, associada com os meios convencionais de produzir lactose de grau farmacêutico, refere-se às indesejáveis variações de tamanho, morfologia e distribuição de partícula. Tais métodos de produção são particularmente problemáticos pelo fato de que eles com freqüência resultam em excessivas e indesejáveis variações da massa

de partículas finas ("FPMassa") das formulações farmacêuticas empregando tal lactose. A FPMassa é o peso do medicamento dentro de uma dada dose que alcança o desejado tamanho das vias aéreas para ser eficaz. Por exemplo, um desejado tamanho pode ser definido como aproximadamente 1 micro ou 10 mícrons, conforme medido por técnicas de dispersão de leiser.

A morfologia da lactose acredita-se ser outro importante parâmetro para controlar e acredita-se que o grau de aspereza da superfície pode influenciar a interação entre a partícula de lactose e o excipiente e, como tal, é agora com freqüência medido como parte dos critérios de seleção da lactose. Vide, por exemplo, Pharmaceutical Technology Europe, abril de 2004, pág. 23.

É possível que duas partículas de lactose possam ser medidas como tendo o mesmo tamanho de partícula, porém se uma for lisa, por exemplo, lactose cristalina não polida, e a outra for um cristal polido de superfície mais áspera, estas poderiam associar-se em um diferente grau com o ativo e, assim, impactar o desempenho da FPMassa inicial ou o desempenho da estabilidade do produto através da vida.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção tenta tratar os problemas acima associados com processos convencionais de produzir lactose e fornece um processo de produzir lactose, possuindo níveis reduzidos de variação para tanto distribuição de tamanho de partícula como morfologia de partícula.

Em um aspecto, a invenção fornece um processo para formar lactose adequada para uso em uma formulação farmacêutica e tendo uma predeterminada distribuição de tamanho de partícula. O processo compreende fornecer uma pluralidade de partículas de lactose, contendo não mais do que 10% p/p de partículas de lactose, tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos; polir a pluralidade de partículas de lactose para produzir uma pluralidade de partículas de lactose

polidas com um tamanho médio de partícula, (D50), variando de cerca de 50 mícrons a cerca de 100 mícrons; e em seguida classificar a pluralidade de partículas de lactose polidas em pelo menos duas frações compreendendo uma fração fina e uma fração grosseira, em que a fração fina tem um tamanho médio de partícula, (D50), variando de cerca de 3 mícrons a cerca de 50 mícrons, e a fração grosseira tem um tamanho médio de partícula, (D50), variando de cerca de 40 mícrons a cerca de 250 mícrons. Em uma forma de realização, quantidades apropriadas de frações grosseiras e finas podem ser combinadas com pelo menos um medicamento, para formar uma formulação farmacêutica.

Estes e outros aspectos são abrangidos pela presente invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Fig. 1 ilustra um perfil de tamanho de partícula para lactose formada de acordo com o Exemplo 1.

A Fig. 2 ilustra um perfil de tamanho de partícula para lactose formada de acordo com o Exemplo 2.

A Fig. 3 ilustra um perfil de tamanho de partícula para lactose formada de acordo com o Exemplo 3.

A Fig. 4 ilustra uma comparação de um perfil de tamanho de partícula para lactose formada de acordo com o Exemplo 2, com duas bateladas de produção convencionais.

A Fig. 5 ilustra a distribuição de tamanho de partícula da lactose de alimentação cristalina A inicial, usada nos Exemplos 1, 2 e 3. Esta mostra as quantidades variáveis de lactose na região menor do que 60 mícrons.

A Fig. 6 ilustra a distribuição de tamanho de partícula da lactose de alimentação cristalina A, após ter sido classificada como removendo a maior parte das menores partículas de lactose cristalina.

A Fig. 7 ilustra a correlação entre D10 e o vão das Bateladas

de Lactose de Alimentação.

A Fig. 8 ilustra a distribuição de tamanho de partícula para a fração grosseira de lactose pré-classificada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção será agora descrita com respeito às formas de realização expostas aqui. Deve ser apreciado que estas formas de realização são dadas para ilustrar a invenção e que a invenção não é limitada a estas formas de realização.

Todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citados, quer acima ou abaixo, são por este meio incorporados aqui por referência em sua totalidade, no mesmo grau como se cada publicação, patente ou pedido de patente fosse especifica e individualmente indicado como sendo incorporado por referência.

Deve ser citado que, como usado na especificação e reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" podem incluir referências plurais, a menos que o conteúdo claramente dite de outro modo.

Como aqui usado, o termo "D50" é definido como o tamanho em mícrons acima ou abaixo do qual 50 por cento das partículas residem em uma base volumétrica.

O processo para formar lactose, de acordo com a presente invenção, pode abranger várias formas de realização. Por exemplo, em uma forma de realização, a etapa de moer a pluralidade das partículas de lactose, para produzir uma pluralidade de partículas de lactose, pode abranger a obtenção daquelas partículas com um tamanho médio de partícula (D50) variando de cerca de 50, 55, 60, 65, 70 ou 75 mícrons a cerca de 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 mícrons. Em uma forma de realização, por exemplo, a etapa de classificar a pluralidade de partículas de lactose moídas em pelo menos duas frações pode resultar em uma fina fração, tendo um tamanho médio de

partícula (D50) variando de cerca de 3, 10, 15, 20, 25, 30 ou 35 mícrons a cerca de 30, 35, 40, 45 ou 50 mícrons, bem como uma fração grosseira tendo um tamanho médio de partícula (D50) variando de cerca de 40, 75, 100, 125 ou 150 mícrons a cerca de 100, 125, 150, 175, 200, 225 ou 250 mícrons, conforme medido por dimensionamento de partícula Malvern.

De acordo com a presente invenção, o termo "lactose" como aqui usado é para ser largamente interpretado. Como um exemplo, lactose é destinada a abranger formas físicas, cristalinas, amorfas e polimórficas de lactose, incluindo mas não limitado aos estereoisômeros de monoidrato de α-lactose e lactose β-anidra, bem como lactose α-anidra. Podem ser usadas combinações das acima.

A lactose (isto é, açúcar do leite) é preferivelmente obtida do soro do queijo e pode ser manufaturada de diferentes formas, dependendo do processo empregado. Como aqui usado o termo "partícula" é para ser largamente interpretado como englobando aquelas de vários formatos, tamanhos e/ou texturas, que podem incluir aquelas que podem ter variáveis graus de irregularidades, desuniformidades etc. ou que podem possuir propriedades regulares e/ou uniformes.

A pluralidade de partículas de lactose usadas no processo da presente invenção pode ser adquirida de várias maneiras. Em uma forma de realização, a pluralidade de partículas de lactose está presente na forma de lactose cristalina ou não polida. Em uma forma de realização, a etapa inicial de prover partículas de lactose contendo não mais do que 10% p/p de partículas de lactose tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos, compreende obter a pluralidade de partículas de lactose por um processo de cristalização. Um exemplo de um processo de cristalização adequado que pode ser empregado é dado no Pedido U.S. copendente intitulado "Process for Crystallizing Lactose Particles for use in Pharmaceutical Formulations", No. de Série 60/651.754, depositado

concomitantemente com este. Deve ser entendido que outros processos podem também ser empregados.

Em outra forma de realização, a etapa inicial de prover uma pluralidade de partículas de lactose contendo não mais do que 10% p/p de partículas de lactose, tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos, compreende obter a pluralidade de partículas de lactose peneirando-se uma fonte de lactose para produzir a pluralidade de partículas de lactose. Exemplos típicos de aparelho de peneirar comercialmente disponíveis encontram-se em Russell Finex of Charlotte, North Carolina e Apine Sieves of Augsburg, Alemanha.

Em outra forma de realização, a pluralidade de partículas de lactose, não contendo mais do que 10% p/p de partículas de lactose tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos, pode ser obtida classificando-se uma fonte de lactose em duas frações compreendendo a pluralidade de partículas de lactose não contendo mais do que 10 % p/p de partículas de lactose tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos e uma fina fração remanescente. Um exemplo de um classificador comercialmente preferido, tornado comercialmente disponível por Hosakawa of Cheshire, Reino Unido. A remanescente fina fração de lactose é lactose que não é polida, ou cristalina. Opcionalmente, antes da classificação, as partículas podem ser submetidas a peneiramento.

A Fig. 5 ilustra o inteiro perfil de tamanho de partícula das bateladas de alimentação iniciais, antes de os menores cristais terem sido removidos por classificação. A Fig. 6 ilustra o inteiro perfil de tamanho de partícula, após os menores cristais terem sido removidos via um processo de classificação. Isto resulta em um material de alimentação muito mais uniforme sendo apresentado ao moinho.

O Vão é com freqüência um parâmetro usado para descrever a

estreiteza / largueza de uma distribuição de partículas. O Vão é dado pela seguinte formulação:

$$(D90 - D10)/D50 = \text{Vão}$$

O termo "D90" é definido como o tamanho em mícrons abaixo do qual 90 por cento das partículas situam-se em uma base volumétrica.

O termo "D10" é definido como o tamanho em mícrons, abaixo do qual 10 por cento das partículas situam-se em uma base volumétrica.

Embora não desejando ficarmos presos a teoria, para partículas com D50's similares quanto menor o Vão mais estreita é a distribuição de partículas. Em geral, bateladas de lactose de alimentação, com pequenos valores de Vão, seriam melhores materiais de consumo para o moinho, visto que isto indicaria um mais estreita distribuição de tamanho de partícula. Pode ser visto pela Fig. 7 que quanto mais elevados os valores D10 forem para as bateladas de lactose de Alimentação cristalina A típicas, menor os valores de Vão. As seguintes Tabela 1 – 2 ilustram que mais estreitas distribuições de tamanho de partícula são obtidas após a classificação da lactose de Alimentação cristalina A e, em conseqüência, produzem um consumo preferido dentro do moinho.

Tabela 1

Dados Malvern antes da classificação				
	D10	**D50**	**D90**	**Vão**
Exemplo 1 alimentação fina	57	123	208	1,23
Exemplo 1 alimentação grosseira	86	176	284	1,13
Exemplo 2 alimentação fina	53	114	208	1,36
Exemplo 2 alimentação grosseira	84	162	270	1,15
Exemplo 3 alimentação fina	53	114	207	1,35
Exemplo 3 alimentação grosseira	81	161	274	1,20

Tabela 2

Dados Malvern antes da classificação				
	D10	**D50**	**D90**	**Vão**
Exemplo 1 alimentação fina	57	123	208	1,23
Exemplo 1 alimentação grosseira	86	176	284	1,13
Exemplo 2 alimentação fina	53	114	208	1,36
Exemplo 2 alimentação grosseira	84	162	270	1,15
Exemplo 3 alimentação fina	53	114	207	1,35
Exemplo 3 alimentação grosseira	81	161	274	1,20

A etapa de moagem da pluralidade de partículas de lactose, para produzir uma pluralidade de partículas de lactose moídas, pode ser realizada empregando-se técnicas conhecidas. Como exemplo, em uma forma de realização, a moagem pode ser realizada usando-se um moinho de impacto (por exemplo, um moinho classificador pneumático, (ACM)), por meio do qual a redução do tamanho da lactose de grau farmacêutico é uma combinação de moagem e classificação. Em uma forma de realização, a moagem é conduzida usando-se um moinho classificador pneumático padrão, equipado com rotor de moinho e pinos de moagem, roda classificadora e esteira de moagem. Um exemplo de um moinho comercialmente disponível é o MikroPul ACM tornado comercialmente disponível por Hosakawa.

O processo aqui descrito é adequado para fornecer lactose para uso em uma larga faixa de aplicações de inalação, abrangendo aquelas que requerem lactose muito fina àquelas requerendo lactose muito mais grosseira. De modo que, em uma forma de realização, a fração grosseira sozinha pode ser adequada para aplicações farmacêuticas e no outro extremo a fração fina sozinha pode ser adequada para aplicações farmacêuticas. O desempenho requerido da FPMassa pelos dispositivos de inalação, incluindo, em uma forma de realização e sem limitação Advair, pode ser atingido pela combinação de apropriadas quantidades das frações grosseiras e finas. Isto pode cobrir a completa faixa de 100 por cento de fração grosseira + 0 por cento de fração fina a 100 por cento de fração fina + 0 por cento de fração grosseira. As exatas proporções que são necessárias dependerão do perfil de tamanho de partícula de cada uma das próprias frações grosseira e fina.

Como um exemplo, a etapa de combinar acima pode ser conseguida por mistura, embora outros procedimentos possam ser empregados. Um misturador típico usado seria do tipo de parafuso orbital, tal como o Vrieco-Nauta Conical Blender, tornado comercialmente disponível por Hosakawa.

Em outro aspecto, a invenção pode abranger formulações farmacêuticas formadas de acordo com vários processos aqui expostos.

Os medicamentos, para fins da invenção, incluem uma variedade de ingredientes farmaceuticamente ativos, tais como, por exemplo, aqueles que são utilizáveis em terapia de inalação. Em geral, o termo "medicamento" é para ser largamente interpretado e inclui, sem limitação, ativos, medicamentos e agentes bioativos, bem como biofarmacêuticos. Várias formas de realização podem incluir medicamento presente em forma micronizada. Medicamentos apropriados podem, assim, ser selecionados de, por exemplo, analgésicos (por exemplo, codeína, diidromorfina, ergotamina, fentanila ou morfina); preparações anginais (por exemplo, diltiazem); antialérgicos, por exemplo, cromoglicato, cetotifeno ou nedocromila); antiinfecciosos (por exemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas e pentamidina); antiistaminas (por exemplo, metapirileno); antiinflamatórios (por exemplo, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, flunisolida, budesonida, rofleponida, furoato de mometasona, ciclesonida, triancinolona acetonida, éster S-(2-oxo-tetraídro-furan-3-ila) do ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidróxi-16α-metil-3-oxo-17α-propioniloxi -androsta-1,4-dieno-17β-carbotióico, (6α,11β,16α,17β)-6,9-difluoro-17{[(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidróxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-il 2-furoato e (6α,11β,16α,17α)-6,9-difluoro-17{[(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidróxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-il 4-metil-1,3-tiazol5-carboxilato); antitussígenos, por exemplo, noscapina); broncodilatadores, por exemplo, albuterol (por exemplo, como sulfato), salmeterol (por exemplo, como xinafoato), efedrina, adrenalina, fenoterol (por exemplo, como bromidreto), formoterol (por exemplo, como fumarato), isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol (por exemplo, como acetato), reproterol (por exemplo, como cloridreto), rimiterol, terbutalina (por exemplo, como sulfato), isoetarina,

tulobuterol, 4-hidróxi-7-[2[[2-[[3-(2-heniletóxi)propil]sulfonil]etil]-amino]etil-2(3H)-benzotiazolona), 3-(4-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino) hexil]óxi}butil) benzenossulfonamida, 3-(hidroximetil) fenil]etil} amino)hexil]óxi}butil) benzenossulfonamida, 3-(3-{[7-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil]óxi}propil) benzenossulfonamida, 4{(1R)-2-[(2,6-diclorobenzil)óxi] etóxi}hexil) amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol, 2-hidróxi-5-((1R)-1-hidroxi -2-{[2-(4-{[(2R)-2-hidróxi-2-feniletil]amino}fenil)etil]amino}etil) fenilformamida, 8-hidróxi-5-{(1R)-1-hidróxi-2-[(2-{4-[(6-metóxi-1,1'-bifenil-3-il)amino]fenil}etil)amino]etil}quinolin-2(1H)-ona, 5-[(R)-2-(1-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-feilamino]-fenil}-etilamino)-2-hidróxi-eti]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona; diuréticos (por exemplo, amilorida; anticolinérgicos, por exemplo, ipatrópio (por exemplo, como brometo), tiotrópio, atropina ou oxitrópio); hormônios (por exemplo, cortisona, hidrocortisona ou prednisolona); xantinas (por exemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina ou teofilina); proteínas e peptídeos terapêuticos (por exemplo, insulina). Será óbvio para uma pessoa hábil na técnica que, onde apropriado, os medicamentos podem ser usados na forma de sais (por exemplo, como sais de metal alcalino ou amina ou como sais de adição de ácido) ou como ésteres (por exemplo, ésteres de alquila inferior) ou como solvatos (por exemplo, hidratos), para otimizar a atividade e/ou estabilidade do medicamento. Será mais óbvio para uma pessoa hábil na técnica que, onde apropriado, os medicamentos podem ser usados na forma de um isômero puro, por exemplo, R-salbutamol ou RR-formoterol.

Medicamentos particulares para administração empregando-se formulações farmacêuticas de acordo com a presente invenção incluem anti-alérgicos, broncodilatadores, beta agonistas (por exemplo, beta agonistas de longa ação) e esteróides antiinflamação, de uso no tratamento de condições

respiratórias, como definido aqui, por terapia de inalação, por exemplo, cromoglicato (por exemplo,, como o sal de sódio), salbutamol (por exemplo, como a base livre ou o sal de sulfato), salmeterol (por exemplo, como o sal xinafoato), bitolterol, formoterol (por exemplo, como o sal fumarato), terbutalina (por exemplo, como o sal sulfato, reproterol (por exemplo, como o sal cloridreto), um éster de beclometasona (por exemplo, diropionato), um éster de fluticasona (por exemplo, o propionato), um éster de mometasona (por exemplo, o furoato), budenosida, dexametasona, flunisolida, triancinolona, tripredana, (22R)-6α,9α-difluoro-11β,21-diidróxi-16α,17α-propilmetilenodióxi-4-pregnen-3,20-diona. Medicamentos úteis em tratamento da disfunção erétil (por exemplo, inibidores de PDE-V, tais como cloridreto de vardenafil, juntamente com alprostadil e citrato de sildenafil) podem também ser empregados. Deve ser entendido que os medicamentos que podem ser usados em conjunto com o inalador não são limitados àqueles descritos aqui.

Salmeterol, especialmente xinafoato de salmeterol, salbutamol, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona e seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis podem ser empregados.

Será observado por aqueles hábeis na técnica que as formulações de acordo com a presente invenção pode, se desejado, conter uma combinação de dois ou mais medicamentos. As formulações contendo dois ingredientes ativos são conhecidas para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios respiratórios, tais como asma e COPD e podem incluir, por exemplo, formoterol (por exemplo, como o fumarato) e budesonida, salmeterol (por exemplo, como o sal de xinafoato) e fluticasona (por exemplo, como o éster de propionato), salbutamol (por exemplo, como base livre ou sal de sulfato) e beclometasona (como o éster de dipropionato).

Em uma forma de realização, uma combinação particular que pode ser empregada é uma combinação de um agonista beta (por exemplo, um

agonista beta de longa ação) e um esteróide antiinflamatório. Uma forma de realização abrange uma combinação de propionato de fluticasona e salmeterol ou um seu sal (particularmente o sal de xinafoato). A relação de salmeterol para propionato de fluticasona nas formulações de acordo com a presente invenção está preferivelmente dentro da faixa de 4:1 a 1:20. Os dois medicamentos podem ser administrados de várias maneiras, simultânea, seqüencial ou separadamente, nas mesmas ou diferentes relações. Em várias formas de realização, cada dose medida ou acionamento do inalador tipicamente conterá de 25 μg a 100 μg de salmeterol e de 25 μg a 500 μg de propionato de fluticasona. A formulação farmacêutica pode ser administrada como uma formulação de acordo com várias ocorrências por dia. Em uma forma de realização, a formulação farmacêutica é administrada duas vezes diariamente.

Formas de realização de combinações de medicamento específicas, que podem ser usadas em várias formulações farmacêuticas, são como seguem:

1) propionato de fluticasona 100 μg/ xinafoato de salmeterol 72,5 μg (equivalente a base de salmeterol 50 μg)

2) propionato de fluticasona 250 μg/ xinafoato de salmeterol 72,5 μg (equivalente a base de salmeterol 50 μg)

3) propionato de fluticasona 500 μg/ xinafoato de salmeterol 72,5 μg (equivalente a base de salmeterol 50 μg)

Em várias formas de realização, as formulações farmacêuticas podem estar presentes na forma de várias formulações inaláveis. Em uma forma de realização, a formulação farmacêutica está presente na forma de uma formulação em pó seca, tal formulação podendo ser preparada de acordo com técnicas conhecidas. A invenção também abrange dispositivos de inalação incluindo formulações inaláveis. As formulações em pó secas para suprimento tópico ao pulmão por inalação pode, por exemplo, estar presente

em cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou bolhas de, por exemplo, folha de alumínio laminada, para uso em um inalador ou insuflador. As formulações de mistura em pó geralmente contêm uma mistura de pó para inalação do composto da invenção e uma base em pó adequada, que inclui lactose e, opcionalmente, pelo menos um excipiente adicional (por exemplo, veículo, diluente etc.). Em várias formas de realização, cada cápsula ou cartucho pode geralmente conter entre 20 μg e 10 mg do pelo menos um medicamento. Em uma forma de realização, a formulação pode ser formada em partículas compreendendo pelo menos um medicamento e material(ais) excipiente(s), tal como por co-precipitação ou revestimento. Quando empregada como um pó seco, a embalagem da formulação pode ser adequada para suprimento de dose unitária ou multi-doses. No caso de suprimento de multi-doses, a formulação pode ser pré-dosada (por exemplo, como em Diskus(R), vide GB 2242134/Patentes U.S. Nos. 6.032.666, 5.860.419, 5.873.360, 5.590.645, 6.378.519 e 6.536.427 ou Diskhaler, vide GB 2178965, 2129691 e 2169265, Patentes U.S. Nos. 4.778.054, 4.811,731, 5.035.237) ou dosada em uso (por exemplo, como em Turbuhaler, vide EP 69715 ou nos dispositivos descritos na Patente U.S. No. 6.321.747). Um exemplo de um dispositivo de dose unitária é Rotahaler (vide GB 2064336). Em uma forma de realização, o dispositivo de inalação Diskus(R) compreende uma tira alongada, formada de uma folha de base, tendo uma pluralidade de rebaixos afastados ao longo de seu comprimento e uma folha tampa hermética mas descascavelmente selada neles, para definir uma pluralidade de recipientes, cada recipiente tendo nele uma formulação inalável, contendo o pelo menos um medicamento, a lactose, opcionalmente com outros excipientes. Preferivelmente, a tira é suficientemente flexível para ser enrolada em um rolo. A folha de tampa e a folha de base preferivelmente terão partes de extremidade inicial que não são seladas entre si e pelo menos uma das partes de extremidade inicial é construída para ser ligada a um dispositivo de

enrolar. Também, preferivelmente, a selagem hermética entre as folhas de base e de tampa estende-se sobre sua inteira largura. A folha de tampa pode preferivelmente ser descascada da folha de base em uma direção longitudinal de uma primeira extremidade da folha de base.

Em uma forma de realização, as formulações podem ser empregadas em ou como suspensões ou como aerossóis supridos pelos pacotes pressurizados, com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, bióxido de carbono ou outro gás adequado. Tais formulações podem ser supridas via um inalador pressurizado, por exemplo, um Inalador de Dose Medida (MDI). MDIs exemplificativos tipicamente incluem latas adequadas para suprir as formulações farmacêuticas. As latas geralmente compreendem um recipiente capaz de suportar a pressão de vapor do propelente usado, tal como um frasco de plástico ou de vidro revestido com plástico ou, preferivelmente, uma lata de metal, por exemplo, uma lata de alumínio, que pode opcionalmente ser anodizada, revestida com verniz e/ou revestida com plástico, recipiente este sendo fechado com uma válvula dosadora. As latas de alumínio que têm suas superfícies internas revestidas com um polímero de fluorocarboneto são particularmente preferidas. Tais polímeros podem ser feitos de múltiplas das seguintes unidades monoméricas: tetrafluoroetileno (PTFE), etileno propileno fluorado (FEP), perfluoroalcoxialcano (PFA), etileno tetrafluoroetileno (EFTE), vinildienofluoreto (PVDF) e etileno tetrafluoroetileno clorado. Formas de realização de revestimentos usados em todas ou parte das superfícies internas de um MDI são expostas nas Patentes U.S. Nos. 6.143.177; 6.511.653; 6 253.762; 6.532.955; e 6.546.928.

Os MDIs podem também incluir válvulas dosadoras e são projetados para suprir um quantidade medida da formulação por acionamento e incorporam uma gaxeta para evitar vazamento do propelente através da

válvula. A gaxeta pode compreender qualquer material elastomérico adequado, tal como, por exemplo, polietileno de baixa densidade, clorobutila, borrachas de butadieno-acrilonitrila pretas e brancas, borracha butílica e neopreno. Válvulas adequadas são comercialmente disponíveis em fabricantes bem conhecidos na indústria de aerossol, por exemplo, na Valois, França (por exemplo, DF10, DF30, DF60), Bespak plc, UK (por exemplo, BK300, BK356) e 3M-Neotechnic Ltd, UK (por exemplo, Spraymiser^{TM}). As formas de realização das válvulas dosadoras são expostas nas Patentes U.S. Nos. 6.170.717; 6.315.173; e 6.318.603.

Em várias formas de realização, os MDIs podem também ser usados em conjunto com outras estruturas, tais como, sem limitação, embalagens de embrulhar para armazenar e conter os MDIs, incluindo aquelas descritas na Patente U.S. No. 6.390.291, bem como unidades contadoras de dose, tais como mas não limitado àquelas descritas nas Patentes U.S. Nos. 6.360.739 e 6.431.168.

Além do acima, as formulações farmacêuticas podem ser empregadas em cápsulas, sachês, bucais de tabletes, pastilhas, papéis ou outro recipiente. Além disso, as formulações podem ser na forma de tabletes, pílulas, pós, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, cápsulas (tais como, por exemplo, cápsulas de gelatina macia e dura), supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis. Excipientes, veículos, diluentes e similares podem ser opcionalmente empregados.

A formulação farmacêutica formada pelos processos da invenção pode ser usada no tratamento de numerosos distúrbios respiratórios, que abrangem, por exemplo, tratamento de manutenção e/ou profilaxia. Tais condições respiratórias incluem, sem limitação, doenças e condições associadas com obstrução das vias aéreas reversível, tais como asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas (COPD) (por exemplo, bronquite crônica e ofegante, enfisema), infecção do trato respiratório e doença do trato

respiratório superior (por exemplo, rinite, tal como alérgica, e rinite sazonal). Tal tratamento é realizado suprindo-se medicamento a um mamífero. Desta maneira e em vista do acima, em outro aspecto, a invenção fornece um método para o tratamento de um distúrbio respiratório, compreendendo a etapa de administrar uma quantidade farmaceuticamente eficaz de uma formulação farmacêutica a um mamífero, tal como, por exemplo, um humano. Para fins da invenção, a expressão "quantidade farmaceuticamente eficaz" é para ser largamente interpretada e abrange o tratamento do distúrbio. Em uma forma de realização, a administração é realizada via um dispositivo de inalação aqui descrito. Em uma forma de realização, a administração é realizada por inalação nasal ou oral.

A invenção oferece vantagens potenciais relativas à técnica anterior. Como um exemplo, a invenção permite controle melhorado da distribuição de tamanho de partícula da lactose formada por este processo, isto é, uma distribuição de tamanho de partícula mais consistente e/ou uma morfologia de superfície mais consistente da lactose é capaz de ser conseguida pelas alimentações de lactose, independentes da distribuição de tamanho de partícula da alimentação de lactose. Em particular, a lactose formada pelo processo da invenção é capaz de exibir uma distribuição de tamanho de partícula mais contínua, isto é, muito pouco ou nenhum vão na distribuição de tamanho de partícula, ao contrário da distribuição exposta em X. M. Zeng et al., International Journal of Pharmaceutics, 176 (1998) 99 – 110.

A presente invenção é altamente vantajosa. Em uma forma de realização, por exemplo, o ponto de corte de classificação pode ser escolhido de modo que a fração grosseira seja adequada para uso em uma formulação farmacêutica sem a fração fina. Em uma forma de realização, pelo menos uma parte da fração fina (variando de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 ou 45 a 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 por cento em peso) pode ser combinada

(por exemplo, misturada) com pelo menos uma parte da fração grosseira (variando de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 ou 45 a 55, 60, 65, 70, 75,80, 85, 90, 95 ou 100 por cento em peso), de modo que a composição de lactose resultante seja adequada pra uso em uma formulação farmacêutica. Em uma forma de realização, a fração fina pode ser usada em uma formulação farmacêutica sem qualquer fração grosseira. Com respeito às formas de realização acima, prefere-se que a lactose seja empregada com suficiente material fino, a fim de ser capaz de atender às exigências das FPMassa, tipicamente 20 por cento a 30 por cento (base em peso) do teor de medicamento conseguido utilizando-se lactose que compreende 2 por cento a 10 por cento (base volumétrica) de partículas menores do que 4,5 mícrons, conforme medido por Sympatec.

Em vista do acima, em uma forma de realização, a invenção pode ainda compreender combinar pelo menos um medicamento com uma composição de lactose, para formar uma formulação farmacêutica. A composição de lactose em tal forma de realização pode compreender de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 ou 45 a 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 por cento em peso da fração grosseira e de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 ou 45 a 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 por cento em peso da fração fina. Além disso, em uma forma de realização, a invenção pode ainda compreender combinar pelo menos uma parte da fração grosseira com pelo menos uma parte da fração fina, para formar uma composição de lactose; e em seguida combinar a composição de lactose com pelo menos um medicamento, para formar uma formulação farmacêutica. Alternativamente, em uma forma de realização, a invenção pode abranger simultaneamente combinar: (i) de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 ou 45 a 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 por cento em peso de fração grosseira, (ii) de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 ou 45 a 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 por cento em peso da fração e (iii) pelo menos um medicamento para formar uma composição farmacêutica.

Como a grande maioria das pequenas partículas foram produzidas por moagem, todas elas tipicamente possuem uma aspereza de superfície similar. Por comparação, se as bateladas de lactose forem introduzidas dentro do moinho que contém partículas menores do que um tamanho médio volumétrico de 70 mícrons, então estas partículas essencialmente passarão através do moinho sem necessidade de serem reduzidas de tamanho pela ação do moinho. Como conseqüência, estas partículas ainda exibirão uma superfície cristalina mais lisa, em comparação com as partículas de lactose moídas que, por sua vez, resultam em interações diferentes com as moléculas ativas.

Assim, reduzindo-se substancialmente ou eliminando-se estas pequenas partículas cristalinas da alimentação ao moinho, não somente pode o tamanho de partícula moída ser controlado, como as partículas também exibirão uma morfologia de superfície muito mais uniforme.

Metodologia Malvern

As medições Malvern, como expostas aqui, são determinadas de acordo com o seguinte:

Equipamento

Malvern Mastersizer, analisador de tamanho de partícula por difração de leiser, equipado com uma lente de comprimento focal de 300 mm.

Célula de medição de fluxo atravessante de ácido inoxidável MS15, 2,2 mm de largura de trajeto (Malvern)

Unidade de apresentação de pequeno volume MSX1 (Malvern).

Tubulação Viton: diâmetro interno de 4,8 mm, espessura de parede de 1,6 mm (Watson-Marlow).

Tubulação Viton ou Neoprene: aproximadamente 15 mm de diâmetro interno, 2 mm de espessura de parede (Watson-Marlow).

Equipamento de pressão positiva ou equipamento de filtragem

a vácuo, com filtros de membrana de abertura máxima de 0,22 μm tipo GV (Sartorius/Millipore).

Balança analítica (Mettler, electronic), capacidade de pesagem mínima de 30 g com uma precisão de 4 decimais.

Espátulas para transferência de amostra.

Solvente: HPLC grau iso-octana

Método de Teste

Esta seção resume o procedimento para a medição de uma batelada de lactose. Para cada batelada, prefere-se que três amostras representativas sejam medidas em duplicata.

Preparação do dispersante líquido

Para a preparação de 2 litros de dispersante líquido, dissolver com ultrassonicação 0,7 g de lelcitina NF em 10 cm^3 de iso-octana, para produzir um concentrado dispersante.

Filtrar suficiente iso-octana empregando-se a unidade de filtragem a vácuo e um disco de filtro de 0,22 μm. Durante esta filtragem, adicionar o concentrado dispersante ao solvente, de modo que ele também seja filtrado e misturado. Armazenar em um recipiente de solvente Winchester pré-limpado (dispersante líquido).

O dispersante líquido filtrado deve ser armazenado em um armário de solvente, quando não em uso.

O dispersante líquido pode ser reciclado refiltrando-o após análise como acima e completando até o volume com iso-octana.

Preparação do Malvern Mastersizer

Estabelecer os seguintes parâmetros de medição no Malvern Mastersizer para a amostra de teste:

Tipo modelo:	Modelo independente
Código de apresentação:	0503
Comprimento focal	300 mm
Comprimento ativo do feixe	2,2 mm
Ganho:	Baixo
Gatilho:	Interno
kill data low:	0
kill data high:	0
correção de formato:	Desligada
Densidade:	1,00
Número de autofuncionamento	0
Faixa de obscurecimento	Entre 0,18 e 0,22
Varreduras para medição:	1000
Varreduras para inspeção:	50

Ajustar a unidade de apresentação de pequeno volume MSX1, assegurando que o comprimento total da tubulação Viton da unidade de apresentação para a célula de fluxo atravessante não exceda 30 cm. Fixar uma extremidade de tubulação de Viton ou Neoprene (tubulação de refugo) adequadamente dimensionada (diâm. interno ap. 15 mm) à drenagem de refugo e colocar a outra extremidade dentro de um recipiente de solvente de refugo não-clorado vermelho, colocado no piso.

Jatear através da unidade de apresentação e célula com o dispersante líquido e drenar.

Recarregar com o dispersante de iso-octana/lectina e alinhar o feixe de leiser, empregando uma velocidade de agitador de 11 o'clock (1500 ± 100 rpm). A intensidade do leiser deve ser na região "boa".

Uma vez o leiser seja alinhado, é preferido que a velocidade do agitador não deva ser alterada.

Medição da Amostra

Adicionar a amostra de pó a uma unidade de apresentação, empregando-se uma espátula para obter-se um valor de obscurecimento dentro da faixa de 0,18 a 0,22.

Permitir 60 segundos para que a dispersão se equilibre e o valor de obscurecimento se estabilize.

Medir a distribuição de tamanho de partícula. Repetir a medição como julgado apropriado.

Metodologia Sympatec

Os seguintes ensinamentos podem ser empregados para chegar-se às medições Sympatec aqui descritas:

Parâmetros Instrumentais

Parâmetro	Típico
Faixa de Medição	R5: 0,5/4,5 --> 875 µm
Condições de disparo	10s, 100 ms, 0,2% ch12
Base de tempo	100 ms
Medição de referência	10 s, Única
Foco Antes da primeira medição	Nenhum
Início	0 s após canal 12 ≥ 0,2%
Válido	Sempre
Parada	5s após canal 12 ≤ 0,2%
Ou Após	30s tempo real
Dispositivo Dispersor	RODOS
Calha VIBRI	Calha padrão
Largura do vão	2 mm
Pressão	Nominal 1,5 Bar (1,3 – 1,7 Bar aceitável)
Depressão	Maximizar (vide LSOP/WARE/ 092/03 seção 5.2.9)
Taxa de alimentação	85%
Peso da amostra	2 kg ± 1 g

O Sympatec Helos é provido com a unidade de dispersão de pó seco RODOS e o alimentador vibratório VIBRI.

Nestas medições, o software é usado em conjunto com o equipamento de medição.

Para o sistema de dispersão RODOS, a pressão primária do injetor deve ser ajustada utilizando-se o dial de controle de pressão. A pressão primária deve ser dentro da faixa de 1,3 – 1,7 bar, embora uma pressão de 1,5 bar deva ser objetivada para cada ajuste. A depressão do injetor deve ser otimizada usando-se o anel de ajuste. A direção em que o anel ajustador é girado (direção do relógio ou contrária ao relógio) não tem efeito adverso sobre a depressão obtida. Em instrumentos com um sistema dispersante RODOS/M, a pressão primária pode ser ajustada utilizando-se um algoritmo

de software. A depressão do injetor deve ser maximizada clicando-se o botão "Auto-adjust depr". O instrumento não deve ser usado se a depressão do injetor for menor do que 55 mbar a 1,3 – 1,7 bar.

Análise da Amostra

Homogeneizar a amostra girando o pote lentamente extremidade-sobre-extremidade pelo menos dez vezes em uma direção e dez vezes na outra direção antes da análise. Isto é somente necessário na primeira vez que uma amostra é retirada de um pote.

Transferir 2 ± 1 g da amostra de lactose para dentro do funil fixado ao VIBRI, utilizando-se uma espátula para fins gerais Kartell "spoon/flat" (colher/plana) (catálogo Fisher no. SMJ-410-091M, volume de aproximadamente 1,8 cm^3).

Uma colherada bem cheia de lactose em pó foi demonstrada estar presente na faixa de 2,0 – 3,0 g.

A invenção será agora descrita com respeito aos seguintes exemplos. Deve ser observado que os exemplos são dados para fins ilustrativos somente e não limitar o escopo da invenção, como definido pelas reivindicações.

Exemplo 1

Processamento da Lactose

Duas bateladas de lactose cristalina grosseira A foram selecionadas. Estas diferiram entre si, visto que elas exibiam diferentes D50's. A batelada 1 tinha um D50 entre 110 – 130 mícrons e a Batelada 2 tinha um D50 entre 160 – 180 mícrons, conforme medido pelas técnicas de dimensionamento de partículas leiser Malvern.

Cada uma destas bateladas foram então separadas em frações fina e grosseira, utilizando-se um classificador pneumático. O ponto de corte foi nominalmente de cerca de 80 mícrons.

Em cada caso, a fração fina foi descartada e as frações

grosseiras foram moídas em um moinho classificador pneumático (ACM), de modo que o D50 do produto moído fosse nominalmente de 60 – 70 mícrons.

As bateladas de lactose moída foram então classificadas em um ponto de corte nominalmente de 25 mícrons, para formar uma fração fina e uma fração grosseira.

Proporções adequadas das frações grosseira e fina de cada batelada moída foram misturadas entre si, de modo que a percentagem de lactose < 4,5 mícrons fosse:

(i) 6,7% ± 0,3%; da batelada 1

(ii) 5,0% ± 0,3%; da batelada 1

(iii) 3,3% ± 0,3%; da batelada 1

(iv) 6,7% ± 0,3%; da batelada 2(v) 5,0% ± 0,3%; da batelada 2

(vi) 3,3% ± 0,3%; da batelada 2

Os ensinamentos acima são exemplificados pelo seguinte protocolo:

A finalidade do seguinte protocolo de desenvolvimento é manufaturar bateladas de lactose tendo a mesma distribuição de tamanho de partícula total de diferentes bateladas de lactose cristalina A.

A alimentação, moagem, classificação e mistura de lactose podem ser realizadas utilizando-se o seguinte:

1) um misturador de escala piloto, capaz de misturar 100 kg de material ("misturador de escala piloto")

2) Um classificador de escala total, por exemplo, um classificador que pode ser empregado como um dispositivo independente, adequado para produção de escala total ("classificador de escala completa")

O seguinte método experimental pode ser empregado:

1. Selecionar 2 bateladas de lactose cristalina A, que sejam diferentes entre si em sua percentagem de lactose, que seja menor do que 80 mícrons.

A Lactose Cristalina A é empregada como lactose de alimentação e é tornada comercialmente disponível por Borculo Domo Ingredients of Borculo, Países Baixos.

Estas são definidas como batelada 1, que tem um D50 entre 120 – 130 mícrons e batelada 2, que tem um D50 de 170 – 180 mícrons. A batelada 1 deve ter a percentagem menor do que 15 mícrons maior do que 3%, enquanto que a batelada 2 deve ter a percentagem de lactose menor do que 15 mícrons como menor do que 1,5%.

2. Empregar o classificador de escala completa, separar cada batelada completa tão limpamente quanto possível em duas frações, uma sendo < 80 mícrons e a outra sendo > 80 mícrons. Os mesmos ajustes devem ser empregados para ambas as bateladas e é desejável que nenhuma mudança seja feita nos ajustes durante a classificação.

3. Moer somente a fração de lactose que for > 80 mícrons de ambas as bateladas 1 e 2. Ajustar o moinho nominalmente da mesma forma que usado para o suprimento comercial, reduzindo, entretanto, a taxa de produção da lactose, de modo que a moagem o classificador embutido possam atuar mais eficientemente. Uma vez ajustado, descartar quaisquer moagens de teste e então moer cada batelada de lactose > 80 mícrons com os mesmos ajustes.

4. Utilizar o classificador de escala completa, separar cada batelada moída tão limpamente quanto possível em duas frações, uma sendo nominalmente < 25 mícrons e a outra sendo nominalmente > 25 mícrons. Os mesmos ajustes devem ser empregados para ambas as bateladas e é desejável que não sejam feitas mudanças nos ajustes durante a classificação.

5. Recombinação por mistura: Empregar alíquotas apropriadas de cada batelada das frações classificadas, recombinar a lactose no misturador de escala piloto para fornecer:

a - 100 kg do produto que tem a percentagem de lactose < 4,5

mícrons a 6,7% ± 0,3% - Da batelada de alimentação 1

b - 100 kg de produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 5,0% ± 0,3% - Da batelada de alimentação 1

c - 100 kg do produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 3,3% ± 0,3% - Da batelada de alimentação 1

Isto pode ser repetido empregando-se lactose da segunda batelada de alimentação. (d) deve ser tão similar a (a) quanto possível.

d - 100 kg do produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 6,7% ± 0,3% - Da batelada de alimentação 2

e - 100 kg do produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 5,0 % ± 0,3% - Da batelada de alimentação 2

f - 100 kg do produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 3,3% ± 0,3% - Da batelada de alimentação 2

6. Administrar lactose do misturador dentro de sacos de polietileno selados amarrados, selados termicamente dentro de um saco de laminado metálico e embalar dentro de uma caixa de papelão. Acondicionar pelo menos 5 caixas de cada batelada.

Exemplo 2

Processamento de Lactose

Duas bateladas de lactose cristalina grosseira foram selecionadas. Estas diferiam entre si, visto que elas exibiam diferentes D50's. A batelada 1 tinha um D50 entre 110 – 130 mícrons e a Batelada 2 tinha um D50 entre 160 – 180 mícrons, conforme medido pelas técnicas de dimensionamento de partícula a leiser Malvern.

Cada uma destas bateladas foram então separadas em frações fina e grosseira, utilizando-se um classificador pneumático. O ponto de corte foi nominalmente de cerca de 80 mícrons.

Em cada caso, a fração fina foi descartada e as frações grosseiras foram moídas em um moinho classificador pneumático (ACM), de

modo que o D50 do produto moído fosse nominalmente de 60 – 70 mícrons.

As bateladas de lactose moída foram então classificadas em um ponto de corte nominalmente de 25 mícrons, para formar uma fração fina e uma fração grosseira.

Proporções adequadas das frações grosseira e fina de cada batelada moída foram misturadas entre si, de modo que a percentagem de lactose < 4,5 mícrons fosse:

(i) 6,7% ± 0,3%; da batelada 1

(ii) 5,0% ± 0,3%; da batelada 1

(iii) 3,3% ± 0,3%; da batelada 1

(i) 6,7% ± 0,3%; da batelada 2

(ii) 5,0% ± 0,3%; da batelada 2

(iii) 3,3% ± 0,3% da batelada 2

A operação unitária deste protocolo pertence ao processo de classificação de alimentação, moagem, classificação, peneiramento e mistura de lactose.

O seguinte equipamento pode ser usado:

misturador de escala piloto

classificador de escala completa

A finalidade deste exemplo é manufaturar bateladas de lactose com a mesma distribuição de tamanho de partícula total de diferentes bateladas. Este trabalho utilizará o Classificador de Escala Completa.

Os ensinamentos acima são exemplificados pelo seguinte protocolo:

1. Selecionar 2 bateladas de lactose cristalina A, batelada 1 que tem um D50 de 120 – 130 mícrons e a lactose percentual menor do que 15 mícrons é maior do que 3% e a batelada 2 com um D50 de 170 – 180 mícrons e a lactose percentual menor do que 15 mícrons é menor do que 1,5%. Por razões deste protocolo, entretanto, a faixa D50 foi alterada, de

modo que a batelada 1 D50 era de 110 – 130 mícrons e a batelada 2 D50 era de 160 – 180 mícrons.

Tratar cada um destes grandes sacos em um modo idêntico, como descrito nos estágios 2 a 5.

2. Empregar o classificador de escala completa, separar a batelada completa tão limpamente quanto possível em duas frações, uma sendo < 80 mícrons e a outra sendo > 80 mícrons. Os mesmos ajustes devem ser empregados como aqueles usados no Exemplo 1 e é desejável que nenhuma mudança seja feita nos ajustes durante a classificação.

3. Moer a fração de lactose obtida de 2. Ajustar o moinho nominalmente da mesma forma que usado para moagem de lactose típica. Uma vez o moinho seja ajustado, descartar quaisquer moagens de teste e então moer as frações grosseiras da batelada com os mesmos ajustes.

4. Peneirar o material moído através de uma peneira de 150 mícrons.

5. Utilizar o classificador de escala total, separar cada batelada moída peneirada tão limpamente quanto possível em duas frações, uma sendo nominalmente < 25 mícrons e a outra sendo nominalmente > 25 mícrons. Estes ajustes devem permanecer constantes durante a classificação da batelada.

6. <u>Recombinação por mistura:</u> Empregando-se apropriadas alíquotas grosseiras e finas das bateladas 1 e 2 no final do estágio 5, recombinar a lactose no misturador de escala piloto para fornecer:

a - 100 kg do produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 6,7% ± 0,3% - (batelada 1, Alimentação Fina)

b - 100 kg de produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 6,7%± 0,3% - (batelada 2, Alimentação grosseira)

Não são fornecidos alvos para o D50 para estas recombinações, 60 – 90 mícrons seriam ideais.

7. Administrar lactose do misturador dentro de sacos de politeno selados amarrados, selados termicamente dentro de um saco de laminado metálico e embalar dentro de uma caixa de papelão. Acondicionar pelo menos 5 caixas de cada batelada.

Exemplo 3

Processamento de Lactose

Duas bateladas de lactose cristalina A grosseira foram selecionadas. Estas diferiram entre si, visto que elas exibiram diferentes D50's. A batelada 1 tinha um D50 entre 110 – 130 mícrons e a Batelada 2 tinha um D50 entre 160 – 180 mícrons, conforme medido por técnicas de dimensionamento de partículas a leiser Malvern.

Cada uma destas bateladas foram então separadas em frações fina e grosseira, utilizando-se um classificador pneumático. O ponto de corte foi nominalmente de cerca de 80 mícrons.

Em cada caso, a fração fina foi descartada e as frações grosseiras foram moídas em um moinho classificador pneumático (ACM), de modo que o D50 do produto moído fosse nominalmente de 60 – 70 mícrons.

As bateladas de lactose moída foram então classificadas em um ponto de corte nominalmente de 25 mícrons, para formar uma fração fina e uma fração grosseira.

Proporções adequadas das frações grosseira e fina de cada batelada moída foram misturadas entre si, de modo que a percentagem de lactose < 4,5 mícrons fosse:

(i) 6,3% ± 0,3%; da batelada 1

(ii) 6,0% ± 0,3%; da batelada 1

(iii) 5,5% ± 0,3%; da batelada 1

(i) 6,3% ± 0,3%; da batelada 2

(ii) 6,0% ± 0,3%; da batelada 2

(iii) 5,5 ± 0,3% da batelada 2

Os ensinamentos acima são exemplificados pelo seguinte protocolo:

A operação unitária deste protocolo pertence ao processo de classificação de alimentação, moagem, classificação, peneiramento e mistura de lactose.

A finalidade do protocolo dado abaixo neste exemplo é manufaturar bateladas de lactose com a mesma distribuição de tamanho de partícula total de diferentes bateladas. Este trabalho utilizará o Classificador de Escala Completa.

O protocolo é como segue:

1. Selecionar 2 bateladas de lactose cristalina A, batelada 1 que tem um D50 de 120 – 130 mícrons e a lactose percentual menor do que 15 mícrons é maior do que 3% e a batelada 2 com um D50 de 170 – 180 mícrons e a lactose percentual menor do que 1,5%. Para fins deste protocolo, entretanto, a faixa D50 foi alterada, de modo que a batelada 1 D50 fosse de 110 – 130 mícrons e a batelada 2 D50 fosse de 160 – 180 mícrons.

Tratar cada um destes grandes sacos em um modo idêntico, como descrito nos estágios 2 a 4.

2. Empregar o classificador de escala completa, separar a batelada completa tão limpamente quanto possível em duas frações, uma sendo < 80 mícrons e a outra sendo > 80 mícrons. Os mesmos ajustes devem ser empregados que aqueles usados no Exemplo 2, estes sendo mostrados na Tabela 3 abaixo. É preferível que nenhuma mudança seja feita nos ajustes durante a classificação.

Tabela 3

	Ajustes	Leituras	Calculado
Velocidade classificador	4,1 Hz	246 rpm	
Taxa alimentação	15 Hz	12 rpm	250 kg/h
Ar Transporte	1500 rpm 25 Hz	mín 135 m3/h máx 165 m3/h	
Ar lavagem	1500 rpm 25 Hz	mín 390 m3/h máx 450 m3/h	

3. Utilizar o classificador de escala completa com os ajustes

da Tabela 4, separar cada batelada moída tão limpamente quanto possível em duas frações, uma sendo nominalmente < 25 mícrons e a outra sendo nominalmente > 25 mícrons.

Tabela 4

	Ajustes	Leituras	Calculado
Velocidade classificador	10 Hz	600 rpm	
Taxa alimentação	25 Hz	20 rpm	410 kg/h
Ar Transporte		mín 175 m3/h máx 235 m3/h	
Ar lavagem		mín 620 m3/h máx 675 m3/h	
Sistema de ar	2100 rpm 35 Hz		

Os ajustes acima são capazes de fornecer bateladas que são aproximadamente de 80% p/p de material grosseiro e 20% p/p de material fino.

4. Recombinação por mistura: Empregando-se apropriadas alíquotas grosseiras e finas das bateladas 1 e 2 no final do estágio 3, recombinar a lactose no misturador de escala piloto para fornecer:

a - 100 kg do produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 6,3% ± 0,3% - a partir da batelada de alimentação 1

b - 100 kg de produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 6,0%± 0,3% - a partir da batelada de alimentação 1

c - 100 kg de produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 5,5% ± 0,3% - a partir da batelada de alimentação 1

Isto deve ser repetido utilizando-se lactose da segunda batelada de alimentação.

d - 100 kg de produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 5,3% ± 0,3% - a partir da batelada de alimentação 2

e - 100 kg de produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 6,0% ± 0,3% - a partir da batelada de alimentação 2

f - 100 kg de produto que tem a percentagem de lactose < 4,5 mícrons a 5,5% ± 0,3% - a partir da batelada de alimentação 2

- utilizar as mesmas quantidades de finos e grosseiros em cada par das combinações

- Assegurar que os dados nas folhas de Malvern e Sympatec concordem com os dados da tabela.

Tabela 5 – Dados de Tamanho de Partícula para Produção de Lactose Típica

	Dados de produção normais							
	fração fina				fração grosseira			
No. da batelada	D10 fino	D50 fino	D90 fino	15 µm	D10 grosseiro	D50 grosseiro	D90	% 15 µm grosseiro
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
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	6.8	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

Tabela 5 (cont.)

50	6.1	15	33	48	41	92	187	1
51	6.6	17	37	44	41	87	167	1
52	6.8	15	33	52	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	61	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
Média	6.9	19.6	44.8	38.0	42.0	90.6	172.5	1.7
Desv. padrão	0.6	2.5	6.9	5.9	6.3	7.0	13.0	1.3
%rsd	8.9%	12.7%	15.4%	15.6%	15.0%	7.8%	7.5%	75.3%

Dados de alimentação pré-classificados (Malvern)								
Exemplo 1 (fino)	7	28	64	27,1	52	97	164	2,2
Exemplo 1 (Grosseiro)	7	26	55	28,8	48	101		
Exemplo 2 (fino)	7,3	26	59	28,5	49	88		
Exemplo 2 (Grosseiro)	7	26	59	30	49	93		
Exemplo 3 (fino)	7,1	27	58	27,4	48	87		
Exemplo 3 (Grosseiro)	7	26	56	29	50	91		
Média dos exemplos 1, 2 & 3	7,1	26,5	58,5	28,5	49,3	92,8	163,3	1,9
Desv. Padrão dos Exemplos 2 & 3	0,1	0,8	3,1	1,1	1,5	5,4	13,9	0,4
RSD dos Exemplos 2 & 3	1,7%	3,2%	5,4%	3,8%	3,1%	5,8%	8,5%	20,2%
Média dos exemplos 2 & 3	7,1	26,3	58,0	28,7	49,0	89,8	156,8	1,7
Desv. Padrão dos Exemplos 2 & 3	0,1	0,5	1,4	1,1	0,8	2,8	6,7	0,2
RSD dos Exemplos 2 & 3	2,0%	1,9%	2,4%	3,8%	1,7%	3,1%	4,2%	12,7%

Um importante aspecto dos parâmetros descritos dentro dos protocolos ilustrados nos Exemplos 1 a 3 é que todos os estágios iniciais são os mesmos, independente da quantidade desejada de lactose fina no produto final a ser manufaturado. As quantidades variáveis de lactose fina que são

desejadas são obtidas combinando-se as proporções apropriadas das frações grosseiras e finas e não moer "mais arduamente" as bateladas de lactose que requerem lactose mais fina no produto final. As Tabela 6 e 7 mostram o tamanho das partículas para a Batelada de alimentação cristalina A para tanto Malvern como Sympatec, que foi usada nestes experimentos.

Pode ser visto por estes três exemplos que todos os estágios iniciais são similares, se não idênticos. O único estágio em que há uma mudança é no estágio de mistura, em que lactose mais fina seria adicionada para se atingir os alvos necessários em % < 4,5 mícrons.

As Tabela 6 e 7 mostram os dados de tamanho de partícula para a lactose de cristal de alimentação tanto grosseira como fina usada nos Exemplos 1, 2 e 3 (Malvern e Sympatec).

Tabela 6 – Dados de tamanho de partícula da lactose de alimentação antes da classificação – Malvern

Batelada alimentação	Dados Malvern			
	D10	D50	D90	% < 15 mícrons
Alimentação "Fina" para o Exemplo 1	57	123	208	2
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 1	86	176	284	0,8
Alimentação "Fina" para o Exemplo 2	53	114	208	1,14
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 2	84	162	270	0,7
Alimentação "Fina" para o Exemplo 3	53	114	207	1,02
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 3	81	161	274	0,7

Tabela 7 - Dados de tamanho de partícula da lactose de alimentação antes da classificação – Sympatec

Batelada alimentação	Dados Sympatec			
	D10	D50	D90	% < 4,5 mícrons
Alimentação "Fina" para o Exemplo 1	40	116	188	2
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 1	63	165	263	1,3
Alimentação "Fina" para o Exemplo 2	39	103	180	1,3
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 2	68	150	239	1,0
Alimentação "Fina" para o Exemplo 3	38	102	177	1,1
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 3	65	149	248	1,3

Exame:

Uma faixa de lactose de alimentação foi coberta escolhendo-se lactose de alimentação tanto grosseira como fina em cada um destes três exemplos. Eles contêm quantidades variáveis de lactose que passariam através do moinho, essencialmente não-moído, e terminariam no produto embalado.

Em cada um dos exemplos 1 – 3, a maior parte destas pequenas partículas é removida por um processo de classificação, de modo que o material de alimentação resultante é muito mais uniforme quando apresentado ao moinho. Um objetivo era reduzir a quantidade de partículas de lactose menores do que 70 mícrons a menos do que 10%. Uma maneira alternativa de expressar isto é que o D10 da lactose resultante deve ser maior do que 70 mícrons por Sympatec.

Os resultados dos três exemplos são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8 – Fração Grosseira da Lactose de Alimentação Cristalina após etapa de classificação inicial – Sympatec

	Dados Sympatec			
	D10	**D50**	**D90**	**% < 4,5 mícrons**
Alimentação "Fina" para o Exemplo 1				
após classificação	82	135	202	0,0
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 1				
após classificação	107	177	259	0,0
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 2				
após classificação	66	125	202	0,6
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 2				
após classificação	94	160	240	0,2
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 3				
após classificação	67	125	203	0,4
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 3				
após classificação	92	158	245	0,2

Pode ser visto pela Tabela 8 que havia dois exemplos em que o objetivo de remover o material fino de menos do que 70 mícrons não foi completamente alcançado, embora os valores de 66 e 67 mícrons estejam próximos bastante daqueles que se acredita não impactarem o resultado dos experimentos.

Moagem da Alimentação Classificada

Cada uma das frações grosseiras foi então moída para reduzir o D50 a entre 60 – 70 mícrons por Malvern. Os valores do Exemplo 1 indicaram que moagem ligeiramente mais severa foi necessária, de modo que

esta foi ajustada para os Exemplos 2 e 3.

Os resultados são mostrados na Tabela 9 (Malvern) e Tabela 10 (Sympatec).

Tabela 9 – Fração "Grosseira" moída. Dados Tamanho de Partícula por Malvern

	Dados Malvern			
	D10	**D50**	**D90**	**% < 15 mícrons**
Alimentação "Fina" para o Exemplo 1				
após moer fração grosseira	15	75	152	10,0
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 1				
após moer fração grosseira	13	72	169	11,4
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 2				
após moer fração grosseira	15	70	141	9,9
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 2				
após moer fração grosseira	13	66	145	11,5
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 3				
após moer fração grosseira	14	64	133	10,9
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 3				
após moer fração grosseira	12	61	139	13,1

Tabela 10 – Fração "Grosseira" moída. Dados Tamanho de Partícula por Sympatec

	Dados Sympatec			
	D10	**D50**	**D90**	**% < 4,5 mícrons**
Alimentação "Fina" para o Exemplo 1				
após moer fração grosseira	7,0	63	140	6,5
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 1				
após moer fração grosseira	6,3	55	151	7,3
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 2				
após moer fração grosseira	7,5	59	127	6,3
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 2				
após moer fração grosseira	6,1	54	132	7,7
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 3				
após moer fração grosseira	7,0	55	123	6,7
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 3				
após moer fração grosseira	5,4	48	125	8,3

Classificação da Lactose Moída

A lactose moída foi então separada em uma fração grosseira e uma fina, empregando-se o mesmo classificador usado para separar a lactose fina da lactose de alimentação de entrada. Os dados de tamanho de partícula resultantes são mostrados nas Tabela 11, 12, 23 e 14.

Tabela 11 – Frações Finas após Moagem e Classificação da Fração de Alimentação Cristalina grosseira por Malvern

	Dados Malvern			
	D10	**D50**	**D90**	**% < 15 mícrons**
Alimentação "Fina" para o Exemplo 1 Moída/Classificada após classificação	7,0	28	64	27,1
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 1 Moída/Classificada após classificação	7,0	26	55	28,8
Alimentação "Fina" para o Exemplo 2 Moída/Classificada após classificação	7,3	26	59	28,5
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 2 Moída/Classificada após classificação	7,0	26	59	30,0
Alimentação "Fina" para o Exemplo 3 Moída/Classificada após classificação	7,1	27	58	27,4
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 3 Moída/Classificada após classificação	7,0	26	56	29,0

Tabela 12 – Frações Finas após Moagem e Classificação da Fração de Alimentação Cristalina grosseira por Malvern

	Dados Malvern			
	D10	**D50**	**D90**	**% < 15 mícrons**
Alimentação "Fina" para o Exemplo 1 Moída/Classificada após classificação	52	97	164	2,2
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 1 Moída/Classificada após classificação	48	101	189	2,5
Alimentação "Fina" para o Exemplo 2 Moída/Classificada após classificação	49	88	153	1,5
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 2 Moída/Classificada após classificação	49	93	166	2,0
Alimentação "Fina" para o Exemplo 3 Moída/Classificada após classificação	48	87	151	1,7
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 3 Moída/Classificada após classificação	50	91	157	1,6

Tabela 13 – Frações Finas após Moagem e Classificação da Fração de Alimentação Cristalina grosseira por Sympatec

	Dados Sympatec			
	D10	**D50**	**D90**	**% < 15 mícrons**
Alimentação "Fina" para o Exemplo 1 Moída/Classificada após classificação	4,0	22	57	12,9
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 1 Moída/Classificada após classificação	4,0	22	56	13,1
Alimentação "Fina" para o Exemplo 2 Moída/Classificada após classificação	3,4	21	52	13,9
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 2 Moída/Classificada após classificação	3,0	20	51	15,1
Alimentação "Fina" para o Exemplo 3 Moída/Classificada após classificação	3,5	22	54	13,3
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 3 Moída/Classificada após classificação	3,0	21	54	14,5

Tabela 14 – Frações Grosseiras após Moagem e Classificação da Fração de Alimentação Cristalina Grosseira por Sympatec

	Dados Sympatec			
	D10	**D50**	**D90**	**% < 15 mícrons**
Alimentação "Fina" para o Exemplo 1 Moída/Classificada após classificação	39	90	149	2,9
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 1 Moída/Classificada após classificação	35	93	174	2,9
Alimentação "Fina" para o Exemplo 2 Moída/Classificada após classificação	40	83	141	2,0
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 2 Moída/Classificada após classificação	39	88	150	2,5
Alimentação "Fina" para o Exemplo 3 Moída/Classificada após classificação	40	82	139	2,1
Alimentação "Grosseira" para Exemplo 3 Moída/Classificada após classificação	43	87	146	2,1

Recombinação por Mistura

Os Exemplos 1 – 3 então requerem que apropriadas porções das frações finas e grosseiras sejam misturadas entre si, de modo que a mistura resultante contenha a necessária quantidade de lactose que seja menor do que 4,5 mícrons. Isto é a fim de obter-se o desejado valor para o desempenho da FPMassa para uma formulação inalável de xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona. Estes valores alvo são listados nos Exemplos 1 – 3 e os resultados são mostrados nas Tabela 15 – 17.

Tabela 15 – Dados de Tamanho de Partícula para o produto embalado final do Exemplo 1 – Sympatec

	Dados Simpatec			
	D10	**D50**	**D90**	**% <4,5 mícrons**
Alimentação "Fina" para Exemplo 1				
Alvo – 3,3% ± 0,3%	28	89	150	3,4
Alvo – 6,7% ± 0,3%	7	62	139	6,7
Alvo – 5,0% ± 0,3%	11	78	147	5,0
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 1				
Alvo – 6,7% ± 0,3%	7,3	66	161	6,5
Alvo – 5,0% ± 0,3%	10	79	167	5,2
Alvo – 3,3% ± 0,3%	26	91	172	3,4

Pode ser visto por estes dados do Exemplo 1 que os alvos Sympatec em % < 4,5 mícrons foram satisfeitos em cada caso.

Tabela 16 – Dados de Tamanho de Partícula para o produto embalado final do Exemplo 2 – Sympatec

	Dados Simpatec			
	D10	**D50**	**D90**	**% <4,5 mícrons**
Alimentação "Fina" para Exemplo 2				
Alvo – 6,7% ± 0,3%	7,2	57	125	6,6
Alvo – 5,0% ± 0,3%	10	67	131	5,1
Alvo – 3,3% ± 0,3%	23	76	135	3,3
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 2				
Alvo – 6,7% ± 0,3%	7,4	59	134	6,4
Alvo – 5,0% ± 0,3%	11	75	145	5,0
Alvo – 3,3% ± 0,3%	24	83	148	3,3

Pode ser visto por estes dados do Exemplo 2 que os alvos Sympatec em atingidos em cada caso.

Tabela 17 – Dados de Tamanho de Partícula para o produto embalado final do Exemplo 1 – Sympatec

	Dados Simpatec			
	D10	**D50**	**D90**	**% <4,5 mícrons**
Alimentação "Fina" para Exemplo 3				
Alvo – 6,3% ± 0,3%	9,0	63	129	5,5
Alvo – 6,0% ± 0,3%	10,0	68	132	5,1
Alvo – 5,5% ± 0,3%	11	70	133	4,7
Alimentação "Grosseira" para o Exemplo 3				
Alvo – 6,3% ± 0,3%	7,8	66	135	6,2
Alvo – 6,0% ± 0,3%	7,9	69	137	6,1
Alvo – 5,5% ± 0,3%	10,0	72	139	5,3

Pode ser visto por estes dados do Exemplo 3 que os alvos Sympatec foram satisfeitos para as três bateladas originando-se da alimentação grosseira mas não para aquelas produzidas da alimentação fina.

As médias e valores de desvio padrão relativos para D10, D50, D90 e a %< 15 mícrons para as frações tanto fina como grosseira, para produção convencional, foram avaliadas e comparadas com o processo da invenção. Estes são mostrados na Tabela 17. Todos os valores são dados Malvern e a produção normal são todas as bateladas do mesmo produto de lactose manufaturado durante um período de 18 meses.

Tabela 17 – Avaliação da consistência do tamanho de partícula para os dados do Exemplo 1, Exemplo 2 e Exemplo 3

Fração fina após classificação - Malvern				
	d10	**d50**	**d90**	**% <15 mícrons**
Processo atual aproximadamente 18 meses produção normal (média de 73 bateladas)	6,9	19,6	44,8	38,0
Exemplo 1, 2 e 3 média de 6 bateladas	7,1	26,5	58,5	28,5
Processo atual RSD aproximadamente 18 meses produção normal (73 bateladas)	8,9%	12,7%	15,4%	15,6%
Exemplo RSD 1, 2 e 3 (6 bateladas)	1,7%	3,2%	5,4%	3,8%
Fração Grosseira após Classificação – Malvern				
	d10	**d50**	**d90**	**% <15 mícrons**
Processo atual aproximadamente 18 meses produção normal (média de 73 bateladas)	42,0	90,6	172,5	1,7
Exemplo 1, 2 e 3 média de 6 bateladas	49,3	92,8	163,3	1,9
Processo atual RSD aproximadamente 18 meses produção normal (73 bateladas)	15,0%	7,8%	7,5%	75,3%
Exemplo RSD 1, 2 e 3 (6 bateladas)	3,1%	5,8%	8,5%	20,2%

Os resultados da Tabela 17 mostram que o tamanho de partícula das frações grosseira e fina são mais consistentes do que aquele obtido durante produção normal, apesar do fato de que um ajuste foi feito aos ajustes de moagem entre o Exemplo 1 e Exemplos 2 e 3. Se os dados do Exemplo 1 forem eliminados da avaliação, então a variação de tamanho de partícula é mesmo menor, como mostrado na Tabela 18.

Tabela 18 – Avaliação dos dados Exemplo 2 e Exemplo 3 somente-Malvern

Fração fina após classificação - Malvern				
	d10	**d50**	**d90**	**% <15 mícrons**
Processo atual aproximadamente 18 meses produção normal (média de 73 bateladas)	6,9	19,6	44,8	38,0
Exemplo 2 e 3 média de 4 bateladas	7,1	26,3	58,0	28,7
Processo atual RSD aproximadamente 18 meses produção normal (73 bateladas)	8,9%	12,7%	15,4%	15,6%
Exemplo RSD 2 e 3 (4 bateladas)	2,0%	1,9%	2,4%	3,8%
Fração Grosseira após Classificação – Malvern				
	d10	**d50**	**d90**	**% <15 mícrons**
Processo atual aproximadamente 18 meses produção normal (média de 73 bateladas)	42,0	90,6	172,5	1,7
Exemplo 2 e 3 média de 4 bateladas	49,0	89,8	156,8	1,7
Processo atual RSD aproximadamente 18 meses produção normal (73 bateladas)	15,0%	7,8%	7,5%	75,3%
Exemplo RSD 2 e 3 (4 bateladas)	1,7%	3,1%	4,2%	12,7%

Perfis de Tamanho de Partícula para o Exemplo 1, Exemplo 2 e Exemplo 3

Os perfis completos para cada um dos três pares de lactose preparados nos Exemplos 1 e 3 são mostrados nas Figs. 1 – 3.

Pode ser visto que estes três pares de curvas são razoavelmente similares, apesar de originando-se de uma alimentação "grosseira" e "fina" em cada ocasião. Para uma comparação, A Fig. 4 mostra os dados do Exemplo 2 sobrecarregados com duas bateladas de produção normal de lactose similar. Estas mostram os extremos dos perfis diferindo que podem ser obtidos durante produção normal.

Exemplo 4

Produção de Lactose

O seguinte exemplo demonstra a produção de lactose adequada para uso em formulações de inalação, que foi produzida por um método que não requer a combinação de qualquer uma da fração fina com a fração grosseira.

Os seguinte método experimental pode ser empregado:

1. Classificar 2 tons (1,814 t) de lactose cristalina A, de modo que a maior parte dos cristais finos <70 mícrons sejam removidos para dentro da fração fina.

A fração grosseira remanescente deve satisfazer os critérios de aceitação mostrados na Tabela 19 abaixo.

Tabela 19

Medições são por Sympatec	% <4,5 mícrons	D10	D50
Fração grosseira	<0,2%	> 70 mícrons	> 130 mícrons

3. Moer somente a fração grosseira de lactose objetivando 60 mícrons ± 3 mícrons para o D50 do produto moído.

4. Utilizar misturador de escala piloto, separar 300 kg da batelada moída em uma fração fina e grosseira, empregando-se a velocidade máxima da roda classificadora e parâmetros de fluxo de ar adequados, para obter-se o ponto de corte de mais baixo micro, que possa ser conseguido. Isto deixará uma fração grosseira que contém tanta lactose fina quanto possível.

(Produto A)

5. Repetir 4 em outra alíquota de 300 kg da lactose moída, porém reduzir a velocidade da roda classificadora e manter o fluxo de ar nos mesmos ajustes. Isto produzirá uma fração grosseira um tanto mais grossa. (Produto B).

6. Repetir 4 novamente em outra alíquota de 300 kg da lactose moída, porém reduzir mais a velocidade da roda classificadora e manter o fluxo de ar nos mesmos ajustes. Isto novamente produzirá uma fração grosseira mesmo mais grossa. (Produto C)

7. Não adicionar qualquer uma das frações finas às frações grosseiras, porém misturar cada uma das frações grosseiras, para assegurar homogeneidade. Administrar a lactose misturada em 20 kg de sacos de polietileno selados amarrados, que são então selados termicamente em um saco de laminado fino.

Embalar pelo menos 7 x caixas de 20 kg de cada batelada e registrar a distribuição de tamanho de partícula por sympatec no produto final.

Tabela 20 – Resultados da Lactose Alimentada – Fração Grosseira:

Número Amostra	% < 4,5 mícrons	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

Pode ser visto pelos dados da Tabela 20 que as leituras obedecem as especificações detalhadas na Tabela 19.

Os resultados para a distribuição de tamanho de partícula completa dos produtos finais A, B & C por Sympatec estão na Tabela 21.

Tabela 21

Tamanho alto Sympatec mícrons	Produto A	Produto B	Produto 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
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

Estes dados podem também ser apresentados graficamente como mostrado na Figura 8. Pode ser visto pela Figura 8 que a quantidade de lactose presente na região de tamanho alto < 25 mícrons é da mesma ordem que aquela mostrada na Figura 4, que é aquela das bateladas comerciais de rotina usadas para a lactose de grau de inalação. Assim, estas frações grosseiras acredita-se serem capazes de exibir adequado desempenho de Massa de Partícula Fina (FPM), para torná-las úteis como lactose de grau de inalação.

Conclusões

Todos os experimentos, Exemplo 1, Exemplo 2 e Exemplo 3 foram avaliados quanto ao desempenho Cl na liberação e no envelhecimento acelerado a 25 graus Celsius, 75% umidade relativa. A série de Tabela 22A, 22B e 22C mostra os dados médios iniciais que foram obtidos durante o estudo de estabilidade para Massa de Partícula Fina (FPMassa), Garganta, Pré-separador e estágio 0 (TPO) e Estágios 3+4.

Tabela 22A i – Dados de Massa de Partícula Fina Médios Iniciais para 75 μg xinafoato de salmeterol (equivalente a 50 μg de base de salmeterol) e 100 μg de formulação de propionato de fluticasona, empregando-se uma lactose fina convencional

Experimento DP	Massa de Partícula Fina (FP)	Massa de Partícula Fina (SX)
Exemplo.1. (lactose fina) de alimentação fina	28,6	12,4
Exemplo.1 (lactose fina) de alimentação grosseira	31,8	13,9
Exemplo.2. (lactose fina) de alimentação fina	26,3	12,9
Exemplo.2 (lactose fina) de alimentação grosseira	25,6	12,4
Exemplo.3. (lactose fina) de alimentação fina	22,7	10,3
Exemplo.3 (lactose fina) de alimentação grosseira	21,3	10,4

Tabela 22A ii – Dados TPO Médios Iniciais para 50 μg base de salmeterol/100 μg de formulação de propionato de fluticasona utilizando-se uma lactose fina convencional

Experimento DP	Massa de Partícula Fina (FP	Massa de Partícula Fina (SX)
Exemplo.1. (lactose fina) de alimentação fina	64,4	32,9
Exemplo.1 (lactose fina) de alimentação grosseira	62,0	31,8
Exemplo.2. (lactose fina) de alimentação fina	65,7	33,0
Exemplo.2 (lactose fina) de alimentação grosseira	65,9	32,8
Exemplo.3. (lactose fina) de alimentação fina	68,8	34,4
Exemplo.3 (lactose fina) de alimentação grosseira	70,2	35,4

Tabela 22A iii Estágios Médios Iniciais 3+4 Dados para 50 μg base de

salmeterol/100 μg formulação de propionato de fluticasona empregando-se lactose fina convencional

Experimento DP	3+4 (FP	3+4 (SX)
Exemplo.1. (lactose fina) de alimentação fina	15,8	7,0
Exemplo.1 (lactose fina) de alimentação grosseira	18,0	8,1
Exemplo.2. (lactose fina) de alimentação fina	14,4	7,2
Exemplo.2 (lactose fina) de alimentação grosseira	13,9	6,9
Exemplo.3. (lactose fina) de alimentação fina	11,9	5,4
Exemplo.3 (lactose fina) de alimentação grosseira	11,9	5,7

NB. Especificações para Advair 50/100 são:

FP FPMassa, 21 – 30; SX FPMassa, 9 – 13

FP Estágios 3 + 4, 11 – 19; Estágios SX 3 + 4, 4 – 8

FP TP0, 55 – 80; SX TPO, 28 – 42

Tabela 22B i Dados de Massa de Partícula Fina Médios Iniciais para 50 μg de base salmeterol/250 μg de formulação de propionato de fluticasona, empregando-se uma lactose de grau médio convencional

Experimento DP	Massa Partícula Fina (FP)	Massa de partícula fina (SX)
Exemplo.1. (lactose Média) de alimentação grosseira	57,8	10,5
Exemplo.1.(lactose Média) de alimentação fina	55,7	10,4
Exemplo.3. (lactose Média) de alimentação grosseira	68,8	13,3
Exemplo.3.(lactose Média) de alimentação fina	50,3	9,7

Tabela 22B ii Dados TPO Médios Iniciais para 50 μg base salmeterol/250 μg formulação propionato fluticasona, empregando-se uma lactose de grau médio

Experimento DP	Massa Partícula Fina (FP)	Massa de partícula fina (SX)
Exemplo.1. (lactose Média) de alimentação grosseira	170,5	34,0
Exemplo.1.(lactose Média) de alimentação fina	174,8	35,2
Exemplo.3. (lactose Média) de alimentação grosseira	154,7	32,1
Exemplo.3.(lactose Média) de alimentação fina	168,8	33,2

Tabela 22B iii Dados Estágios Médios Iniciais 3+4 Iniciais para 50 μg base de salmeterol/250 μg formulação propionato fluticasona, empregando-se uma lactose de grau médio convencional

Experimento DP	Estágios 3+4 (FP)	Estágios 3+4 (SX)
Exemplo.1 (lactose Média) de alimentação grosseira	32,7	6,0
Exemplo.1. (lactose Média) de alimentação fina	30,2	5,7
Exemplo.3 (lactose Média) de alimentação grosseira	40,0	7,8
Exemplo.3. (lactose Média) de alimentação fina	27,2	5,2

NB. Especificações para Advair 50/250 são:

FP FPMassa, 51 – 75; SX FPMassa, 9 – 13

FP Estágios 3 + 4, 29 – 48; Estágios SX 3 + 4, 5 – 8

FP TP0, 140 – 200; SX TPO, 28 – 42

Tabela 22C i Dados de Massa de Partícula Fina Médios Iniciais para 50 μg base salmeterol/500 μg formulação de propionato de fluticasona, empregando-se uma lactose grau grosseiro convencional

Experimento DP	Massa Partícula Fina (FP)	Massa de Partícula fina (SX)
Exemplo.1 (lactose Grosseira) de alimentação grosseira	74,9	7,1
Exemplo.1 (lactose Grosseira) de alimentação fina	85,0	7,9
Exemplo.3 (lactose Grosseira) de alimentação grosseira	125,7	12,7
Exemplo.3 (lactose Grosseira) de alimentação fina	123,5	11,9

Tabela 22C ii Dados TPO Médios Iniciais para 50 μg base salmeterol/500 μg formulação de propionato de fluticasona, empregando-se uma lactose de grau grosseiro convencional

Experimento DP	Massa Partícula Fina (FP)	Massa de Partícula fina (SX)
Exemplo.1 (lactose Grosseira) de alimentação grosseira	399,2	39,3
Exemplo.1 (lactose Grosseira) de alimentação fina	392,1	38,8
Exemplo.3 (lactose Grosseira) de alimentação grosseira	293,1	33,4
Exemplo.3 (lactose Grosseira) de alimentação fina	323,0	32,3

Tabela 22C iii Dados de Estágios 3+4 Médios Iniciais para 50 μg base salmeterol/500 μg formulação de propionato de fluticasona, empregando-se uma lactose de grau grosseiro convencional

Experimento DP	Estágios.3+4 (FP)	Estágios 3+4 (SX)
Exemplo.1 (lactose Grosseira) de alimentação grosseira	42,4	4,0
Exemplo.1. (lactose Grosseira) de alimentação fina	49,0	4,5
Exemplo.3 (lactose Grosseira) de alimentação grosseira	74,2	7,5
Exemplo.3. (lactose Grosseira) de alimentação fina	78,5	7,6

NB. Especificações para Advair 50/500 são:

FP FPMassa, 106 – 150; SX FPMassa, 10 – 14

FP Estágios 3 + 4, 60 – 95; Estágios SX 3 + 4, 5 – 9

FP TP0, 290 – 400; SX TPO, 28 – 42

Considerando-se todos os fatores, os dados sugerem que a pré-classificação do cristal de alimentação, para remover pequenos cristais de lactose abaixo de aproximadamente 70 mícrons, não parece significativamente alterar o desempenho do dispositivo, quando em comparação com o método normal de produção de lactose. Adicional e vantajosamente, a invenção oferece um processo para formar lactose que fornece controle aperfeiçoado de distribuição de tamanho de partícula em relação aos processos convencionais.

Exemplo 5

Testes de Estabilidade

Os dados de estabilidade para várias formulações, cada uma contendo 100 μg de propionato de fluticasona e 50 μg de base de salmeterol juntamente com lactose formada de acordo com a presente invenção, foram avaliados sob condições nuas a 25 °C e 75 por cento de Umidade Relativa. Como mostrado na Tabela 23, tais dados foram avaliados em diferentes pontos do tempo. Como mostrado, as formulações produzidas do processo de acordo com a presente invenção exibem boas características de estabilidade.

Tabela 23

Resistência Advair	Número do experimento	Condições: Temp / %RH	Ponto de tempo (meses)	Massa de partícula fina SX	Massa de partícula fina FP
100/50	1		inicial	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		inicial	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		inicial	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		inicial	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		inicial	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		inicial	10.43	21.32
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

Exemplos 6 – 8

Estudos de Estabilidade

Os Exemplos 6 – 8 expõem várias formulações farmacêuticas para as quais a estabilidade foi avaliada. As bateladas 01, 02 e 03 foram processadas de acordo com a presente invenção, empregando-se um estágio de pré-classificação antes de prosseguir com manufatura convencional usada para produzir Advair(R), tornada comercialmente disponível por GlaxoSmithkline of Brentford, Reino Unido. A batelada 04 foi produzida usando-se um processo de manufatura Advair(R). Nas Tabela 24 – 28, o símbolo "T" indica que a distribuição de tamanho de partícula de xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona foi avaliada por Impacto de Cascata, de acordo com o Método STM-195.

As Tabela 29 – 31 ilustram a mudança média do medicamento

recuperada nos estágios 1 a 5 como uma percentagem, normalizando os resultados para levar em consideração a recuperação de medicamento total para cada dispositivo. A mudança é determinada entre os pontos de tempo inicial e final, como definido no protocolo, e é calculada de acordo com a seguinte equação:

$$\frac{\textit{Estágio}\ 1-5\ \textit{de recuperação}\ \text{no ponto de tempo}\ \textit{inicial}}{\text{Re}\,\textit{cup. total no ponto inicial}} x100 - \frac{\text{Estágio 1 - 5 de recuperação no ponto de tempo final}}{\text{Re}\,\textit{cup. total no ponto}\ \textit{final}}$$

As Tabela 32 – 34 fornecem resumos dos estudos de estabilidade que são expostos nas Tabela 35 a 130. Estas Tabela ilustram os resultados de Impacto em Cascata.

Com referência às Tabela que seguem:

"500/50 μg" refere-se a uma formulação contendo 50 μg de base de salmeterol e 500 μg de propionato de fluticasona em lactose.

"250/50 μg" refere-se a uma formulação contendo 50 μg de base de salmeterol e 250 μg de propionato de fluticasona em lactose.

"100/50 μg" refere-se a uma formulação contendo 50 μg de base de salmeterol e 100 μg de propionato de fluticasona em lactose.

"MDPI" refere-se a um inalador de pó seco de multidoses.

A* refere-se a teste em uso. Os dispositivos a serem removidos de armazenagem a 25 °C/60% RH e sobre-envoltórios a serem removidos. As amostras a serem retornadas para armazenagem a 25 °C/75 % RH Vide Tabela 25 e 27.

Nas Tabela 32 – 34, as Bateladas A, E e I correspondem à batelada 01. As bateladas B, F e J correspondem à batelada 02. As Bateladas C, G e K correspondem à batelada 03. As bateladas D, H e L correspondem a 04.

Tabela 24 – 25: Protocolos de Teste para 100/50 µg

Tabela 24

Condição de Armazenagem	Tempo de armazenagem (meses)									
°C/% RH	Inicial	0,5	1	1,5	3	6	9	12	14	15
	T									
25/60 embrulhado			T		T	T	T	T	A*	T
25/75. Nu		T	T	T	T					

Tabela 25

Condição de Armazenagem	Tempo de armazenagem (meses)			
°C/% RH [Tempo total de teste]	0 [14]	0,5 [14,5]	1 [15]	15 [15,5]
25/75 Nu	T	T	T	T

Tabela 26: Protocolo de Teste para 250/50. µg

Condição de Armazenagem	Tempo de armazenagem (meses)									
°C/% RH	Inicial	0,5	1	1,5	3	6	9	12	14	15
	T									
25/60 embrulhado			T		T	T	T	T	A*	T
25/75. Nu		T	T	T	T					

Tabela 27- Protocolo de Teste para.500/50. µg

Condição de armazenagem	Tempo de armazenagem (meses)									
°C/% RH [Tempo total de teste]	0 [17]		0,5 [17,5]		1 [18]			1,5 [18,5]		
25/75. Nu	T		T		T			T		
Condição de armazenagem	**Tempo de armazenagem (meses)**									
°C/% RH	Inicial	0,5	1	1,5	3	6	9	12	17	18
25/60 embrulhado			T		T	T	T	T	A*	T
25/75. Nu		T	T	T	T					

Tabela 28 - Protocolo de Teste para.500/50. µg

Condição de Armazenagem	Tempo de armazenagem (meses)			
°C/% RH [Tempo total de teste]	0 [17]	0,5 [17,5]	1 [18]	15 [18,5]
25/75 Nu	T	T	T	T

Tabela 29: Mudança Média de Medicamento Recuperado nos Estágios.1-5 (100/50 µg)

Condição de Armazenagem / Droga	Batelada			
	01	02	03	04
25°C/60% RH embrulhado SX	-5	-5	-5	-5
25°C/60% RH embrulhado SX	-5	-5	-6	-6
25°C/75% RH Nu SX	-7	-3	-4	-4
25°C/75% RH Nu SX	-7	-4	-6	-5
25°C/75% RH envelhecido nu em uso SX	0	+1	-2	-1
25°C/75% RH envelhecido nu em uso SX	0	0	-2	-1

Tabela 30: Mudança Média de Medicamento Recuperado nos Estágios.1-5 (250/50 µg)

Condição de Armazenagem / Droga	Batelada			
	01	02	03	04
25°C/60% RH embrulhado SX	-5	-4	-6	-3
25°C/60% RH embrulhado SX	-6	-5	-7	-4
25°C/75% RH Nu SX	-5	-5	-4	-4
25°C/75% RH Nu SX	-5	-5	-4	-3
25°C/75% RH envelhecido nu em uso SX	+1	0	-2	0
25°C/75% RH envelhecido nu em uso SX	0	0	-2	-1

Tabela 31: Mudança Média de Medicamento Recuperado nos Estágios.1-5 (500/50 µg)

Condição de Armazenagem / Droga	Batelada			
	01	02	03	04
25°C/60% RH embrulhado SX	-5	-3	-4	-3
25°C/60% RH embrulhado SX	-5	-3	-4	-3
25°C/75% RH Nu SX	-3	-3	0	-4
25°C/75% RH Nu SX	-3	-3	-1	-4
25°C/75% RH envelhecido nu em uso SX	+1	+1	0	+2
25°C/75% RH envelhecido nu em uso SX	+1	0	0	+1

Tabela 32– Resumo dos Estudos de Estabilidade para MDPI. 100/50. µg (Exemplo.6)

Número(s) Tabela Dados Estabilidade	35 a 43	44 a 50	51 a 58	59 a 66
Designação de batelada (metodologia)	A	B	C	D
Designação de batelada de lactose	DD	DD	EE	FF
% de finos de lactose	6,7	6,7	7,0	5,6
Dados apresentados 25/60W 25/75N 25/75N envelhecido em uso	15M 3M 1,5M	15M 3M 1,5M	15M 3M 1,5M	15M 3M 1,5M
Falhas de especificação 25/60W	1*	1*	1*	0
Falhas de especificação 25/75N	3*	5*	3*	0
Falhas de especificação 25/75N envelhecido em uso	1*	0	1*	0

Tabela 33 - Resumo dos Estudos de Estabilidade para MDPI. 250/50. µg (Exemplo.7)

Número(s) Tabela Dados Estabilidade	67 a 74	75 a 82	83 a 90	91 a 98
Designação de batelada (metodologia)	E	F	G	H
Designação de batelada de lactose	AA	AA	BB	CC
% de finos de lactose	5,2	5,2	6,4	4,7
Dados apresentados 25/60W	18M	18M	18M	18M
25/75N	3M	3M	3M	3M
25/75N envelhecido em uso	1,5M	1,5M	1,5M	1,5M
Falhas de especificação 25/60W	0	1*	3*	0
Falhas de especificação 25/75N	2*	0	4*	0
Falhas de especificação 25/75N envelhecido em uso	0	0	0	0

Tabela 34 - Resumo dos Estudos de Estabilidade para MDPI. 500/50. µg (Exemplo.8)

Número(s) Tabela Dados Estabilidade	99 a 106	107 a 114	115 a 122	123 a 130
Designação de batelada (metodologia)	I	J	K	L
Designação de batelada de lactose	GG	GG	GG	HH
% de finos de lactose	4,5	4,5	4,5	4,2
Dados apresentados 25/60W	18M	18M	18M	18M
25/75N	3M	3M	3M	3M
25/75N envelhecido em uso	1,5M	1,5M	1,5M	1,5M
Falhas de especificação 25/60W	2	0	1	5
Falhas de especificação 25/75N	0	0	0	2
Falhas de especificação 25/75N envelhecido em uso	0	0	0	4

Tabela 35 – Dados de estabilidade para Produto de 60 Doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: A

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	15, 15 14, 14	12, 12 13, 13	10, 12 11, 12	12, 11 11, 11
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	8,8 8,8	7,7 7,7	5,6 6,6	6,6 6,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33,33 33,33	32, 32 34, 34	30, 34 32, 34	32,33 31, 34
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,2	0,1. 0,1 0,0, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

Tabela 36 – Dados de estabilidade para Produto de 60 Doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: A

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	15 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	15, 15 14, 14	11, 12 12, 12	12, 11 11, 12	12, 11 11, 12
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	8,8 8,8	5,6 6,6	6,5 5,6	6,6 6,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33,33 33,33	34, 35 34, 33	35, 33 35, 34	35, 33 34, 34
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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

(cont.)

Tabela 37 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: A

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	15 a 30	35, 34 33, 33	29, 29 30, 30	25, 28 26, 28	28, 26 25, 25
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	6 a 18	20, 20 18, 19	16, 16 17, 17	12, 14 13, 14	15, 14 14, 12
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	64, 63 63,63	61, 62 65, 66	58, 65 62, 65	62, 64 61, 66
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

(cont.)

Tabela 38 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de.100/50. µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: A

Condição de armazenagem 25°C/60%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	15 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	15 a 30	35, 34 33, 33	26, 29 28, 28	28, 27 27, 28	29, 27 27, 29
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	6 a 18	20, 20 18, 19	13, 14 15, 14	13, 13 12, 13	15, 14 13, 14
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	64, 63 63,63	66, 67 65, 64	66, 64 68, 66	68, 64 66, 67
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 39– Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: A

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	15, 15 14, 14	13, 12 14, 13	11, 11 12, 11	14, 12 12, 14	11, 11 10, 11
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	8,8 8,8	7,6 8,8	6,6 7,6	7,7 6,7	6,6 5,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33,33 33,33	34, 33 34, 34	32, 33 33, 33	34, 33 34, 35	36, 35 33, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1 0,1 0,1, 0,2	0,2. 0,1 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

Nota: NGT = Não maior do que

Tabela 40– Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: A

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	17 a 30	35, 34 33, 33	31, 27 33, 31	29, 27 30, 26	32, 29 29, 32	28, 28 25, 27
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	9 a 19	20, 20 18, 19	18, 14 18, 18	15, 14 17, 13	17, 16 15, 17	15, 14 12, 14
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	64, 63 63, 63	65, 62 65, 64	63, 64 65, 66	65, 63 65, 67	69, 68 65, 69
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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	0,0, 0,0 0,0, 0,0

Tabela 41. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH com envoltório por 14 meses

Número da batelada embalada: A

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	12, 12 13, 12	12, 12 11, 12	12, 11 11, 11	12, 1 11, 12
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	6,6 6,6	6,7 6,6	5,5 5,5	6,6 5,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	35, 36 36, 36	33, 34 33, 34	33, 33 32, 34	35, 34 33, 34
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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

(cont.)

Tabela 42. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°/60% com sobre-envoltório por 14 meses

Número da batelada embalada: A

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona					
Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha)	15 a 30	28,29	30,28	28,27	28,28
• Individual		21,28	27,28	25,26	27,29
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona					
Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha)	6 a 18	14,15	15,16	13,13	14,14
• Individual		15,14	14,14	12,12	13,14
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona					
Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha)	55 a 80	67,67	65,86	65,64	68,65
• Individual		68,69	65,65	62,66	64,67
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona					
Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha)		0,0	0,0	0,0	0,0
• Individual	NGT 1	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabela 43: Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: A

Condição de armazenagem 25°C/60%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	14, 13 15, 14	12, 13 12, 12	12, 11 12, 12	10, 10 11, 12
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	8,7 8,8	6,6 7,6	6,6 6,6	5,5 6,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33, 34 36, 33	35, 36 34, 35	34, 34 35, 35	33, 33 33, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,2, 0,1 0,1, 0,2	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 44 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: B

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	15 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	14, 13 15, 14	12, 13 12, 12	12, 12 12, 11	11, 12 11, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	8,7 8,8	6,6 7,6	6,6 6,6	5,6 5,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33, 34 36, 33	32, 34 36, 33	32, 33 34, 31	35, 34 33, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,2, 0,1 0,1, 0,2	0,0, 0,0 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1

(cont.)

Tabela 45 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: B

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	15 a 30	 34,30 35,33	 29,30 29,29	 28,27 28,28	 23,25 27,28
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	6 a 18	 18,15 18,18	 14,15 15,15	 15,13 13,14	 11,12 14,14
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	 63,66 68,62	 66,69 65,66	 66,65 67,66	 64,63 64,67
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	 0,0 0,0	 0,0 0,0	 0,0 0,0	 0,0 0,0

(cont.)

Tabela 46 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: B

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	15 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	15 a 30	 34,30 35,33	 29,30 29,29	 26,28 29,26	 28, 28 27, 24
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	6 a 18	 18,15 18,18	 15,15 14,15	 14,14 14,14	 13,14 13,12
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	 63,66 68,62	 62,66 62,64	 61,64 67,62	 68,65 65,68
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	 0,0 0,0	 0,0 0,0	 0,0 0,0	 0,0 0,0

(cont.)

Tabela 47 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: B

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida		Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	14, 13 15, 14	13, 13 13, 13	13, 12 12, 11	13,11 13,12	12, 12 14, 12
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	8,7 8,8	7,7 7,7	7,7 6,6	7,6 7,6	6,6 7,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33, 34 36, 33	33, 32 34, 33	34, 35 34, 34	35,30 34,30	35, 35 36, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,2, 0,1 0,1, 0,2	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 48 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: B

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	17 a 30	34,30 35,33	31, 31 31, 30	31,29 28,28	31,27 31,29	28,28 32,28
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	9 a 19	18,15 18,18	16, 17 17, 16	17,16 16,15	16,14 16,15	13,14 16,13
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	63, 66 68, 62	63, 61 63, 62	65,67 66,66	67,57 66,5830	67,68 70,66
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 49. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH com sobre-envoltório por 14 meses

Número da batelada embalada: B

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	12, 11 11, 11	12, 12 11, 12	11, 12 11, 12	11,12 11, 12
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	6,5 6,5	6,6 5,5	5,6 6,6	5,6 5,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 36 31, 35	35, 34 33, 34	34, 35 29, 33	32, 34 34, 36
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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

(cont.)

Tabela 50. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH com sobre-envoltório por 14 meses

Número da batelada embalada: B

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	15 a 30	 27,27 27,26	 28,29 26,27	 26,29 28,28	 25, 28 26, 29
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	6 a 18	 14,13 14,13	 13,14 13,13	 13,14 13,14	 12,13 12,14
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	 68,69 59,68	 68,66 64,66	 64,68 56,65	 62,67 67,70
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	 0,0 0,0	 0,0 0,0	 0,0 0,0	 0,0 0,0

Tabela 51. Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: C

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	16, 14 14, 15	13, 12 12, 12	12, 12 12, 12	12, 12 13, 12
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	9,8 8,8	7,6 6,6	6,6 6,6	6,7 6,7
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33, 33 32, 34	33, 34 34, 34	34, 35 34, 35	34, 32 34, 34
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,2, 0,1 0,1, 0,2	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 52. Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de.100/50. µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: C

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	16, 14 14, 15	12, 11 11, 11	12, 12 13, 12	12, 12 12, 11
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	9,8 8,8	6,6 5,6	6,6 6,6	6,6 6,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33, 33 32, 34	32, 33 32, 33	36, 37 34, 30	34, 33 33, 33
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,2, 0,1 0,1, 0,2	0,0, 0,0 0,0, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1

(cont.)

Tabela 53 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: C

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	17 a 30	36, 32 33, 35	29,28 29,28	26,28 28,28	29,29 30,30
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	9 a 19	20,18 17,20	15,14 14,14	14,14 14,14	14,16 15,15
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	59,61 59,62	64,63 63,64	64,66 65,66	65,63 67,65
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

(cont.)

Tabela 54 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: C

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	15 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	17 a 30	36, 32 33, 35	28,26 25,27	28,28 29,29	28,28 27,27
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	9 a 19	20,18 17,20	14,13 12,13	14,15 15,15	13,14 13,13
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	59,61 59,62	61,62 64,64	67,71 65,59	65,64 63,64
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

(cont.)

Tabela 55 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: C

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	16, 14 14, 15	14, 13 13, 13	12, 12 12, 13	13,11 13,12	12, 12 12, 13
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	9,8 8,8	8,7 7,7	7,7 7,7	7,7 7,7	6,6 6,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33, 33 32, 34	34, 35 34, 34	34, 34 35, 35	33,32 35,34	35, 34 34, 34
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,2, 0,1 0,1, 0,2	0,1, 0,1 0,1, 0,2	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

Tabela 56 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: C

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	17 a 30	36, 32 33, 35	33, 31 31, 30	29, 29 28, 30	31, 29 31, 32	28, 27 28, 29
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	9 a 19	20, 18 17 20	17, 16 18, 16	15, 16 15, 16	16, 15 16, 17	13, 13 14, 15
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	59, 61 59, 62	64, 65 63, 63	65, 64 67, 66	62, 60 65, 68	65, 70 64, 66
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 57. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH com sobre-envoltório por 14 meses.. meses

Número da batelada embalada: C

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	12, 12 11, 16	12, 12 12, 12	11, 12 12, 12	12,11 11, 12
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	6,6 5,7	6,6 6,6	5,6 6,6	6,6 5,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	34, 35 32, 34	34, 35 32, 34	33, 33 33, 33	34, 35 35, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,0 0,1, 0,0	0,1, 0,1 0,1, 0,1

(cont.)

Tabela 58. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH com sobre-envoltório por 14 meses

Número da batelada embalada: C

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	15 a 30	29, 28 27, 30	27,29 28,27	26, 27 28, 28	28, 27 25, 27
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	6 a 18	15, 14 13, 15	13, 14 15, 14	13, 13 14, 13	14,13 12,13
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	68, 66 63, 66	67, 67 65, 64	61, 64 64, 64	66, 66 68, 66
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 59. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: D

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	 12, 11 11, 11	 11, 10 10, 11	 10, 10 10, 9	9, 10 9, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	 6,6 6,6	 5,5 5,6	 5,5 5,5	5,5 4,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	 36, 36 36, 36	 36, 38 36, 35	 38, 38 38, 37	37, 37 35, 38
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 00	0,0, 0,0 0,0, 00

Nota: NGT = não maior que

(cont.)

Tabela 60. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: D

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	15 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	12, 11 12, 11	10, 9 10, 10	9,9 10,9	9,9 9,8
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	6,6 6,6	5,4 5,5	4,4 4,3	4,4 4,3
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 36 36, 36	36, 37 37, 37	39, 38 39, 39	37, 35 37, 36
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 61 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de... µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: D

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	15 a 30	28, 26 28, 26	26, 25 23, 25	24, 24 24, 23	22, 24 21, 23
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	6 a 18	15, 14 15, 14	13, 12 12, 13	12, 12 12, 11	11, 11 9, 11
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	68, 68 68, 69	70, 72 70, 66	73, 74 73, 71	71, 72 68, 74
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

(cont.)

Tabela 62 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: D

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	15 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	15 a 30	28, 26 28, 26	24, 22 23, 23	20, 20 23, 20	21, 21 21, 19
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	6 a 18	15, 14 15, 14	11, 10 12, 11	8,9 10, 8	10, 9 9,8
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	68, 68 68, 69	71, 71 73, 71	74, 73 76, 76	72, 69 73, 71
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 63 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: D

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	12, 11 11, 11	10, 11 11, 11	11, 10 11, 11	10, 9 9, 9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	6,6 6,6	5,6 5,5	6,5 6,6	5,5 5,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 36 36, 36	36, 36 37, 38	35, 32 33, 36	39, 38 37, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 64 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: D

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	17 a 30	28, 26 28, 26	24, 26 25, 25	26, 26 27, 25	25, 25 25, 26	23, 22 22, 23
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	9 a 19	15, 14 15, 14	12, 14 13, 13	14, 14 14, 13	13, 13 14, 14	12, 11 11, 11
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	68, 68 68, 69	69, 69 71, 71	71, 69 71, 67	68, 62 67, 69	75, 74 72, 71
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 65. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório, Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH com sobre-envoltório por 14 meses

Número da batelada embalada: D

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	9, 10 10, 9	9, 10 10, 9	9, 10 9,8	8,9 9,9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	4,5 5,5	4,5 4,4	4,5 4,3	4,4 4,4
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	35, 37 37, 36	39, 38 38, 38	37, 38 36, 38	32, 38 34, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,1 0,1, 0,0	0,1, 0,1 0,1, 0,1

(cont.)

Tabela 66. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 100/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH com sobre-envoltório por 14 meses

Número da batelada embalada: D

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	15 a 30	22, 23 23, 22	22, 24 23, 23	21, 23 22, 20	21, 22 21, 21
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	6 a 18	10, 11 11, 11	10, 11 11, 10	9, 1 10, 8	9, 10 10, 9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	55 a 80	68,72 72, 71	76, 76 75, 74	72, 73 70, 70	65, 74 66, 73
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 67 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: E

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	12, 11 12, 12	11, 11 10, 11	10, 10 11, 11	10, 8 9,9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	7,6 7,7	6,5 5,6	5,6 6,6	5,4 5,4
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33,32 34,34	36, 37 36, 36	35, 34 35, 36	37, 35 33, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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	0,0, 0,0 0,0, 0,0

*(cont.)

Tabela 68 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 100/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: E

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	12, 11 12, 12	10, 10 9, 11	11, 10 10, 11	10, 9 9,9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	7,6 7,7	5,5 5,6	5,5 5,5	5,4 4,4
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33, 32 34, 34	36, 35 33, 36	37, 35 34, 37	36, 34 34, 36
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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	0,1, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 69 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 250/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: E

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	66, 61 67, 69	62, 61 59, 62	55, 59 63, 63	58, 48 54, 51
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	39, 34 39, 41	32, 31 30, 32	29, 32 34, 34	29, 22 27, 26
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	159, 154 161, 161	173, 177 170, 174	169, 165 169, 173	181, 171 163, 168
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	<2	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

(cont.)

Tabela 70 — Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 250/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: E

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	66,61 67,69	60, 55 54, 62	64, 57 55, 61	56, 50 54, 54
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	39, 34 39, 41	30, 27 28, 32	31, 28 27, 29	26, 23 25, 24
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	159, 154 161, 161	177, 169 162, 173	176, 179 167, 180	174, 165 178, 177
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	< 2	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

(cont.)

Tabela 71 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 250/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: E

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	12, 11 12, 12	12, 14 11, 12	11, 11 10, 11	12, 11 11, 11	10, 10 10, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	7,6 7,7	6,8 6,6	5,6 5,6	7,6 6,6	5,5 5,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33, 32 34, 34	35, 44 34, 36	35, 36 35, 36	36, 34 36, 35	37, 36 36, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 72 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 250/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: E

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	66, 61 67, 69	64, 77 61, 65	61, 63 58,64	68, 65 63, 64	59, 57
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	39, 34 39, 41	35, 44 34, 36	31, 33 30, 33	38, 36 35, 35	31, 30 29, 28
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	159, 154 161, 161	159, 188 162, 165	166, 172 170, 175	172, 162 170, 168	177, 174 176, 177
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	<2	0,0 0,0	0,1 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 73. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50. µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH com sobre-envoltório por 17 meses

Número da batelada embalada: E

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	10, 10 9, 9	10, 10 10, 10	(a) 10	10, 10 9, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	5,5 5,.4	5,5 5,5	(a) 4	5,5 4,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	35, 37 36, 36	35, 37 37, 35	(a) 36	35, 36 35, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,1 0,1, 0,1	(a) 0,0	0,1, 0,1 0,1, 0,1

(cont.)

Tabela 74. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH com sobre-envoltório por 17 meses

Número da batelada embalada: E

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	57, 56 54, 54	58, 56 57, 55	(a) 57	55, 57 52, 55
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	29, 26 25, 25	27, 26 27, 26	(a) 25	28, 30 25, 27
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	170, 182 176, 175	171, 178 178, 168	(a) 182	171, 178 174, 184
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	< 2	0,0 0,0	0,0 0,0	(a) 0	0,0 0,0

Tabela 75 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 250/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: F

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		13, 12			
Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha)	7 a 13	13, 12	12, 11	11, 11	11, 9
• Individual		12, 12	11, 11	11, 11	10, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		8,7			5,4
Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha)	3 a 8	7,7	7,7	6,6	5,5
• Individual		7,7	6,6	6,6	
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		36, 35			
Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha)	28 a 42	36, 35	36, 35	35, 35	36, 34
• Individual		36, 33	36, 35	33, 31	36, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		0,1, 0,1			
Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha)		0,1, 0,1	0,1. 0,1	0,0, 0,1	0,0, 0,0
• Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,0	0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 76 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 250/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: F

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		13, 12			
Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha)	7 a 13	13, 12	11, 11	9, 10	9,10
• Individual		12, 12	11, 12	9, 10	10,10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		8,7			
Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha)	3 a 8	7,7	6,6	4,4	4,5
• Individual		7,7	6,6	4,5	5,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		36, 35			
Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha)	28 a 42	36, 35	34, 36	35, 37	37, 35
• Individual		36, 33	36, 36	36, 38	35, 34
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		0,1, 0,1			
Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha)		0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,1, 0,1
• Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,1, 0,1

(cont.)

Tabela 77 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 250/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: F

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	76, 70 73, 70 68, 72	67, 65	63,61 64, 63	62, 53 61, 58
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	46, 40 43, 42 39, 41	39, 39 36, 35	34, 33 36, 34	32, 26 31, 28
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	173, 170 170, 168 174, 159	176, 169 172, 172	170, 171 163, 154	175, 166 177, 180
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	<2	1,0 1,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

(cont.)

Tabela 78 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 250/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: F

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona		76, 70			
Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha)	42 a 73	73, 70	65, 65	50, 55	54, 55
• Individual		68, 72	63, 68	51, 59	55, 57
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona		46, 40			
Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha)	19 a 45	43, 42	33, 33	22, 28	25, 27
• Individual		39, 41	31, 35	24, 27	27, 28
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona		173, 170			
Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha)	140 a 200	170, 168	166, 178	172, 180	180, 170
• Individual		174, 159	175, 175	180, 187	172, 167
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona		1,0			
Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha)		1,0	0,0	0,0	0,0
• Individual	< 2	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabela 79 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 250/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: F

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		13, 12				
Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha)	7 a 13	13, 12	11, 12	11, 11	10, 12	9, 10
• Individual		12, 12	11, 11	12, 11	11, 12	10, 11
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		8, 7				
Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha)	3 a 8	7, 7	7, 7	6, 6	5, 6	5, 5
• Individual		7, 7	7, 7	7, 6	6, 6	5, 6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		36, 35				
Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha)	28 a 42	36, 35	36, 36	36, 36	32, 36	37, 37
• Individual		36, 33	36, 36	35, 39	37, 36	36, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol		0,1, 0,1				
Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha)		0,1 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0
• Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 80 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 250/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: F

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona		76, 70		65, 64	59, 68	53, 60
Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha)		73, 70	65, 67	66, 65	65, 67	59, 62
• Individual	42 a 73	68, 72	65, 65			
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona		46, 40				
Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha)		43, 42	38, 39	37, 37	31, 37	26, 31
• Individual	19 a 45	39, 41	37, 39	40, 35	35, 37	30, 33
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona		173, 170				
Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha)		170, 168	174, 173	175, 174	152, 175	178, 180
• Individual	140 a 200	174, 159	172, 171	168, 188	178, 173	176, 179
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona		1,0				
Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha)		1,0	0,0	1,0	0,0	0,0
• Individual	<2	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0

Tabela 81. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH com sobre-envoltório por 17 meses

Número da batelada embalada: F

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	10, 10 9, 10	10, 10 10, 10	10, 10 10, 10	10, 10 10, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	5, 5 5, 5	5, 5 5, 5	5, 5 5, 5	5, 5 5, 5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 36 34, 36	38, 37 36, 37	37, 38 35, 38	37, 37 34, 36
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,0 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,1, 0,0	0,1, 0,1 0,1, 0,1

(cont.)

Tabela 82. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 50/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH por 17 meses com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: F

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	59, 57 53, 59	55, 56 55, 57	59, 58 58, 59	55, 60 57, 61
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	30, 29 27, 31	26, 28 27, 28	28, 27 29, 29	28, 30 28, 30
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	177, 180 169, 180	185, 183 179, 186	183, 187 174, 184	180, 182 170, 181
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	< 2	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 83. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: G

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	15, 15 15, 16	13, 12 12, 13	13, 13 12, 14	10, 12 11, 12
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	9, 9 9, 9	7, 7 7, 8	7, 7 6, 7	5, 6 6, 6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	32, 33 34, 35	32, 33 32, 32	33, 36 33, 35	30, 34 31, 33
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,2	0,1. 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 84. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: G

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	15, 15 15, 16	12, 12 11, 11	13, 14 13, 14	11, 11 11, 11
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	9, 9 9, 9	6, 7 6, 6	7, 7 7, 7	6, 6 6, 6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	32, 33 34, 35	33, 32 32, 33	33, 34 34, 33	33, 33 32, 34
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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

(cont.)

Tabela 85. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: G

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	87, 86 88, 92	72, 68 70, 74	77, 74 70, 78	57, 69 66, 72
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	52, 48 53, 54	42, 38 41, 44	43, 40 37, 42	29, 25 36, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	152, 157 159, 165	153, 158 150, 150	160, 174 157, 168	150, 166 150, 161
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	<2	1, 1 1, 1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

(cont.)

Tabela 86. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: G

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	87, 86 88, 92	70, 70 63, 65	75, 77 73, 75	66, 66 65, 66
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	52, 48 53, 54	37, 38 32, 33	39, 42 38, 40	33, 34 33, 33
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	152, 157 159, 165	157, 152 155, 159	160, 163 165, 162	161, 164 158, 168
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	< 2	1,1 1,1	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 87. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: G

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol						
Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha)	7 a 13	15, 15	13, 14	12, 13	14, 12	13, 11
• Individual		15, 16	14, 13	12, 12	12, 12	11, 13
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol						
Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha)	4 a 8	9, 9	6, 8	7, 7	8, 7	7, 6
• Individual		9, 9	8, 7	7, 6	6, 7	6, 7
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol						
Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha)	28 a 42	32, 33	32, 33	32, 33	34, 32	32, 31
• Individual		34, 35	35, 34	32, 33	32, 33	31, 33
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol						
Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha)		0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0
• Individual	NGT 0,5	0,1, 0,2	0,1, 0,1	0,1, 0,1	0,0, 0,0	0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 88. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sem-envoltório

Número da batelada embalada: G

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	87, 86 88, 92	72, 82 81, 76	87, 72 70, 68	78, 70 68, 72	76, 66 66, 73
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	52, 48 53, 54	37, 46 45, 41	38, 41 40, 37	44, 40 35, 38	42, 36 33, 40
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	152, 157 159, 165	155, 156 165, 160	155, 157 155, 161	163, 152 156, 160	156, 149 149, 160
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	<2	1,1 1,1	0,1 1,1	1,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 89. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 em sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°CRH durante 17 meses com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: G

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	12, 12 11, 11	11, 11 12, 10	13, 12 12, 11	11, 11 10, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	6,6 5,5	6,5 6,5	7,6 6,6	6,6 4,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	33, 34 33, 32	33, 33 34, 32	34, 33 34, 32	33, 32 33, 34
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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

(cont.)

Tabela 90. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH por 17 meses com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: G

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	71, 69 62, 62	65, 63 67, 61	73, 71 68, 65	66, 62 58, 61
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	35, 33 28, 29	33, 30 32, 30	39, 37 36, 33	36, 32 26, 31
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	160, 166 161, 154	156, 158 165, 155	167, 161 165, 157	162, 158 163, 166
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	< 2	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 91. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: H

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 10 12, 11	10, 10 11, 10	10, 9 10, 10	9, 9 9, 9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	6, 6 7, 6	6, 6 6, 6	5, 5 5, 5	5, 5 5, 5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	38, 36 37, 36	38, 37 39, 38	39, 38 38, 38	38, 37 39, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,0, 0,1 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

(cont.)

Tabela 92. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: H

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 10 12, 11	9, 10 10, 10	10, 10 10, 10	10, 9 9,9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	6,6 7,6	5,5 5,5	5,5 5,5	5,4 4,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	38, 36 37, 36	38, 36 35, 35	38, 37 38, 38	39, 37 39, 33
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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	0,1, 0,0 0,1, 0,1

(cont.)

Tabela 93. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: H

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	61, 59 66, 62	57, 56 61, 58	57, 55 59, 57	53, 53 55, 54
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	35, 34 39, 34	32, 32 34, 32	30, 28 31, 29	29, 28 28, 27
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	181, 170 175, 172	182, 180 188, 185	185, 181 181, 181	181, 179 189, 181
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	<2	0,0 1,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

(cont.)

Tabela 94. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: H

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	61, 59 66, 62	55, 56 56, 58	60, 61 60, 59	55, 51 50, 51
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	35, 34 39, 34	27, 28 29, 30	31, 32 31, 31	27, 26 24, 27
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	181, 170 175, 172	182, 177 172, 171	188, 182 183, 183	188, 183 193, 163
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	< 2	0,0 1,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 95. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: H

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 10 12, 11	10, 10 10, 10	10, 11 11, 10	9, 9 10, 10	9, 9 10, 9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	6,6 7,6	6,6 6,6	5,6 6,5	5,5 5,5	4,5 5,4
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	38, 36 37, 36	37, 35 36, 37	36, 37 38, 37	36, 37 38, 38	39, 38 39, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,0 0,1 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	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 96. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: H

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	61, 59 66, 62	59, 58 59, 58	61, 61 61, 59	54, 54 57, 55	54, 54 59, 53
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	35, 34 39, 34	33, 34 36, 34	32, 33 32, 32	28, 28 30, 29	26, 27 31, 26
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	181, 170 175, 172	180, 170 172, 177	169, 175 180, 175	175, 179 183, 182	189, 185 189, 181
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	<2	0,0 1,0	0,1 1,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 97. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH por 17 meses com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: H

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	9, 9 10, 9	9, 9 9, 9	10, 10 9, 10	9, 10 9,9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	5, 5 5, 4	5, 4 4, 5	5, 5 5, 5	4, 5 4, 5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	37, 37 36, 37	38, 38 38, 37	36, 36 37, 36	37, 38 35, 36
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,0, 0,1	0,1, 0,0 0,2, 0,0

(cont.)

Tabela 98. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/60%RH por 17 meses com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: H

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	42 a 73	55, 54 57, 55	54, 53 51, 53	56, 55 55, 57	51, 56 51, 55
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	19 a 45	27, 27 28, 26	27, 26 24, 27	29, 28 27, 28	26, 28 23, 27
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	140 a 200	179, 184 178, 183	184, 184 188, 183	177, 179 183, 178	178, 184 175, 191
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	< 2	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0

Tabela 99. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: I

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 12 12, 11	11, 11 11, 10	10, 10 10, 10	10, 10 9, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	7, 7 7, 7	6, 6 6,6	5,5 6,6	5,5 5,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	34, 35 35, 33	31, 36 33, 34	36, 35 36, 36	33, 36 33, 33
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 100. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 250/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: I

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 12 12, 11	10, 10 10, 10	10, 9 8, 9	9, 9 9, 9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	3 a 8	7,7 7,7	5,5 5,6	5,4 4,4	5,4 5,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	34, 35 35, 33	35, 34 37, 37	37, 34 32, 36	36, 34 34, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	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, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 101. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: I

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	127, 130 129, 125	119, 122 121, 112	112, 111 117, 116	110, 114 105, 116
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	75, 76 77, 75	70, 71 71, 62	60, 59 64, 64	60, 61 55, 63
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	325, 339 337, 322	301, 354 326, 333	349, 346 350, 349	326, 346 325, 319
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 1,1	1,0 1,1	1,1 1,1

(cont.)

Tabela 102. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: 1

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	127, 130 129, 125	110, 110 109, 114	110, 96 91, 99	100, 95 106, 104
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	75, 76 77, 75	59, 60 59, 62	60, 50 48, 48	51, 50 57, 56
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	325, 339 337, 322	342, 332 364, 364	360, 337 313, 348	351, 335 342, 349
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 1,1	0,0 0,0	1,1 1,1

Tabela 103. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: I

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 12 12, 12	11, 11 12, 11	10, 11 11, 11	10, 11 11, 11	10, 10 10, 9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	7, 7 7, 7	6, 6 7, 6	6, 7 6, 6	6, 6 6, 6	6, 6 5, 5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	34, 35 35, 33	37, 37 37, 35	35, 36 36, 36	34, 34 35, 35	36, 34 35, 33
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 104. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: I

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	127, 130 129, 125	127, 125 131, 117	116, 128 119, 127	114, 124 125, 118	118, 113 113, 105
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	75, 76 77, 75	70, 68 73, 66	66, 73 69, 72	67, 72 71, 67	65, 64 62, 56
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	325, 339 337, 322	355, 362 358, 341	336, 352 346, 348	326, 324 337, 345	345, 332 344, 322
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,0

Tabela 105. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25oC/60%RH, por 17 meses com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: I

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	10, 9 9, 9	9, 9 10, 10	10, 10 10, 9	9, 9 9, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	6,4 5,5	5,5 5,5	5,5 5,5	4,5 5,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	35, 38 36, 36	37, 36 37, 38	36, 36 35, 34	35, 34 35, 36
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,1, 0,0 0,1, 0,1	0,1, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 106. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25oC/60%RH, com sobre-envoltório por 17 meses

Número da batelada embalada: I

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	107, 101 103, 103	101, 101 107, 112	115, 108 108, 104	105, 102 101, 108
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	70, 50 51, 53	54, 51 55, 59	62, 56 56, 55	50, 55 52, 57
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	344, 375 351, 359	361, 355 369, 375	359, 353 347, 341	344, 334 344, 353
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,0 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1

Tabela 107. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: J

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 11 12, 12	10, 11 10, 10	10, 11 11, 10	9, 10 10, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	7,7 7,6	6,6 6,6	5,6 6,5	5,5 5,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	35, 36 35, 32	35, 34 35, 34	36, 36 36, 36	36, 37 36, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 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

(cont.)

Tabela 108. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: J

Condição de armazenagem 25°C/60% RH

Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 11 12, 11	10, 10 9, 9	10, 10 10, 10	10, 10 11, 9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	7,7 7,6	5,5 5,5	6,5 6,5	6,5 6,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	35, 36 35, 32	35, 33 36, 35	38, 37 37, 37	35, 35 36, 34
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,1, 0,1 0,1, 0,0

(cont.)

Tabela 109. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: J

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	125, 124 127, 116	114, 118 114, 113	113, 124 119, 115	105, 108 110, 109
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	75, 77 77, 70	65, 70 65, 67	61, 70 65, 60	54, 56 58, 58
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	336, 344 344, 309	338, 329 340, 325	354, 350 359, 358	363, 369 352, 341
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1	1,0 0,1

(cont.)

Tabela 110. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: J

Condição de armazenagem 25°C/60% RH
Teste completo

	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	125, 124 127, 116	1111, 108 193, 106	113, 113 115, 114	113, 108 117, 105
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	75, 77 77, 70	59, 60 55, 57	61, 61 62, 59	64, 58 64, 56
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	336, 344 344, 309	343, 330 353, 342	363, 358 361, 367	350, 349 355, 344
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1

Tabela 111. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: J

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 11 12, 11	11, 11 11, 11	11, 11 11, 11	11, 11 11, 10	9, 10 10, 11
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	7,7 7,6	6,6 6,6	6,7 6,6	7,7 7,6	5,6 5,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	35, 26 35, 32	35, 36 35, 35	34, 36 36, 34	34, 34 32, 34	35, 36 35, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,0	0,1 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 112. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: J

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	125, 124 127, 116	121, 121 120, 120	118, 123 122, 118	124, 127 123, 115	103, 116 108, 117
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	75, 77 77, 70	67, 67 69, 66	71, 73 71, 70	72, 75 73, 64	54, 66 60, 66
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	336, 344 344, 309	339, 348 337, 343	325, 345 346, 331	334, 331 314, 332	341, 353 341, 361
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1

Tabela 113. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg sem sobre-envoltório

Amostras previamente armazenadas a 25°C/ 60%RH com sobre-envoltório por 17 meses

Número da batelada embalada: J

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	9, 10 10, 10	10, 10 10, 10	10, 10 9, 10	10, 11 10, 10
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	4,6 5,5	5,5 5,5	5,6 5,5	6,6 5,6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 36 35, 36	36, 35 37, 35	35, 35 34, 36	38, 37 34, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,0, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,0, 0,1	0,0, 0,1 0,0, 0,1	0,1, 0,1 0,0, 0,1

(cont.)

Tabela 114– Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: J

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	100, 115 108, 115	114, 105 115, 107	107, 114 99, 112	108, 117 116, 114
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	49, 61 57, 59	58, 53 80, 56	57, 63 52, 61	61, 63 60, 64
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	346, 359 341, 360	355, 341 366, 348	344, 348 338, 357	367, 365 340, 353
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	0,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1

Tabela 115 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: K

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 12 12, 12	11, 11 11, 11	9, 11 10, 10	10, 11 11, 9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	7, 7 8, 7	6, 6 6, 6	5, 6 5, 6	6, 6 6, 5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 37 37, 39	35, 37 36, 36	34, 36 35, 38	36, 37 37, 34
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 116 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: K

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 12 12, 12	10, 10 10, 9	10, 8 10, 9	9, 9 10, 9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	7,7 8,7	6,5 6,5	5,4 5,4	5,5 5,5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 37 37, 39	36, 38 35, 36	36, 34 38, 36	36, 36 36, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,2	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 117: Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: K

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	124, 132 138, 136	118, 124 120, 119	104, 120 113, 117	113, 118 118, 104
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	76, 80 83, 81	69, 71 70, 68	54, 67 61, 63	64, 65 66, 57
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	344, 353 352, 371	356, 363 353, 349	334, 350 340, 385	353, 361 367, 337
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 1,1	0,1 1,1	1,0 1,0

(cont.)

Tabela 118 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: K

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	124, 132 138, 136	115, 113 111, 108	107, 85 107, 94	103, 103 112, 105
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	76, 80 83, 81	67, 60 64, 55	55, 41 55, 48	57, 52 60, 56
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	344, 353 352, 371	351, 368 342, 361	356, 340 382, 359	350, 355 356, 365
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 1,1	0,0 0,0	1,0 1,1

Tabela 119 – Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) com sobre-envoltório

Número da batelada embalada: K

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	11, 12 12, 12	10, 10 10, 10	11, 11 11, 11	11, 10 11, 11	10, 11 11, 11
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	7, 7 8, 7	6, 6 7, 6	6, 6 6, 6	6, 5 6, 7	6, 6 6, 6
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 37 37, 39	34, 35 37, 36	35, 36 35, 35	35, 34 32, 38	32, 35 35, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	0,1, 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, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 120: Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: K

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	124, 132 138, 136	111, 114 129, 111	117, 121 120, 120	118, 108 125, 126	113, 121 118, 122
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	76, 80 83, 81	66, 68 77, 63	69, 69 70, 71	66, 58 72, 72	65, 68 65, 70
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	344, 353 352, 371	330, 340 354, 345	339, 353 339, 344	340, 329 310, 355	315, 343 345, 340
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,1	1,1 1,2

Tabela 121. Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg sem sobre-envoltório Amostras previamente armazenadas a 25°/60% com sobre-envoltório por 17 meses

Número da batelada embalada: K

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona		109, 111	100, 106	119, 109	108, 110
Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha)	96 a 150	109, 105	103, 102	110, 109	111, 103
• Individual					
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona		58, 59	53, 56	62, 56	60, 57
Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha)	43 a 92	58, 54	55, 55	61, 61	58, 56
• Individual					
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona		373, 349	351, 361	369, 348	365, 352
Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha)	290 a 400	367, 361	343, 340	357, 351	352, 347
• Individual					
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona					
Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha)		1,01	1,1	1,1	1,1
• Individual	NGT 2	1,0	1,1	1,1	1,1

Tabela 123 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: L

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	10, 10 10, 10	8, 8 9, 9	8, 8 8, 8	9, 8 8, 8
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	6, 6 5, 6	5, 4 5, 5	4, 4 4, 4	5, 4 4, 4
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 34 36, 35	36, 36 37, 37	36, 37 35, 36	36, 36 36, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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

(cont.)

Tabela 124 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: L

Condição de armazenagem 25°C/60%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol					
Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha)	7 a 13	10, 10	10, 9	8, 6	9, 9
• Individual		10, 10	9, 9	7, 7	8, 8
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol					
Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha)	4 a 8	6, 6	5,5	4, 3	5, 5
• Individual		5, 6	5, 5	3, 4	5, 5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol					
Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha)	28 a 42	36, 34	36, 37	36, 35	36, 38
• Individual		36, 35	35, 36	35, 36	34, 35
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha)					
• Individual		0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0
	NGT 0,5	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0	0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 125 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: L

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	1 mês	3 meses	6 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata de propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	116, 115 105, 108	94, 90 101, 104	90, 93 89, 92	104, 94 88, 93
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	67, 70 80, 64	52, 48 54, 59	46, 49 47, 50	56, 49 44, 48
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	355, 337 348, 343	350, 355 358, 360	352, 367 342, 358	356, 354 357, 358
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,0 0,1	0,0 0,0	0,0 0,0

(cont.)

Tabela 126 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: L

Condição de armazenagem 25°C/60%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	9 meses	12 meses	18 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	116, 115 105, 108	109, 96 96, 100	92, 71 79, 83	97, 97 95, 94
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	67, 70 60, 64	57, 51 52, 52	47, 32 38, 40	53, 54 52, 50
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	355, 337 348, 343	357, 361 345, 355	360, 354 347, 363	360, 381 345, 353
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 0,1	0,0 0,0	1,1 1,1

Tabela 127 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: L

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 13	10, 10 10, 10	10, 9 9, 9	9,9 8, 9	10, 9 10, 10	8, 7 9, 8
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	6, 6 5, 6	6, 5 5, 5	5, 5 5, 5	6 ,5 5, 5	4, 4 5, 5
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 34 36, 35	38, 36 35, 37	37, 36 36, 37	36, 34 35, 36	36, 36 36, 36
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 0,5	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 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

(cont.)

Tabela 128 - Dados de estabilidade para Produto de 60 doses de 500/50 µg DISKUS(R) sem sobre-envoltório

Número da batelada embalada: L

Condição de armazenagem 25°C/75%RH

Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem				
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses	3 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	96 a 150	116, 115 105, 108	113, 102 101, 97	97, 99 94, 104	109, 106 109, 107	91, 82 97, 94
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	43 a 92	67, 70 60, 64	63, 60 58, 56	53, 55 53, 59	62, 59 61, 61	48, 46 52, 51
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	290 a 400	355, 337 348, 343	371, 346 345, 356	359, 350 345, 357	349, 333 340, 355	354, 351 356, 356
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata Propionato de fluticasona Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 2	1,1 1,1	1,1 1,1	0,1 0,1	1,1 1,1	0,1 0,0

Tabela 129 - Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg sem sobre-envoltório Amostras previamente armazenadas a 25°/60% com sobre-envoltório por 17 meses

Número da batelada embalada: L

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata salmeterol Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha) • Individual	7 a 13	8, 7 8, 8	8, 9 7, 8	9, 7 8, 8	9, 9 9, 9
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata salmeterol Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha) • Individual	4 a 8	4,4 4,4	4,4 4,4	4,4 4,4	4,4 4,4
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata salmeterol Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha) • Individual	28 a 42	36, 35 36, 36	35, 36 34, 35	34, 35 37, 35	36, 37 36, 37
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata salmeterol Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha) • Individual	NGT 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

(cont.)

Tabela 130 - Dados de estabilidade para Produto 60 Doses DISKUS(R) 500/50 µg sem sobre-envoltório Amostras previamente armazenadas a 25°/60% com sobre-envoltório por 17 meses

Número da batelada embalada: L

Condição de armazenagem 25°C/75%RH
Teste completo

Teste	Fim da especificação de vida	Tempo de armazenagem			
		Inicial	2 semanas	1 mês	1,5 meses
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona		86, 83	86, 96	96, 83	95, 98
Soma dos estágios.1-5 (µg por bolha)	96 a 150	94, 91	79, 92	85, 86	97, 96
• Individual					
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona		44, 43	46, 49	49, 43	51, 47
Soma dos estágios.3-4 (µg por bolha)	43 a 92	49, 46	42, 50	43, 45	48, 49
• Individual					
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona		356, 354	350, 364	337, 348	358, 371
Soma dos estágios.TP0. (µg por bolha)	290 a 400	353, 359	340, 349	371, 347	359, 372
• Individual					
Distribuição de tamanho de partícula por Impactação em Cascata propionato de fluticasona					
Soma dos estágios.6-7 & F. (µg por bolha)		0,0	1,1	0,0	0,0
• Individual	NGT 2	0,0	0,0	0,0	0,1

A invenção foi descrita com referência às formas de realização expostas acima. Deve ser observado que tais formas de realização são somente para fins ilustrativos e não limitam o escopo da invenção como definidas pelas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para formar lactose adequada para uso em uma formulação farmacêutica, caracterizado pelo fato de compreender:

fornecer uma pluralidade de partículas de lactose contendo não mais do que 10% p/p de partículas de lactose, tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos;

moer a pluralidade de partículas de lactose para produzir uma pluralidade de partículas de lactose moídas, com um tamanho médio de partícula, (D50), variando de cerca de 50 mícrons a cerca de 100 mícrons; e

classificar dita pluralidade de partículas de lactose moídas em pelo menos duas frações, compreendendo uma fração fina e uma fração grosseira, em que a fração fina tem um tamanho médio de partícula, (D50), variando de cerca de 3 mícrons a cerca de 50 mícrons e a fração grosseira tem um tamanho médio de partícula, (D50), variando de cerca de 40 mícrons a cerca de 250 mícrons.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita etapa de fornecer uma pluralidade de partículas de lactose, contendo não mais do que 10% p/p de partículas de lactose tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos, compreender obter a pluralidade de partículas de lactose por um processo de cristalização.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita etapa de fornecer uma pluralidade de partículas de lactose contendo não mais do que 10 % p/p de partículas de lactose, tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos, compreender obter dita pluralidade de partículas de lactose por peneiramento de uma fonte de lactose, para produzir a pluralidade de partículas de lactose contendo não mais do que 10% p/p de partículas de lactose, tendo um tamanho de partícula médio volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita etapa de fornecer uma pluralidade de partículas de lactose, contendo não mais do que 10 % p/p de partículas de lactose, tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos, compreender obter dita pluralidade de partículas de lactose por classificação de uma fonte de lactose em duas frações compreendendo uma fração fina e dita pluralidade de partículas de lactose compreender não mais do que 10 % p/p de partículas de lactose, tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 – 4, caracterizado pelo fato da lactose ser selecionada do grupo consistindo de lactose anidra, monoidrato de lactose e suas combinações.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender ainda combinar pelo menos um medicamento com uma composição de lactose, para formar uma formulação farmacêutica, a composição de lactose compreendendo de 0 a 100 % em peso da fração grosseira e de 0 a 100 % em peso da fração fina.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender ainda:

combinar pelo menos uma parte da fração grosseira com pelo menos uma parte da fração fina, para formar uma composição de lactose; e

combinar a composição de lactose com pelo menos um medicamento, para formar uma formulação farmacêutica.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender ainda combinar: (i) de 0 a 100 % em peso da fração grosseira, (ii) de 0 a 100 % em peso da fração fina e (iii) pelo menos um medicamento, para formar uma formulação farmacêutica.

9. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato da formulação farmacêutica ser uma formulação farmacêutica em

pó, adequada para inalação.

10. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de dito pelo menos um medicamento ser selecionado do grupo consistindo de analgésicos, preparações anginais, antiinfecciosos, antiistaminas, antiinflamatórios, antitussígenos, broncodilatadores, diuréticos, anticolinérgicos, hormônios, xantinas, proteínas terapêuticas e peptídeos, seus sais, seus ésteres, seus solvatos e suas combinações.

11. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de pelo menos um medicamento compreender pelo menos um beta agonista.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de pelo menos um beta agonista ser selecionado do grupo consistindo de salbutamol, terbutalina, salmeterol, bitolterol, formoterol, seus ésteres, seus solvatos, seus sais e suas combinações.

13. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de pelo menos um beta agonista compreender xinafoato de salmeterol.

14. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato do pelo menos um beta agonista compreender sulfato de salbutamol.

15. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato do pelo menos um medicamento compreender pelo menos um esteróide antiinflamatório.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato do pelo menos um esteróide antiinflamatório ser selecionado do grupo consistindo de mometasona, beclometasona, budesonida, fluticasona, dexametasona, flunisolida, triancinolona, seus ésteres, seus solvatos, seus sais e suas combinações.

17. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato do pelo menos um esteróide antiinflamatório compreender

propionato de fluticasona.

18. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato do pelo menos um medicamento compreender pelo menos um beta agonista e pelo menos um esteróide antiinflamatório.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato do pelo menos um beta agonista compreender xinafoato de salmeterol e o pelo menos um esteróide antiinflamatório compreender propionato de fluticasona.

20. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato do pelo menos um medicamento ser selecionado do grupo consistindo de beclometasona, fluticasona, flunisolida, budesonida, rofleponida mometasona, triancinolona, noscapina, albuterol, salmeterol, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, terbutalina, tiotrópio, ipatrópio, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, isoetarina, tulobuterol, (-)-4-amino-3,5-dicloro-α-[[[6-[2-(2-piridinil)etóxi]hexil]metil] benzenometanol, seus ésteres, seus solvatos, seus sais e suas combinações.

21. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de pelo menos um medicamento ser selecionado do grupo consistindo de sulfato de albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona e suas combinações.

22. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de dita formulação farmacêutica compreender ainda pelo menos um excipiente adicional.

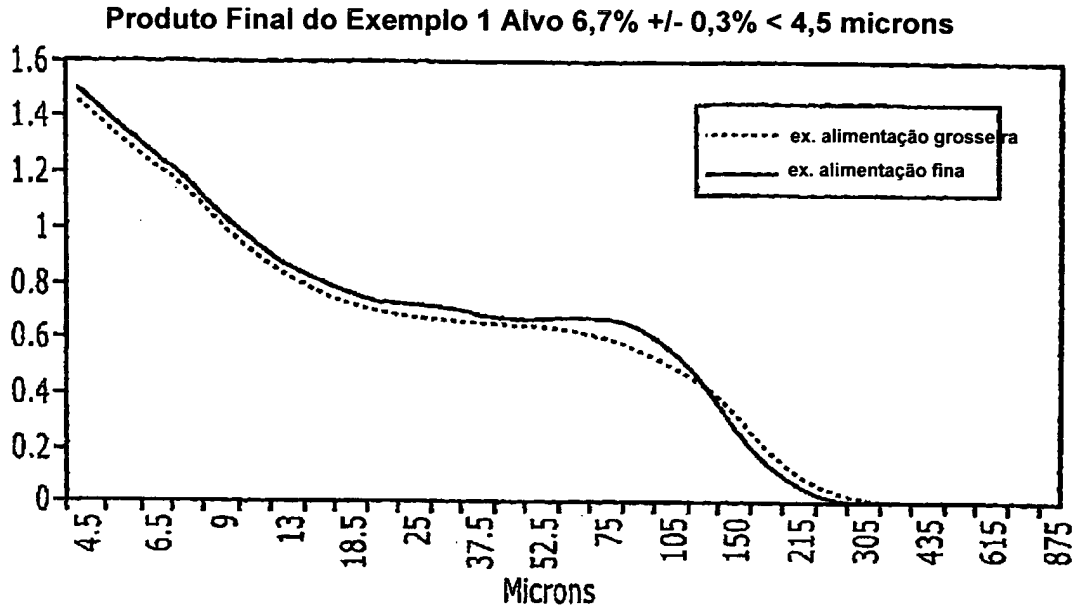


Figura 1

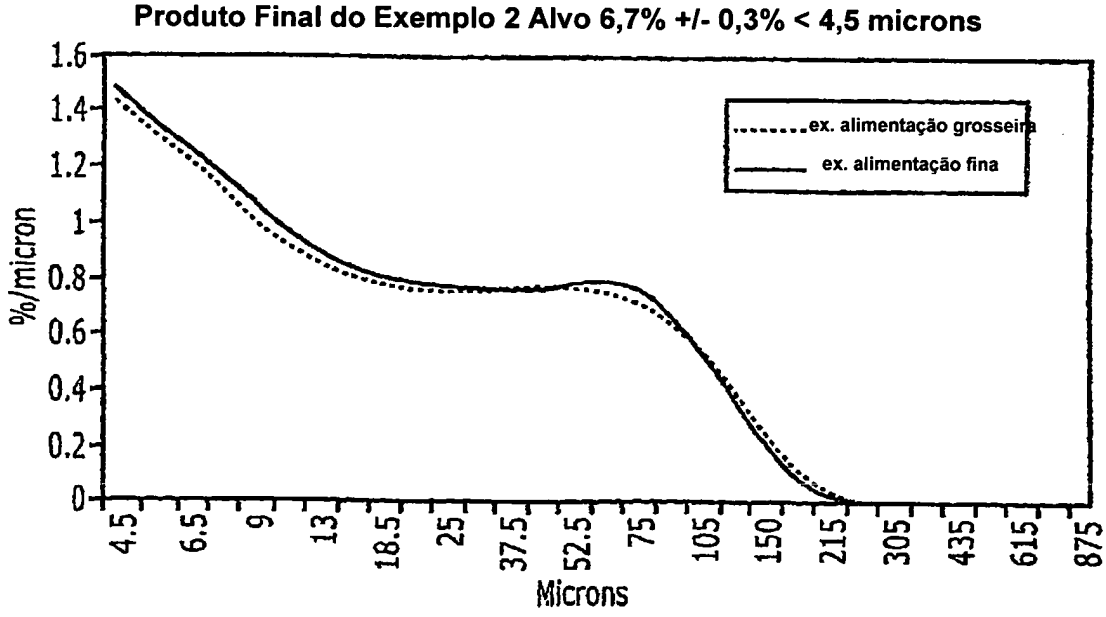


Figura 2

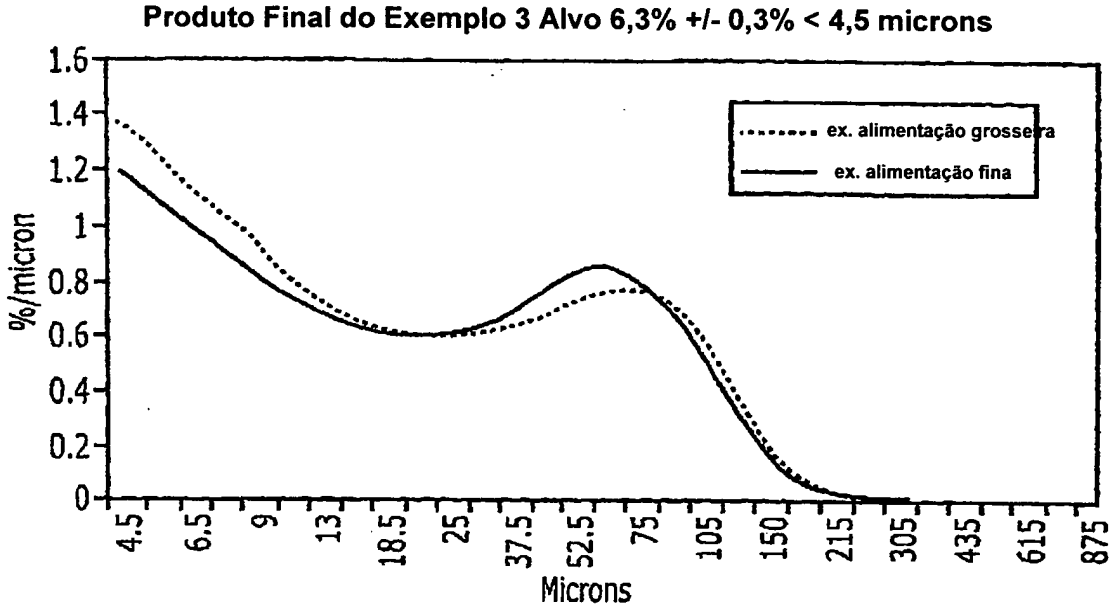


Figura 3

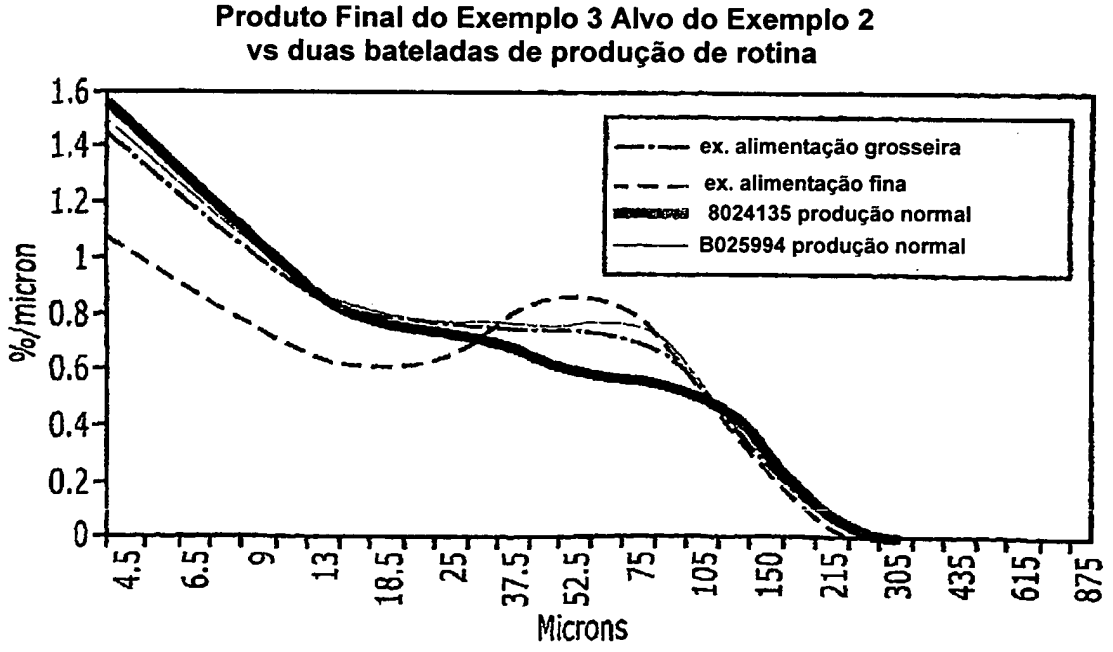


Figura 4

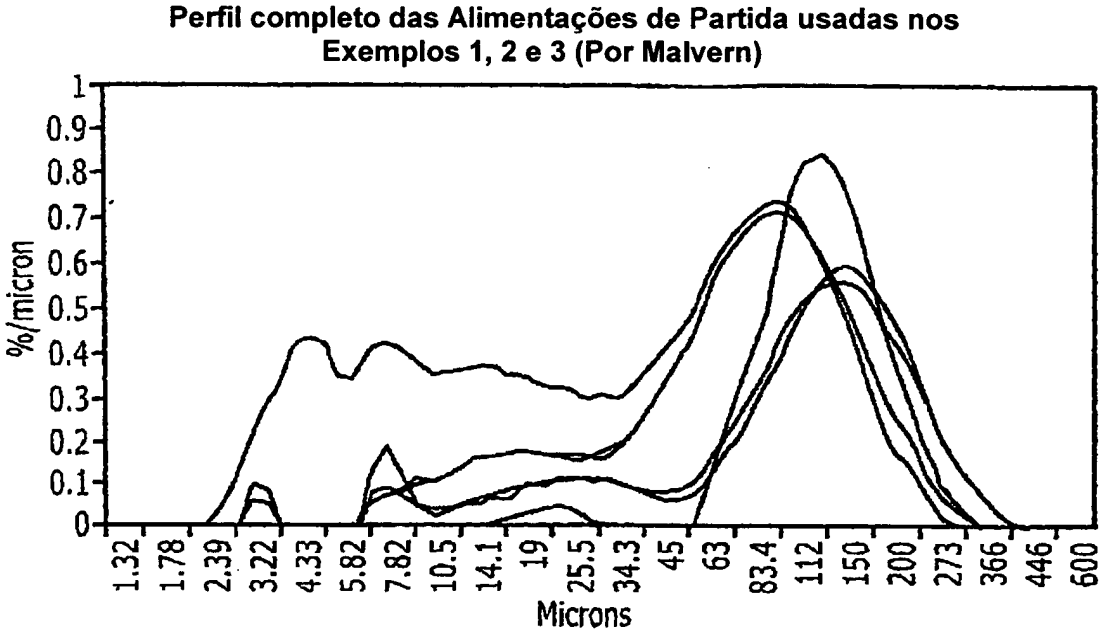


Figura 5

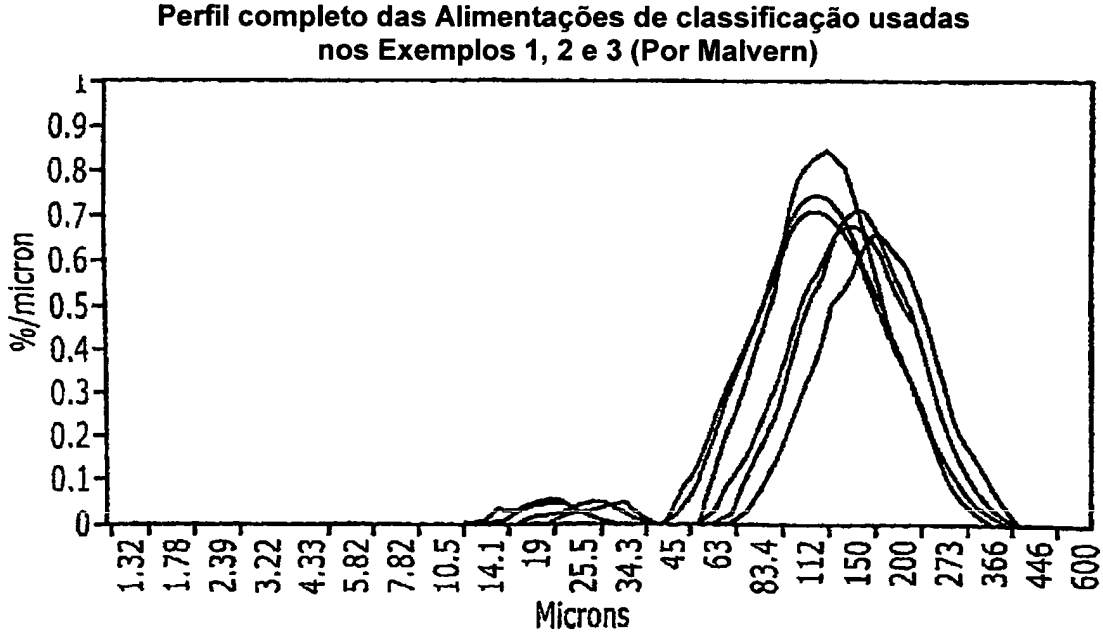


Figura 6

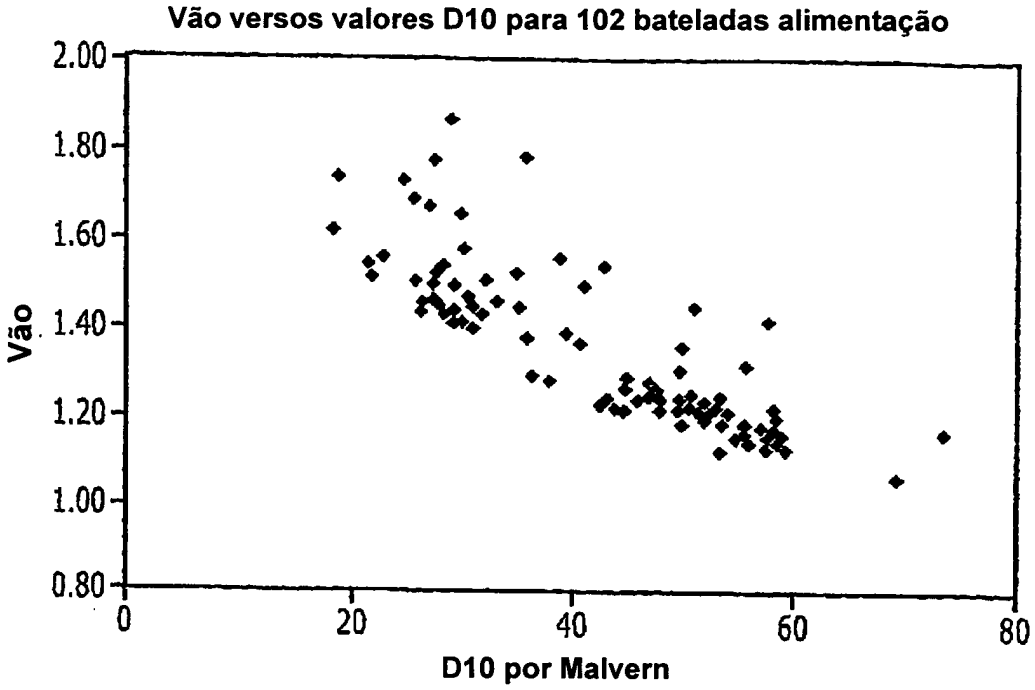


Figura 7

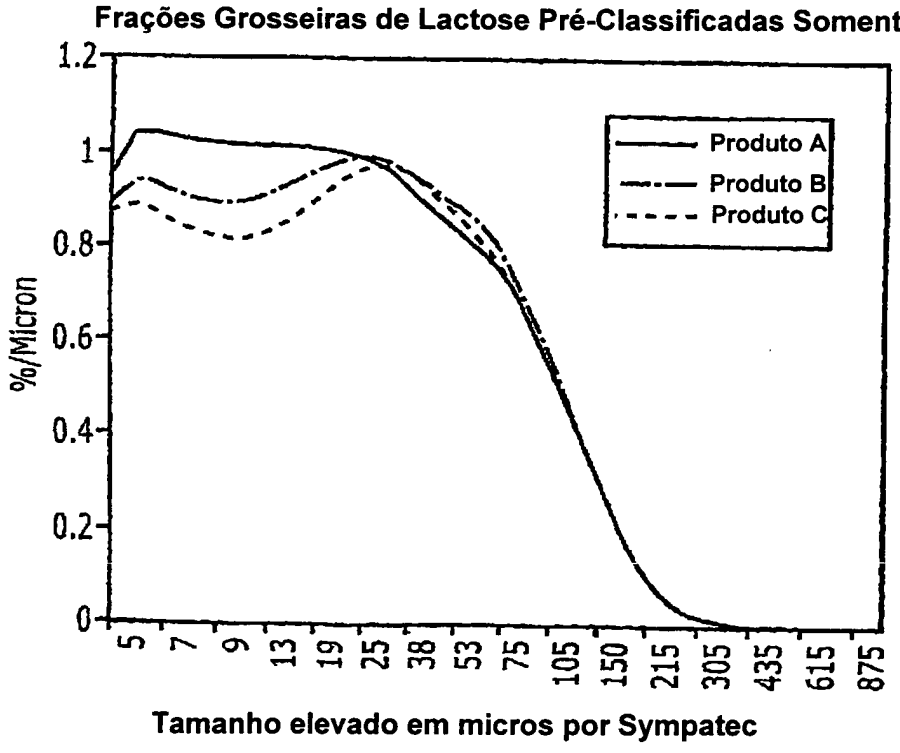


Figura 8

RESUMO

"PROCESSO PARA FORMAR LACTOSE ADEQUADA PARA USO EM UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA"

Um processo para formar lactose adequada para uso em uma formulação farmacêutica, compreendendo fornecer uma pluralidade de partículas de lactose contendo não mais do que 10% p/p de partículas de lactose, tendo um tamanho médio de partícula volumétrico de cerca de 70 mícrons ou menos; moer a pluralidade de partículas de lactose para produzir uma pluralidade de partículas de lactose moídas, com um tamanho médio de partícula, (D50), variando de cerca de 50 mícrons a cerca de 100 mícrons; e classificar a pluralidade de partículas de lactose moídas em pelo menos duas frações, compreendendo uma fração fina e uma fração grosseira, em que a fração fina tem um tamanho médio de partícula, (D50), variando de cerca de 3 mícrons a cerca de 50 mícrons e a fração grosseira tem um tamanho médio de partícula, (D50), variando de cerca de 40 mícrons a cerca de 250 mícrons.