



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **335308**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C13K 5/00 (2006.01)

C07H 3/00 (2006.01)

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20073793	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.02.06 PCT/US2006/04032
(22)	Inng.dag	2007.07.20	(85)	Videreføringsdag	2007.07.20
(24)	Løpedag	2006.02.06	(30)	Prioritet	2005.02.10, US, 60/651,755
(41)	Alm.tilgj	2007.11.07			
(45)	Meddelt	2014.11.10			
(73)	Innehaver	Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, GB-TW89GS BRENTFORD, MIDDLESEX, Storbritannia			
(72)	Oppfinner	DMV-Fonterra Excipients Technology GmbH, Klever Strasse 187, DE-47574 GOCH, Tyskland			
		Stephen Newman, c/o GlaxoSmithKline, Park Road, GB-SG120DP HERFORDSHIRE WARE, Storbritannia			
		Rudolph Johanus Damhuis, c/o Friesland Foods Domo, Needsweg 23, NL-7271AB BORCULO, Nederland			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av laktose for anvendelse i en farmasøytisk formulering			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 03/088943 A1 WO 96/23485 A1			
(57)	Sammendrag				

En fremgangsmåte for å danne laktose egnet for anvendelse i en farmasøytisk formulering omfatter tilveiebringelse av en mengde laktosepartikler inneholdende ikke mer enn 10% vekt/vekt av laktosepartikler som har en volum gjennomsnittlig partikkelstørrelse på ca. 70 mikron eller mindre; maling av mengden av laktosepartikler for å gi en mengde malte laktosepartikler med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse (D50) i området fra ca. 50 mikron til ca. 100 mikron; og sortering av mengden av malte laktosepartikler i minst to fraksjoner omfattende en fin fraksjon og en grov fraksjon hvor den fine fraksjon har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse (D50) i området fra ca. 3 mikron til ca. 50 mikron og den grove fraksjon har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse (D50) i området fra ca. 40 mikron til ca. 250 mikron.

Den foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av laktose for anvendelse i en farmasøytisk formulering.

På området inhaleringsterapi er det generelt ønskelig å anvende terapeutiske molekyler som har en partikkelstørrelse (dvs. diameter) i området 1 til 10 μm . Bærermolekyler eller tilsetningsmidler, så som laktose, for inhalerte terapeutiske preparater omfatter også partikler med betydelig større diameter (f.eks. 100 til 150 μm) som typisk ikke penetrerer inn i de øvre luftveier i samme grad som den aktive bestanddel. Generelt er det foretrukket å anvende en mindre partikkelstørrelse for laktosen eller en laktoseblanding som har et definert forhold av grov og fin laktose.

Laktose-partikkelstørrelse og partikkelstørrelsesfordeling vil også, i mange tilfeller, innvirke betydelig på farmasøytiske og biologiske egenskaper, så som for eksempel biotilgjengelighet. For eksempel er det velkjent at grov laktose i krystallinsk form har en rimelig strømningshastighet og god fysisk stabilitet mens fint laktosepulver, så som det produsert ved konvensjonell finmaling eller knusing, generelt mangler gode flyteegenskaper. Laktose fremstilt ved konvensjonell spraytørking mangler enten ønskede flyteegenskaper eller inneholder for mange laktosekrystaller med stor størrelse.

Det er velkjent at én spesiell ulempe forbundet med konvensjonelle metoder for å produsere farmasøytisk kvalitet laktose gjelder uønskede variasjoner i partikkelstørrelse, morfologi og partikkelstørrelsesfordeling. Slike produksjonsmetoder er spesielt problematiske ved at de ofte fører til for høye og uønskede variasjoner i den fine partikkelmasse ("FPMass") av farmasøytiske formuleringer ved anvendelse av slik laktose. FPMass er vekten av medikament innen en gitt dose med ønsket størrelse som når luftveier for å være effektive. For eksempel kan en ønsket størrelse defineres som omtrent 1 mikron til 10 mikron som målt ved laser-spredningsteknikker.

Laktose-morfologi er antatt å være en annen viktig parameter å kontrollere og det er antatt at graden av overflate-grovheter kan innvirke på interaksjonen mellom laktose-partikkelen og tilsetningsmiddel og blir som sådan nå ofte målt som del av laktose-seleksjonskriterier. Se f.eks. Pharmaceutical Technology Europe April 2004, side 23.

Det er mulig at to laktosepartikler kan måles til samme partikkelstørrelse, men hvis én er glatt, f.eks. umalt krystallinsk laktose og den andre er en malt krystall med grovere overflate, kan disse assosiere i forskjellig grad med det aktive middel og således påvirke enten den innledende FPMass-
5 ytelse eller livsstabilitetsytelsen av produktet.

Fra WO 03/088943 er det kjent en tørr farmasøytisk pulver-sammensetning omfattende malt laktose.

Fra WO 96/23485 er det kjent bærerpartikler for tørrpulverinhalatorer og fremstilling av bærerpartiklene.

10 Foreliggende oppfinnelse forsøker å møte problemet ovenfor forbundet med konvensjonelle fremgangsmåter for produksjon av laktose og tilveiebringer en fremgangsmåte for å produsere laktose som har reduserte nivåer av variasjon av både partikkelstørrelsesfordeling og partikkelmorfologi.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for å
15 danne laktose som er egnet for anvendelse i en farmasøytisk formulering og som har en forutbestemt partikkelstørrelsesfordeling. Fremgangsmåten omfatter tilveiebringelse av en mengde umalte laktosepartikler inneholdende ikke mer enn 10% vekt/vekt av laktosepartikler som har en volum-gjennomsnittlig partikkelstørrelses på ca. 70 mikron eller mindre, hvor nevnte
20 trinn med tilveiebringelse av en mengde laktosepartikler inneholdende ikke mer enn 10% vekt/vekt av laktosepartikler som har en volum-gjennomsnittlig partikkelstørrelses på ca. 70 mikron eller mindre omfatter oppnåelse av nevnte mengde laktosepartikler ved sortering av en kilde for laktose i to fraksjoner omfattende en fin fraksjon og nevnte mengde av laktosepartikler inneholdende
25 ikke mer enn 10% vekt/vekt av laktosepartikler som har en volum-gjennomsnittlig partikkelstørrelses på ca. 70 mikron eller mindre;

maling av mengden av laktose partikler, for å gi en mengde malte laktosepartikler med en gjennomsnittlig partikkelstørrelses (D50) i området fra ca. 50 mikron til ca. 100 mikron;

30 sortering av nevnte mengde av malte laktosepartikler i minst to fraksjoner omfattende en fin fraksjon og en grov fraksjon hvor den fine fraksjon har en gjennomsnittlig partikkelstørrelses (D50) i området fra ca. 3 mikron til

ca. 50 mikron og den grove fraksjon har en gjennomsnittlig partikkelstørrelses (D50) i området fra ca. 40 mikron til ca. 250 mikron; og

kombinering av (i) fra 0 til 100 vekt% av den grove fraksjonen med (ii) fra 0 til 100 vekt% av den fine fraksjonen for å danne et laktosepreparat.

5 I én utførelsesform kan passende mengder av grove og fine fraksjoner kombineres med minst ett medikament for å danne en farmasøytisk formulering.

Disse og andre aspekter er omfattet av foreliggende oppfinnelse.

10 Kort beskrivelse av tegningene

FIG. 1 illustrerer en partikkelstørrelsesprofil for laktose dannet i henhold til Eksempel 1.

FIG. 2 illustrerer en partikkelstørrelsesprofil for laktose dannet i henhold til Eksempel 2.

15 **FIG. 3** illustrerer en partikkelstørrelsesprofil for laktose dannet i henhold til Eksempel 3.

FIG. 4 illustrerer en sammenligning av en partikkelstørrelsesprofil for laktose dannet i henhold til Eksempel 2 med to konvensjonelle produksjonsprosesser.

20 **FIG. 5** illustrerer partikkelstørrelsesfordeling av den innledende krystallinske A matingslaktose anvendt i Eksempler 1, 2 og 3. Denne viser de varierende mengder av laktose i mindre enn 60 mikron regionen.

FIG. 6 illustrerer partikkelstørrelsesfordeling av krystallinsk A matingslaktose etter at den har vært sortert for å fjerne majoriteten av de mindre krystallinske laktosepartikler.

25 **FIG. 7** illustrerer korrelasjonen mellom D10 og Span of Feed laktose-batcher.

FIG. 8 illustrerer partikkelstørrelsesfordelingen for pre-sortert laktose, grov fraksjon.

30

Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet med hensyn til utførelsesformene angitt her.

Det skal bemerkes at som anvendt i beskrivelsen og de følgende krav, kan entallsformene "en", "et", "én" og "den, det" omfatte flertallsreferanser hvis ikke innholdet klart tilsier noe annet.

Som anvendt her er betegnelsen "D50" definert som størrelsen i mikron ovenfor eller nedenfor hvor 50 prosent av partiklene er på volumbasis.

Fremgangsmåten for å danne laktose i henhold til foreliggende oppfinnelse kan omfatte forskjellige utførelsesformer. For eksempel i én utførelsesform kan trinnet med maling av majoriteten av laktosepartikler, for å gi en rekke laktosepartikler, omfatte oppnåelse av partiklene med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse (D50) i området fra ca. 50, 55, 60, 65, 70 eller 75 mikron til ca. 70, 75, 80, 85, 90, 95 eller 100 mikron. I én utførelsesform kan for eksempel trinnet med sortering av majoriteten av malte laktosepartikler i minst to fraksjoner, resultere i en fin fraksjon som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse (D50) i området fra ca. 3, 10, 15, 20, 25, 30 eller 35 mikron til ca. 30, 35, 40, 45 eller 50 mikron så vel som en grov fraksjon som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse (D50) i området fra ca. 40, 75, 100, 125 eller 150 mikron til ca. 100, 125, 150, 175, 200, 225 eller 250 mikron, som målt ved Malvern partikkelstørrelsesmåling.

I henhold til foreliggende oppfinnelse skal betegnelsen "laktose" som anvendt her betraktes bredt. Som et eksempel skal laktose omfatte fysiske, krystallinske, amorfe og polymorfe former av laktose, omfattende, men ikke begrenset til, stereoisomerene α -laktose-monohydrat og β -vannfri laktose, så vel som α -vannfri laktose. Kombinasjoner av de ovenfor kan anvendes.

Laktose (dvs. melkesukker) blir fortrinnsvis oppnådd fra ostemyse, som kan fremstilles i forskjellige former avhengig av fremgangsmåten anvendt. Som anvendt her skal betegnelsen "partikkel" tolkes bredt å omfatte dem med forskjellige former, størrelser og/eller teksturer som kan omfatte dem som kan ha varierende grad av irregularitet, uensartethet, etc. eller som kan ha regulære og/eller ensartede egenskaper.

Pluraliteten av laktosepartikler anvendt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er til stede i form av krystallinsk eller umalt laktose. Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen oppnås en mengde av laktosepartikler inneholdende ikke mer enn 10% vekt/vekt av laktosepartikler som har en volumgjennomsnittlig partikkelstørrelse på ca. 70

mikron eller mindre ved sortering av en kilde for laktose i to fraksjoner omfattende mengden av laktosepartikler som inneholder ikke mer enn 10% vekt/vekt av laktosepartikler som har en volum-gjennomsnittlig partikkelstørrelse på ca. 70 mikron eller mindre og en resterende fin fraksjon.

5 Ett eksempel er en kommersielt foretrukket sorterer gjort kommersielt tilgjengelig av Hosakawa i Cheshire, UK. Den resterende fine fraksjon av laktose er laktose som er umalt eller krystallinsk. Eventuelt kan partiklene, før sortering, underkastes sikting.

10 **FIG. 5** illustrerer den fullstendige partikkelstørrelsesprofil av de innledende mateporsjoner før de mindre krystaller er fjernet ved sortering.

FIG. 6 illustrerer den fullstendige partikkelstørrelsesprofil etter at de mindre krystaller er fjernet via en sorteringsprosess. Dette resulterer i at et meget mer ensartet matemateriale blir presentert for møllen.

15 Span er ofte en parameter anvendt for å beskrive smalhet/bredde av en fordeling av partikler. Span er gitt ved den følgende formulering:

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

20 Betegnelsen "D90" er definert som størrelsen i mikron under hvilken 90 prosent av partiklene er på en volumbasis.

Betegnelsen "D10" er definert som størrelsen i mikron under hvilken 10 prosent av partiklene er på en volumbasis.

Selv om det ikke er ment å være bundet av teorien, for partikler med lignende D50, jo mindre Span, desto tettere er fordelingen av partikler.

25 Generelt vil mateporsjoner med små Span-verdier være bedre tilførselsmaterialer til møllen, ettersom dette ville indikerer en smalere partikkelstørrelsesfordeling. Det kan sees fra **FIG. 7** at jo høyere D10-verdier er for typisk krystallinsk A matelaktose-porsjoner, desto mindre Span-verdier. De følgende Tabeller 1-2 illustrerer at tettere partikkelstørrelsesfordeling blir
30 oppnådd etter sortering av krystallinsk A matelaktose og således gir en foretrukket tilførsel til møllen

Tabell 1

Malvern-data før sortering				
	D10	D50	D90	Span
Eksempel 1 fin maling	57	123	208	1,23
Eksempel 1 grov maling	86	176	284	1,13
Eksempel 2 fin maling	53	114	208	1,36
Eksempel 2 grov maling	84	162	270	1,15
Eksempel 3 fin maling	53	114	207	1,35
Eksempel 3 grov maling	81	161	274	1,20

Tabell 2

Malvern-data etter sortering				
	D10	D50	D90	Span
Eksempel 1 fin maling	88	141	219	0,93
Eksempel 1 grov maling	116	186	284	0,90
Eksempel 2 fin maling	79	140	236	1,12
Eksempel 2 grov maling	107	171	263	0,91
Eksempel 3 fin maling	81	139	230	1,07
Eksempel 3 grov maling	104	171	270	0,97

5 Trinnet med maling av pluraliteten av laktosepartikler som gir en rekke malte laktosepartikler kan utføres ved anvendelse av kjente teknikker. Som et eksempel kan i én utførelsesform, maling utføres ved anvendelse av en støtmølle (f.eks. luftsorteringsmølle (ACM)) hvorved størrelsesreduksjon av farmasøytisk kvalitet laktose er en kombinasjon av maling og sortering. I én

10 utførelsesform blir maling utført ved anvendelse av en standard luft-sorteringsmølle utstyrt med møllerotor og malepinner, sorteringshjul og malespor. Ett eksempel på en kommersielt foretrukket mølle er MikroPul ACM gjort kommersielt tilgjengelig av Hosakawa.

15 Fremgangsmåten beskrevet her er egnet for tilveiebringelse av laktose for anvendelse innen et bredt område av inhaleringsapplikasjoner, omfattende dem som krever meget fin laktose til dem som krever meget grovere laktose. Slik at i én utførelsesform kan den grove fraksjon alene være egnet for farmasøytiske anvendelser og at i den andre ytterlighet den fine fraksjon alene kan være egnet for farmasøytiske anvendelser. Nødvendig FPMass ytelse fra

20 inhaleringsanordninger, omfattende, i én utførelsesform og uten begrensning Advair, kan oppnås ved kombinasjon av passende mengder av de grove og fine fraksjoner. Dette kan dekke det totale område fra 100 prosent grov

fraksjon + 0 prosent fin fraksjon til 100 prosent fin fraksjon + 0 prosent grov fraksjon. De nøyaktige forhold som er nødvendig vil avhenge av partikkelstørrelsesprofilen av hver av de grove og fine fraksjoner selv.

Som et eksempel kan kombineringsstrinnet ovenfor oppnås ved blanding, selv om andre prosedyrer kan anvendes. En typisk blander anvendt vil være av orbitalskrue-type så som Vrieco-Nauta Conical Blender gjort kommersielt tilgjengelig av Hosakawa.

En farmasøytisk formulering kan dannes i henhold til en utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Medikamenter for oppfinnelsens formål omfatter en rekke farmasøytisk aktive bestanddeler, så som for eksempel dem som er anvendelige for inhaleringsterapi. Generelt skal betegnelsen "medikament" forstås bredt og omfatter, uten begrensning, aktive stoffer, medikamenter og bioaktive midler, så vel som biofarmasøytiske midler. Forskjellige utførelsesformer kan omfatte medikament til stede i mikronisert form. Passende medikamenter kan således være valgt fra for eksempel smertestillende midler, (f.eks. kodein, dihydromorfin, ergotamin, fentanyl eller morfin); anginale preparater (f.eks. diltiazem); antiallergiske midler, f.eks. kromoglikat, ketotifen eller nedokromil); antiinfektive midler (f.eks. cefalosporiner, penicilliner, streptomycin, sulfonamider, tetracykliner og pentamidin); antihistaminer (f.eks. metapyrilen); anti-inflammatoriske midler (f.eks. beclometason-dipropionat, fluticason-propionat, flunisolid, budesonid, rofleponid, mometason-furoat, ciclesonid, triamcinolon-acetonid, 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-okso-17 α -propionyloksy-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-(2-okso-tetrahydro-furan-3-yl) ester), (6 α ,11 β ,16 α ,17 β)-6,9-difluor-17-[(fluormetyl)tio]karbonyl)-11-hydroksy-16-metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17-yl-2-furoat og (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluor-17-[(fluormetyl)tio]-karbonyl)-11-hydroksy-16-metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17-yl 4-metyl-1,3-tiazol-5-karboksylat); antitussiva, (f.eks. noscapin); bronkodilatatorer, f.eks. albuterol (f.eks. som sulfat), salmeterol (f.eks. som xinafoat), efedrin, adrenalin, fenoterol (for eksempel som hydrobromid), formoterol (f.eks. som fumarat), isoprenalin, metaproterenol, fenylefrin, fenylpropanolamin, pirbuterol (f.eks. som acetat), reproterol (f.eks. som hydroklorid), rimiterol, terbutalin (f.eks. som sulfat),

isoetarin, tulobuterol, 4-hydroksy-7-[2-[[3-(2-(henyletoksy)propyl)-sulfonyl]etyl]-amino]etyl-2(3H)-benzotiazolon), 3-(4-{[6-({(2R)-2-hydroksy-2-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)-fenyl]etyl)amino]-heksyl]oksy}butyl)benzen-sulfonamid, 3-(3-{[7-({(2R)-2-hydroksy-2-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)-fenyl]etyl)amino]heptyl]oksy}propyl)benzensulfonamid, 4-({(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diklorbenzyl)oksy]etoksy}heksyl)amino]-1-hydroksyetyl}-2-(hydroksymetyl)-fenol, 2-hydroksy-5-((1R)-1-hydroksy-2-[2-(4-[(2R)-2-hydroksy-2-fenyletyl]amino)-fenyl]etyl)amino)etyl)fenylformamid, 8-hydroksy-5-((1R)-1-hydroksy-2-[(2-{4-[(6-metoksy-1,1'-bifenyl-3-yl)amino]fenyl]etyl)amino]-etyl)kinolin-2(1H)-on, 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metyl-propoksy)-fenylamino]-fenyl]-etyl)amino]-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1H-kinolin-2-on; diuretika, (f.eks. amilorid); anticholinergika, f.eks. ipratropium (f.eks. som bromid), tiotropium, atropin eller oxitropium); hormoner, (f.eks. kortison, hydrokortison eller prednisolon); xantiner, (f.eks. aminofyllin, cholin teofyllinat, lysin-teofyllinat eller teofyllin); terapeutiske proteiner og peptider, (f.eks. insulin). Det vil være klart for fagfolk på området at når det passer kan medikamentene anvendes i form av salter, (f.eks. som alkalimetall- eller aminsalter eller som syreaddisjonssalter) eller som estere (f.eks. lavere alkylestere) eller som solvater (f.eks. hydrater) for å optimalisere aktiviteten og/eller stabiliteten av medikamentet. Det vil videre være klart for fagfolk på området at når det passer kan medikamentene anvendes i form av en ren isomer, for eksempel R-salbutamol eller RR-formoterol.

Spesielle medikamenter for administrering ved anvendelse av farmasøytiske formuleringer omfatter anti-allergiske midler, bronkodilatatorer, beta-agonister (f.eks. lenge-virkende beta-agonister) og anti-inflammatoriske steroider anvendelige ved behandling av respiratoriske lidelser som definert her ved inhaleringsterapi, for eksempel kromoglikat (f.eks. som natriumsaltet), salbutamol (f.eks. som den frie basen eller sulfatsaltet), salmeterol (f.eks. som xinafoat-salt), bitolterol, formoterol (f.eks. som fumaratsaltet), terbutalin (f.eks. som sulfatsaltet), reproterol (f.eks. som hydrokloridsaltet), en beclometason-ester (f.eks. dipropionatet), en fluticason-ester (f.eks. propionatet), en mometason-ester (f.eks. furoatet), budesonid, dexametason, flunisolid, triamcinolon, tripredan, (22R)-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihydroksy-16 α ,17 α -

propylmetylendioksy-4-pregnen-3,20-dion. Medikamenter anvendelige for behandling av erektil dysfunksjon (f.eks. PDE-V inhibitorer så som vardenafil-hydroklorid, sammen med alprostadil og sildenafil-citrat) kan også anvendes. Det skal forstås at medikamentene som kan anvendes sammen med inhalatoren ikke er begrenset til de beskrevet her.

Salmeterol, spesielt salmeterol-xinafoat, salbutamol, fluticason-propionat, beclometason-dipropionat og fysiologisk akseptable salter og solvater derav kan anvendes.

Det vil forstås av fagfolk på området at formuleringene om ønsket kan inneholde en kombinasjon av to eller flere medikamenter. Formuleringer inneholdende to aktive bestanddeler er kjent for behandling og/eller forebygging av respiratoriske lidelser så som astma og KOLS og kan for eksempel omfatte formoterol (f.eks. som fumaratet) og budesonid, salmeterol (f.eks. som xinafoat-saltet) og fluticason (f.eks. som propionat-esteren), salbutamol (f.eks. som fri base eller sulfatsalt) og beclometason (som dipropionat-ester).

I én utførelsesform er en spesiell kombinasjon som kan anvendes en kombinasjon av en beta-agonist (f.eks. en langtidsvirkende beta-agonist) og et anti-inflammatorisk steroid. Én utførelsesform omfatter en kombinasjon av fluticason-propionat og salmeterol eller et salt derav (spesielt xinafoat-saltet). Forholdet av salmeterol til fluticason-propionat i formuleringene er fortrinnsvis innen området 4:1 til 1:20. De to medikamenter kan administreres på forskjellige måter, samtidig, sekvensielt eller separat, i samme eller forskjellige forhold. I forskjellige utførelsesformer vil hver oppmålte dose eller utløsning av inhalatoren typisk inneholde fra 25 µg til 100 µg av salmeterol og fra 25 µg til 500 µg av fluticason-propionat. Den farmasøytiske formulering kan administreres som en formulering med forskjellige forekomster pr. dag. I én utførelsesform blir den farmasøytiske formulering administrert to ganger daglig.

Utførelsesformer av spesifikke medikament-kombinasjoner som kan anvendes i forskjellige farmasøytiske formuleringer er som følger:

- 1) fluticason-propionat 100 µg/ salmeterol-xinafoat 72,5 µg (ekvivalent med salmeterol base 50 µg)

2) fluticason-propionat 250 µg/ salmeterol-xinafoat 72,5 µg
(ekvivalent med salmeterol base 50 µg)

3) fluticason-propionat 500 µg/salmeterol-xinafoat 72,5 µg
(ekvivalent med salmeterol base 50 µg)

5

De farmasøytiske formuleringene kan være til stede i form av forskjellige inhalerbare formuleringer. I én utførelsesform er den farmasøytiske formulering til stede i form av en tørr pulverformulering, idet formulering av slike kan utføres i henhold til kjente teknikker. Inhaleringsanordninger omfattende inhalerbare formuleringer er også beskrevet. Tørre pulverformuleringer for topisk levering til lungene ved inhalering kan for eksempel presenteres i kapsler og patroner av for eksempel gelatin eller blistere av for eksempel laminert aluminiumsfolie, for anvendelse i en inhalator eller insufflator. Pulverblandingsformuleringer inneholder generelt en pulverblanding for inhalering av forbindelsen ifølge oppfinnelsen og en egnet pulverbase som omfatter laktose og eventuelt minst ett ytterligere tilsetningsmiddel (f.eks. bærer, fortynningsmiddel, etc.). Hver kapsel eller patron kan generelt inneholde mellom 20 µg og 10 mg av minst ett medikament. Formuleringen kan dannes til partikler omfattende minst ett medikament og tilsetningsmateriale(r), så som ved medutfelling eller belegging. Når anvendt som et tørt pulver, kan pakking av formuleringen være egnet for enhetsdose eller multidoser levering. I tilfellet av multidoser levering kan formuleringen være forhåndsoppmålt (f.eks. som i Diskus®, se GB 2242134/ U.S. patent nr. 6,032,666, 5,860,419, 5,873,360, 5,590,645, 6,378,519 og 6,536,427 eller Diskhaler, se GB 2178965, 2129691 og 2169265, US pat. nr. 4,778,054, 4,811,731, 5,035,237) eller oppmåles ved anvendelse (f.eks. som i Turbuhaler, se EP 69715 eller i anordningene beskrevet i U.S. patent nr. 6,321,747). Et eksempel på en enhetsdoseanordning er Rotahaler (se GB 2064336). Diskus® inhaleringsanordning kan omfatte en forlenget strimmel dannet fra et baseark som har en rekke fordypninger med mellomrom langs dets lengde og et lokk-ark hermetisk men avtagbart forseglet dertil for å definere en rekke beholdere, idet hver beholder inneholder deri en inhalerbar formulering inneholdende minst ett medikament, laktosen, eventuelt med andre

10

15

20

25

30

tilsetningsmidler. Fortrinnsvis er strimmelen tilstrekkelig fleksibel til å bli tvunnet til en rull. Lokk-arket og basearket vil fortrinnsvis ha ledende endedeler som ikke er forseglet til hverandre og minst én av de ledende endedeler er konstruert til å bli festet til en vicleanordning. Den hermetiske forsegling mellom base- og topp-arkene strekker seg også fortrinnsvis over hele bredden. Topparket kan fortrinnsvis skrelles fra basisarket i en lengderetning fra en første ende av basearket.

I én utførelsesform kan formuleringene anvendes i eller som suspensjoner eller som aerosolpreparater levert fra pakninger under trykk, ved anvendelse av et egnet drivmiddel, f.eks. diklordifluormetan, triklorfluormetan, diklortetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan, 1,1,1,2-tetrafluoretan, karbondioksid eller annen egnet gass. Slike formuleringer kan leveres via en inhalator under trykk, f.eks. en oppmålt dose inhalator (MDI). Eksempler på MDI omfatter typisk bokser egnet for levering av de farmasøytiske formuleringer. Bokser omfatter generelt en beholder som er i stand til å motstå damptrykket av drivmidlet anvendt, så som en plast- eller plastbelagt glassflaske eller fortrinnsvis en metallboks, for eksempel en aluminiumboks som eventuelt kan være anodisert, lakkbelagt og/eller plastbelagt, hvilken beholder er lukket med en oppmålingsventil. Aluminiumbokser som har deres indre overflater belagt med en fluorkarbonpolymer er spesielt foretrukket. Slike polymerer kan fremstilles av flere av de følgende monomere enheter: tetrafluoretylen (PTFE), fluorert etylenpropylen (FEP), perfluoralkoksyalkan (PFA), etylentetrafluoretylen (EFTE), vinyldienfluorid (PVDF) og klorert etylen-tetrafluoretylen. Utførelsesformer av belegg anvendt på alle eller en del av de indre overflater av en MDI er angitt i U.S. patent nr. 6,143,277; 6,511,653; 6,253,762; 6,532,955; og 6,546,928.

MDI kan også omfatte oppmålingsventiler utformet til å levere en oppmålt mengde av formuleringen pr. utløsning og omfatte en pakning for å forhindre lekkasje av drivmiddel gjennom ventilen. Pakningen kan omfatte hvilket som helst egnet elastisk materiale så som for eksempel lavdensitet polyetylen, klorbutyl, sorte og hvite butadien-akrylonitril-gummier, butyl-gummi og neopren. Egnede ventiler er kommersielt tilgjengelige fra produsenter velkjent innen aerosolindustrien, for eksempel fra Valois, Frankrike (f.eks.

DF10, DF30, DF60), Bepak plc, UK (f.eks. BK300, BK356) og 3M-Neotechnic Ltd, UK (f.eks. SpraymiserTM). Utførelsesformer av oppmålingsventiler er angitt i U.S. patent nr. 6,170,717; 6,315,173; og 6,318,603.

MDI kan også anvendes sammen med andre strukturer så som, uten
5 begrensnig, overtrekkspakninger for lagring og inneholdende MDI, omfattende de beskrevet i U.S. patent nr. 6,390,291, så vel som doseteller-enheter så som, men ikke begrenset til, dem beskrevet i U.S. patent nr. 6,360,739 og 6,431,168.

I tillegg til det ovennevnte, kan de farmasøytiske formuleringene
10 anvendes i kapsler, doseposser, bukkale tabletter, pastiller, papirer eller andre beholdere. Videre kan formuleringene være i form av tabletter, piller, pulvere, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, løsninger, siruper, kapsler (så som for eksempel myke og harde gelatinkapsler), suppositorier, sterile injiserbare løsninger og sterile pakkepulvere. Tilsetningsmidler, bærere, fortynning-
15 smidler og lignende kan eventuelt anvendes.

Den farmasøytiske formulering dannet ved fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen kan anvendes ved behandling av flere respiratoriske lidelser, som omfatter for eksempel opprettholdelse av behandling og/eller forebygging. Slike respiratoriske lidelser omfatter, uten begrensning, sykdommer og lidelser
20 forbundet med reversibel luftveisobstruksjon så som astma, kroniske obstruktive lungesykdommer (KOLS) (f.eks. kronisk og hvesende bronkitt, emfysem), luftveisinfeksjon og sykdommer i øvre luftveier (f.eks. rhinitt, så som allergisk rhinitt og sesong-rhinitt). Slik behandling blir utført ved levering av medikament til et pattedyr. Følgelig og i betraktning av det ovennevnte,
25 tilveiebringes det en metode for behandling av en respiratorisk lidelse omfattende trinnet å administrere en farmasøytisk effektiv mengde av en farmasøytisk formulering til et pattedyr så som for eksempel et menneske. For formålene heri skal betegnelsen "farmasøytisk effektiv mengde" tolkes bredt og omfatte behandling av lidelsen. Administreringen kan utføres via en inhalator-
30 anordning beskrevet her. Administreringen kan også utføres ved nasal eller oral inhalering.

Oppfinnelsen gir potensielle fordeler i forhold til tidligere teknikk. Som ett eksempel tillater oppfinnelsen forbedret kontroll av partikkelstørrelsesfordeling av laktosen dannet ved denne prosessen, dvs. en mer konsistent partikkelstørrelsesfordeling og/eller en mer konsistent overflatemorfologi av laktose kan oppnås fra laktose-mating uavhengig av partikkelstørrelsesfordelingen av laktose-matingen. Spesielt kan laktosen dannet ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ha en mer kontinuerlig partikkelstørrelsesfordeling, dvs. meget lite eller ikke noe gap i partikkelstørrelsesfordelingen i motsetning til fordelingen angitt i X. M. Zeng et al., *International Journal of Pharmaceutics*, 176 (1998) 99-110.

Fremgangsmåte ifølge foreliggende oppfinnelse er meget fordelaktig. Sorterings kutt-punktet kan for eksempel velges slik at den grove fraksjonen er egnet for anvendelse i en farmasøytiske formulering uten fin fraksjon. Minst en del av den fine fraksjon (i området fra 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 eller 45 til 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 eller 100 prosent etter vekt) kan kombineres (f.eks. blandes) med minst en del av den grove fraksjon (i området fra 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 eller 45 til 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 eller 100 prosent etter vekt) slik at det resulterende laktosepreparat er egnet for anvendelse i en farmasøytisk formulering. Videre kan den fine fraksjonen anvendes i en farmasøytisk formulering uten noen grov fraksjon. Med hensyn til det ovennevnte, er det foretrukket at laktose anvendes med tilstrekkelig fint materiale til å kunne møte FPMass-krav, typisk 20 prosent til 30 prosent (vektbasis) av medikamentinnholdet oppnådd ved å anvende laktose som omfatter 2 prosent til 10 prosent (volum-basis) partikler mindre enn 4,5 mikron som målt ved Sympatec.

I betraktning av det ovenstående kan i én utførelsesform, oppfinnelsen videre omfatte kombinerings av minst ett medikament med et laktosepreparat for å danne en farmasøytisk formulering. Laktosepreparatet i en slik utførelsesform kan omfatte fra 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 eller 45 til 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 eller 100 prosent etter vekt av den grove fraksjon og fra 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 eller 45 til 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 eller 100 prosent etter vekt av den fine fraksjon. Videre kan i én utførelsesform oppfinnelsen videre omfatte kombinerings av minst en del av den grove fraksjon

med minst en del av den fine fraksjon for å danne et laktose-preparat; og deretter kombinerer av laktose-preparatet med minst ett medikament for å danne en farmasøytisk formulering. Alternativt kan i én utførelsesform, oppfinnelsen omfatte samtidig kombinerer av: (i) fra 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 eller 45 til 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 eller 100 prosent etter vekt av grov fraksjon, (ii) fra 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 eller 45 til 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 eller 100 prosent etter vekt av fin fraksjon og (iii) minst ett medikament for å danne en farmasøytisk formulering.

Ettersom majoriteten av de små partikler er produsert av maling, har de alle typisk en lignende overflateruhet. Som sammenligning, hvis laktose-batcher blir innført i møllen som inneholder partikler mindre enn en volum-gjennomsnittlig størrelse på 70 mikron, da vil disse partikler i det vesentlige passere gjennom møllen uten behov for å reduseres i størrelse ved malings-virkningen. Som en konsekvens vil disse partikler fortsatt vise en glattere krystallinsk overflate, sammenlignet med malte laktosepartikler, som så kan føre til forskjellige interaksjoner med de aktive molekyler.

Således, ved vesentlig reduksjon av eller eliminering av disse små krystallinske partikler fra matingen til møllen, kan ikke bare den malte partikkelstørrelse kontrolleres, men partiklene vil også vise en meget mer ensartet overflatemorfologi.

Malvern-metodikk

Malvern-målinger som angitt her blir bestemt i henhold til det følgende:

Utstyr

Malvern Mastersizer, laserdiffraksjons-partikkelstørrelse analysator utstyrt med 300 mm lengde fokal linse.

MS15 rustfritt stål gjennomstrømningsmålecelle, 2,2 mm banebredde (Malvern).

MSX1 lite volum presentasjonsenhet (Malvern).

Viton slanger: 4,8 mm indre diameter, 1,6 mm veggtykkelse (Watson-Marlow).

Viton eller Neopren slanger: omtrent 15 mm indre diameter, 2 mm veggtykkelse (Watson-Marlow).

Positivt trykk eller vakuum-filtreringsutstyr med 0,22 µm maksimum
åpning membranfiltere type GV (Sartorius/Millipore).
Analysevekt (Mettler, elektronisk) minimum veiekapasitet på 30 gram
med en nøyaktighet på 4 desimaler,
5 Spatler for prøveoverføring.

Løsningsmiddel : HPLC-kvalitet isooktan

Testmetode

10 Dette avsnittet angir metoden for måling av én batch laktose. For hver batch er det foretrukket at tre representative prøver blir målt in duplo.

Fremstilling av flytende dispergeringsmiddel.

15 For fremstilling av 2 liter flytende dispergeringsmiddel, oppløs med ultralyd 0,7 g lecitin NF i 10cm³ isooktan for å produsere et dispergeringsmiddelkonsentrat.

20 Filtrer tilstrekkelig isooktan ved anvendelse av vakuumfiltrerings-enhet og en 0,22 µm filter-skive. Under denne filtrering tilsett dispergeringsmiddelkonsentratet til løsningsmidlet slik at det også blir filtrert og blandet i. Lagre i en forhåndsrenset Winchester løsningsmiddelbeholder (flytende dispergeringsmiddel).

25 Det filtrerte flytende dispergeringsmiddel må lagres i et løsningsmiddelskap når det ikke anvendes.

Flytende dispergeringsmiddel kan resirkuleres ved refiltering etter analyse som ovenfor og fylles opp til volum med isooktan

Innstilling av Malvern Mastersizer

30 Sett opp de følgende målingsparametere på Malvern Mastersizer for testprøven:

Modell type:	Modell-uavhengig
Presentasjonskode:	0503
Fokal lengde :	300 mm
Stråleaktiv lengde :	2,2 mm
Utbytte:	Lavt
Trigger:	Intern
Kill data lav:	0
Kill data høy:	0
Formkorreksjon	Av
Densitet:	1,00
Autorun nummer :	0
Obskuritets- ("Obscuration") område:	Mellom 0,18 og 0,22
Gjennomløp for måling:	1000
Gjennomløp for undersøkelse :	50

Sett opp MSX1 lite volum presentasjonsenhet slik at den totale lengde av Viton-slanger fra presentasjonsenheten til gjennomstrømningscellen ikke overstiger 30 cm. Fest én ende av Viton eller Neopren-slangen med hensiktsmessig størrelse (indre diameter ca. 15 mm) (avfallsslange) til avfallsavløpet og plasser den andre enden i en rød ikke-klorert avfallsløsningsmiddelbeholder plassert på gulvet.

Spyl gjennom presentasjonsenheten og cellen med det flytende dispergeringsmiddel og tapp.

Fyll igjen med isooktan/lecitin-dispergeringsmiddel og innstill laserstrålen ved anvendelse av en rørerhastighet på klokken 11 (1500 $\pm$ 100 rpm). Laserintensitet må være i den "gode" region.

Når laseren er innstilt er det foretrukket at rører-hastigheten ikke blir endret.

Prøvemåling

Tilsett pulverprøven til en presentasjonsenhet ved anvendelse av en spatel for å oppnå en obskuritetsverdi innen området 0,18 til 0,22.

Tillat 60 sekunder for å tillate dispersjonen å ekvilibrere og obskuritetsverdien å stabilisere.

Mål partikkelstørrelsesfordelingen. Gjenta måling som ansett passende.

Sympatec-metodikk

Den følgende anvisning kan anvendes for å oppnå Sympatec-målingene beskrevet her:

5 Instrumentelle parametere

Parameter	Typisk
Målingsområde	R5: 0,5/4,5→875µm
Trigger-betingelser	10s, 100ms, 0,2%ch12
Tidsbasis	100ms
Referanse-måling	10s, Enkel
Fokus før første måling	Nei
Start	0s etter kanal 12 $\geq$ 0,2%
Gyldig	Alltid
Stopp	5s etter kanal 12 $\leq$ 0,2%
eller etter	30s sanntid
Dispergeringsanordning	RODOS
VIBRI Chute	Standard chute
Gap bredde	2mm
Trykk	Nominelt 1,5 Bar (1,3 - 1,7 Bar akseptabelt)
Depresjon	Maksimer (se LSOP/WARE/092/03 avsnitt 5.2.9).
Mate-hastighet	85%
Prøvevekt	2 g $\pm$ 1 g

Sympatec HELOS er utstyrt med RODOS tørrpulver

dispersjonsenhet og VIBRI vibrerende mater.

For disse målinger blir programvare anvendt sammen med målingsutstyret.

For RODOS dispergeringssystem må det primære trykk på injektoren reguleres ved anvendelse av trykk-kontroll-skive. Det primære trykk må være innen området 1,3 - 1,7 bar selv om et trykk på 1,5 bar bør være etterstrebet ved hver kjøring. Injektordepresjon må optimaliseres ved anvendelse av justeringsringen. Retningen i hvilken justeringsringen blir dreid (med klokken eller mot klokken) har ingen ugunstig effekt på den oppnådde depresjonen. På instrumenter med et RODOS/M dispergeringssystem kan det primære trykk reguleres ved anvendelse av en programvare-algoritme. Injektordepresjon må maksimaliseres ved å klikke på "Auto-adjust depr" knappen. Instrumentet må ikke anvendes hvis injektor-depresjon er mindre enn 55 mbar ved 1,3 - 1,7 bar.

Analyse av prøve

Homogeniser prøven ved å snu karet langsomt ende mot ende minst ti ganger i én retning og ti ganger i den andre retningen før analyse.

Dette er bare nødvendig den første gang en prøve blir tatt fra et kar.

Overfør 2 ± 1 g av laktoseprøven til trakten festet til VIBRI ved anvendelse av en Kartell "skje/flat" universal-spatel (Fisher katalog nr SMJ-410-091M, volum omtrent $1,8 \text{ cm}^3$).

En toppet skje av laktosepulver er demonstrert å presentere en prøve i området 2,0 - 3,0 g.

Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet med hensyn til de følgende eksempler.

Eksempel 1

Laktose-prosessering

To batcher av grov krystallinsk laktose A ble valgt. Disse avvek fra hverandre ved at de oppviste forskjellig D50. Batch 1 hadde en D50 på mellom 110 - 130 mikron og Batch 2 hadde en D50 på mellom 160 - 180 mikron, som målt ved Malvern laser partikkelstørrelsesteknikker.

Hver av disse batcher ble deretter separert i en fin og grov fraksjon ved anvendelse av en luft-sorterer. Avkuttingspunktet var nominelt ca. 80 mikron.

I hvert tilfelle ble den fine fraksjon fjernet og de grove fraksjoner ble malt i en luftsorteringsmølle (ACM) slik at D50 av det malte produkt var nominelt 60 - 70 mikron.

De malte laktose-batcher ble deretter sortert ved et avkuttingspunkt på nominelt 25 mikron for å danne en fin fraksjon og en grov fraksjon.

Egnede andeler av den grove og fine fraksjon fra hver malte batch ble blandet sammen slik at prosentdelen av laktose < 4,5 mikron var:

- (i) 6,7% +/- 0,3%; ex batch 1
- (ii) 5,0% +/- 0,3%; ex batch 1
- (iii) 3,3% +/- 0,3%; ex batch 1
- (iv) 6,7% +/- 0,3%; ex batch 2 (v) 5,0% +/- 0,3%; ex batch 2
- (vi) 3,3% +/- 0,3%; ex batch 2

Angivelsene ovenfor er eksemplifisert ved den følgende protokoll:

Formålet for den følgende utviklingsprotokoll er å fremstille laktose-batcher som har samme totale partikkelstørrelsesfordeling fra forskjellige krystallinsk laktose A matebatcher.

Mating, maling, sortering og blanding av laktose kan utføres ved anvendelse av de følgende:

- 1) En pilotskala blander som kan blande 100 kg av materiale ("pilotskala blander")
- 2) En fullskala sorterer, f.eks. en sorterer som kan anvendes som en selvstendig anordning egnet for fullskala produksjon ("fullskala sorterer")

Den følgende eksperimentelle metode kan anvendes:

1. Velg 2 batcher av krystallinsk laktose A som er forskjellig fra hverandre i deres prosentdel av laktose som er mindre enn 80 mikron. Krystallinsk Laktose A blir anvendt som matelaktose og er gjort kommersielt tilgjengelig av Borculo Domo Ingredients i Borculo, Nederland.

Disse er definert som batch 1, som har D50 på mellom 120 - 130 mikron og batch 2 som har D50 på 170 - 180 mikron. Batch 1 bør ha

prosentdel mindre enn 15 mikron større enn 3%, mens batch 2 bør ha prosentdel av laktose mindre enn 15 mikron som mindre enn 1,5%.

2. Ved anvendelse av fullskala sorterer, separer hver totale batch så rent som mulig i to fraksjoner, én som er <80 mikron og den andre som er >80 mikron. Samme oppsett bør anvendes for begge batcher og det er ønskelig at ingen endringer blir gjort av oppsettet under sorteringen.

3. Mal bare fraksjonen av laktose som er >80 mikron fra begge batcher 1 og 2. Sett møllen på nominelt det samme som anvendt for kommersiell levering, reduser imidlertid produksjonshastigheten av laktosen slik at malingen og den innebygde sorterer kan virke mer effektivt. Når innstilt, fjern eventuell testmaling og mal deretter hver batch av laktose > 80 mikron med samme oppsett.

4. Ved anvendelse av fullskala sorterer, separer hver malte batch så rent som mulig i to fraksjoner, én som nominelt er <25 mikron og den andre som nominelt er >25 mikron. Samme oppsett skal anvendes for begge batcher og det er ønskelig at ingen endringer blir gjort av oppsettet under sorteringen.

5. Rekombinering ved blanding: Ved anvendelse av passende aliquoter fra hver batch av de sorterte fraksjoner, rekombiner laktosen i pilotskala-blanderen for å gi:

a - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose < 4,5 mikron på 6,7% +/-0,3% - Fra matebatch 1

b - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose < 4,5 mikron på 5,0% +/-0,3% - Fra matebatch 1

c - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose < 4,5 mikron på 3,3% +/-0,3% - Fra matebatch 1

Dette kan gjentas ved anvendelse av laktose fra den andre matebatch. (d) skal være så lik (a) som mulig.

d - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose < 4,5 mikron på 6,7% +/-0,3% - Fra matebatch 2

5 e - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose < 4,5 mikron på 5,0% +/-0,3% - Fra matebatch 2

f - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose < 4,5 mikron på 3,3% +/-0,3% - Fra matebatch 2

10 6. Overfør laktose fra blander til 20 kg bindemiddel-forseglede polyetylenposer, oppvarm de forseglede i en folielaminat-pose og pakk i en pappboks. Pakk minst 5 bokser fra hver batch.

Eksempel 2

15 **Laktose-prosessering**

To batcher av grov krystallinsk laktose A ble valgt. Disse avvek fra hverandre ved at de oppviste forskjellig D50. Batch 1 hadde en D50 på mellom 110 - 130 mikron og Batch 2 hadde en D50 på mellom 160 - 180 mikron, som målt ved Malvern laser partikkelstørrelsesteknikker.

20 Hver av disse batcher ble deretter separert i en fin og en grov fraksjon ved anvendelse av en luft-sorterer. Avkuttingspunktet var nominelt ca. 80 mikron.

I hvert tilfelle ble den fine fraksjon fjernet og de grove fraksjoner ble malt i en luftsorteringsmølle (ACM) slik at D50 av det malte produkt nominelt ble 60 - 70 mikron.

25 Begge malte laktose-batcher ble deretter passert gjennom en 150 mikron sikt. Dette er et ytterligere trinn sammenlignet med Eksempel 1.

De malte laktose-batcher ble deretter sortert med et avkuttingspunkt på nominelt 25 mikron for å danne en fin fraksjon og en grov fraksjon.

30 Egnede andeler av den grove og fine fraksjon fra hver malte batch ble blandet sammen slik at prosentdelen av laktose < 4,5 mikron var:

(i) 6,7% +/- 0,3%; ex batch 1

(ii) 5,0% +/- 0,3%; ex batch 1

- (iii) 3,3% +/- 0,3%; ex batch 1
- (i) 6,7% +/- 0,3%; ex batch 2
- (ii) 5,0% +/- 0,3%; ex batch 2
- (iii) 3,3% +/- 0,3%; ex batch 2

5 Enhetsoperasjonen av denne protokollen gjelder fremgangsmåten for klassifisering av mating, maling, sortering, sikting og blanding av laktose.

Det følgende utstyr kan anvendes:

pilotskala blander

fullskala sorterer

10

Formålet med dette eksemplet er fremstilling av laktose-batcher med samme totale partikkelstørrelsesfordeling fra forskjellige matebatcher. Dette arbeidet vil anvende fullskala sorterer.

Angivelsene ovenfor er eksemplifisert ved den følgende protokoll:

15

1. Velg to batcher av krystallinsk laktose A, batch 1 som har en D50 på 120 -130 mikron og hvor prosentdelen av laktose mindre enn 15 mikron er større enn 3% og batch 2 med en D50 på 170 - 180 mikron og prosentdelen av laktose mindre enn 15 mikron er mindre enn 1,5%. For formålene av denne protokollen ble imidlertid D50-området endret slik at batch 1 D50 var fra 110-130 mikron og batch 2 D50 var fra 160-180 mikron.

20

Behandle hver av disse store poser på en identisk måte som beskrevet i trinnene 2 til 5.

25

2. Ved anvendelse av fullskala sortereren, separer hele batchen så rent som mulig i to fraksjoner, idet én er < 80 mikron og den andre er > 80 mikron. Samme oppsett skal anvendes som det anvendt i Eksempel 1 og det er ønskelig at ingen endringer blir gjort ved oppsettet under sorteringen.

30

3. Mal den grove fraksjon oppnådd fra 2. Sett møllen til nominelt det samme som anvendt for typisk laktosemaling. Når møllen er innstilt, fjern hvilke som helst testmalinger og mal deretter de grove fraksjoner fra batchen ved samme innstillinger.

4. Sikt det malte materiale gjennom en 150 mikron sikt.

5 Ved anvendelse av fullskala-sortereren, separer hver siktede malte batch så rent som mulig i to fraksjoner, én som er nominelt < 25 mikron og den andre som er nominelt > 25mikron. Disse må forbli konstante under sortering av batchen.

10 6. Rekombinering ved blanding: Ved anvendelse av passende grove og fine aliquoter fra batcher 1 og 2 ved slutten av trinn 5, rekombiner laktosen i pilotskala-blander for å gi:

a - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose < 4,5 mikron på 6,7% +/-0,3% - (batch 1, Fin mating)

15 b - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose < 4,5 mikron på 6,7% +/-0,3%- (batch 2, Grov mating)

Ingen mål for D50 er gitt for disse rekombinasjoner, 60 - 90 mikron ville være ideelt.

20 7. Overfør laktose fra blander til 20 kg bindemiddelforseglede polyetenposer, varmemeforsegle i en folielaminatpose og pakk i en pappboks. Pakk minst 5 bokser fra hver batch.

Eksempel 3

25 **Laktose-prosessering**

To batcher av grov krystallinsk laktose A ble valgt. Disse avvek fra hverandre ved at de oppviste forskjellig D50. Batch 1 hadde en D50 på mellom 110 - 130 mikron og Batch 2 hadde en D50 på mellom 160 - 180 mikron, som målt ved Malvern laser partikkelstørrelsesteknikker.

30 Hver av disse batcher ble deretter separert i en fin og grov fraksjon ved anvendelse av en luftsorterer. Avkuttingspunktet var nominelt ca. 80 mikron.

I hvert tilfelle ble den fine fraksjon fjernet og de grove fraksjoner ble malt i en luftsorteringsmølle (ACM) slik at D50 av det malte produkt nominelt var 60 - 70 mikron.

5 De malte laktose-batcher ble deretter sortert med et avkuttingspunkt på nominelt 25 mikron for å danne en fin fraksjon og en grov fraksjon.

Egnede andeler av den grove og fine fraksjon fra hver malte batch ble blandet sammen slik at prosentdelen av laktose < 4,5 mikron ble:

- (i) 6,3% +/- 0,3%; ex batch 1
- (ii) 6,0% +/- 0,3%; ex batch 1
- 10 (iii) 5,5% +/- 0,3%; ex batch 1
- (i) 6,3% +/- 0,3%; ex batch 2
- (ii) 6,0% +/- 0,3%; ex batch 2
- (iii) 5,5% +/- 0,3%; ex batch 2

Angivelsene ovenfor er eksemplifisert ved den følgende protokoll:

15 Enhetsoperasjonen av denne protokollen gjelder fremgangsmåten for klassifisering av mating, maling, sortering, sikting og blanding av laktose.

Formålet med protokollen angitt i dette eksemplet er fremstilling av laktose-batcher med samme totale partikkelstørrelsesfordeling fra forskjellige matebatcher. Dette arbeidet vil anvende fullskala-sorterer.

20 Protokollen er som følger:

1. Velg to batcher av krystallinsk laktose A, batch 1 som har D50 på 120 - 130 mikron og hvor prosentdelen laktose mindre enn 15 mikron er større enn 3% og batch 2 med en D50 på 170 - 180 mikron og prosentdelen laktose
25 mindre enn 15 mikron er mindre enn 1,5%. For formålene med denne protokollen ble imidlertid D50-området endret slik at batch 1 D50 var fra 110-130 mikron og batch 2 D50 var fra 160-180 mikron.

Behandle hver av disse store poser på en identisk måte som beskrevet i trinn 2 til 4.

30

2. Ved anvendelse av fullskala-sortereren, separer hele batchen så rent som mulig i to fraksjoner, hvor én er < 80 mikron og den andre er > 80 mikron. Samme oppsett skal anvendes som de anvendt i Eksempel 2, disse er

vist i Tabell 3 nedenfor. Det er foretrukket at ingen endringer blir gjort av oppsettet under sorteringen.

Tabell 3

	Oppsett	Avlesning	Beregnet
Sortererhastighet	4,1 Hz	246 rpm	
Matehastighet	15 Hz	12 rpm	250 kg/time
Transportluft	1500 rpm 25 Hz	min. 135 m ³ /time maks. 165 m ³ /time	
Vaskeluft	1500 rpm 25 Hz	min. 390 m ³ /time maks 450 m ³ /time	

5

3. Ved anvendelse av fullskala-sortereren med oppsettet i Tabell 4, separer hver malte batch så rent som mulig i to fraksjoner, hvor én er nominelt < 25 mikron og den andre er nominelt > 25 mikron.

10

Tabell 4

	Oppsett	Avlesning	Beregnet
Sortererhastighet	10 Hz	600 rpm	
Matehastighet	25 Hz	20 rpm	210 kg/time
Transportluft		min. 175 m ³ /time maks. 235 m ³ /time	
Vaskeluft		min. 620 m ³ /time maks 675 m ³ /time	
Luftsystem	2100 rpm 35 Hz		

Oppsettet ovenfor kan gi batcher som er omtrent 80% vekt/vekt grovt materiale og 20% vekt/vekt fint materiale.

15

4. Rekombinering ved blanding: Ved anvendelse av passende grove og fine aliquoter fra batcher 1 og 2 ved slutten av trinn 3, rekombiner laktosen i pilotskala-blander for å gi:

20

- a - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose < 4,5 mikron på 6,3% +/-0,3% - Fra matebatch 1
- b - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose < 4,5 mikron på 6,0% +/-0,3%- Fra matebatch 1

c - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose $< 4,5$ mikron på $5,5\% \pm 0,3\%$ - Fra matebatch 1

Dette skal gjentas ved anvendelse av laktose fra den andre matebatch.

5

d - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose $< 4,5$ mikron på $6,3\% \pm 0,3\%$ - Fra matebatch 2

e - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose $< 4,5$ mikron på $6,0\% \pm 0,3\%$ - Fra matebatch 2

10

f - 100 kg av produkt som har prosentdelen av laktose $< 4,5$ mikron på $5,5\% \pm 0,3\%$ - Fra matebatch 2

- Anvend samme mengder av fine og grove i hvert par av kombinasjonene.
- Sikre at data på Malvern og Sympatec ark er i overensstemmelse med data i tabellen.

15

Tabell 5 - Partikkelstørrelsesdata for typisk laktose-produksjon

Batch nummer	Normale produksjonsdata							
	Fin fraksjon				Grov fraksjon			
	D10 fin	D50 fin	D90 fin	15 µm fin	D10 grov	D50 grov	D90 grov	% 15 µm grov
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	6,6	17	40	42	38	87	177	1,2
48	6,8	18	45	40	38	85	173	1,2

	Normale produksjonsdata							
	Fin fraksjon				Grov fraksjon			
Batch nummer	D10 fin	D50 fin	D90 fin	15 µm fin	D10 grov	D50 grov	D90 grov	% 15 µm grov
49	6,4	17	37	45	41	86	170	1,2
50	6,1	15	33	48	41	92	187	1
51	6,6	17	37	44	41	87	167	1
52	5,8	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	51	30	74	147	2,8
57	6,3	15	31	51	39	90	170	1,6
58	6,6	18	53	43,6	40	91	174	1,7
59	7,5	20	44	35,2	40	88	168	2,4
60	7,8	23	51	30,3	45	92	166	1,7
61	7,5	22	48	33	43	87	158	1,8
62	7,4	22	50	32,5	44	89	164	1,5
63	7,6	22	49	32,6	47	97	184	1,4
64	7,7	24	53	29,6	47	96	186	1,1
65	7,5	23	52	31,3	45	93	181	1,2
66	7	21	49	34,8	46	94	179	1,3
67	6,8	20	48	36,2	46	96	178	1,5
68	7,3	20	44	35,8	48	98	178	1,3
69	7,1	19	44	37,2	48	97	172	1,6
70	6,9	20	48	35,9	49	98	175	1,3
71	6,5	20	45	37,9	47	96	173	1,5
72	6,6	20	48	36,5	47	95	172	1,3
73	6,5	21	52	36,1	47	95	171	1,3
Gj.snitt	6,9	19,6	44,8	38,0	42,0	90,6	172,5	1,7
Std avvik	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%

	Pre-klassifiserte matedata (Malvern)							
EKSEMPEL 1(Fin)	7	28	64	27,1	52	97	164	2,2
EKSEMPEL 1(Grov)	7	26	55	28,8	48	101	189	2,5
EKSEMPEL 2(Fin)	7,3	26	59	28,5	49	88	153	1,5
EKSEMPEL 2(Grov)	7	26	59	30	49	93	166	2
EKSEMPEL 3(Fin)	7,1	27	58	27,4	48	87	151	1,7
EKSEMPEL 3(Grov)	7	26	56	29	50	91	157	1,6
Gjennomsnitt for eksempler 1,2 & 3	7,1	26,5	58,5	28,5	49,3	92,8	163,3	1,9
Std avvik for Eksempler 1,2 & 3	0,1	0,8	3,1	1,1	1,5	5,4	13,9	0,4
RSD for Eksempler 1, 2 & 3	1,7%	3,2%	5,4%	3,8%	3,1%	5,8%	8,5%	20,2%
Gjennomsnitt for Eksempler 2 & 3	7,1	26,3	58,0	28,7	49,0	89,8	156,8	1,7
Std avvik for Eksempler 2 & 3	0,1	0,5	1,4	1,1	0,8	2,8	6,7	0,2
RSD for Eksempler 2 & 3	2,0%	1,9%	2,4%	3,8%	1,7%	3,1%	4,2%	12,7%

Et viktig aspekt ved parametrene beskrevet i protokollene illustrert i Eksempler 1 til 3 er at alle innledende stadier er like, uavhengig av den

5 ønskede mengde av fin laktose i sluttproduktet som skal fremstilles. De

varierende mengder av fin laktose som er ønsket blir oppnådd ved å

kombinere de passende andeler av grove og fine fraksjoner og ikke male

“hardere” for laktose-batcher som krever mer fin laktose i sluttproduktet.

Tabeller 6 og 7 viser partikkelstørrelsen for mate-Batch A krystall ved både

10 Malvern og Sympatec, som ble anvendt ved disse forsøk.

Det kan sees fra disse tre eksempler at alle de innledende stadier er

lignende, om ikke identiske. Eneste stadium ved hvilket det er en forandring

er blandingstrinnet, hvor mer fin laktose vil bli tilsatt for å oppnå det ønskede

mål på %< 4,5 mikron.

15 Tabeller 6 og 7 viser partikkelstørrelsesdata for både grov og fin mate-krystall-laktose anvendt i Eksempler 1, 2 og 3. (Malvern og Sympatec)

Tabell 6 - Partikkelstørrelsesdata for matelaktose før sortering - Malvern

Matebatch	Malvern-data			
	D10	D50	D90	% < 15 mikron
"Fin" mating for Eksempel 1	57	123	208	2
"Grov" mating for Eksempel 1	86	176	284	0,8
"Fin" mating for Eksempel 2	53	114	208	1,14
"Grov " mating for Eksempel 2	84	162	270	0,7
"Fin" mating for Eksempel 3	53	114	207	1,02
"Grov " mating for Eksempel 3	81	161	274	0,7

5 **Tabell 7 - Partikkelstørrelsesdata for matelaktose før sortering -
Sympatec**

Matebatch	Sympatec-data			
	D10	D50	D90	% < 4,5 mikron
"Fin" mating for Eksempel 1	40	116	188	2
"Grov " mating for Eksempel 1 -	63	165	263	1,3
"Fin" mating for Eksempel 2	39	103	180	1,3
"Grov" mating for Eksempel 2	68	150	239	1,0
"Fin" mating for Eksempel 3	38	102	177	1,1
"Grov" mating for Eksempel 3	65	149	248	1,3

Omtale:

Et område av matelaktose er dekket ved valg av både grov og fin
 10 matelaktose i hvert av disse tre eksempler. De inneholder varierende
 mengder av laktose som vil passerer gjennom møllen, i det vesentlige umalt
 og ende opp i et pakket produkt.

I hvert av eksemplene 1-3 fjernes majoriteten av disse små partikler ved
 en sorteringsprosess slik at det resulterende matemateriale er meget mer
 15 ensartet når presentert for møllen. Et mål var å redusere mengden av
 laktosepartikler mindre enn 70 mikron til mindre enn 10%. En alternativ måte
 å uttrykke dette på er at D10 av den resulterende laktose må være større enn
 70 mikron ved Sympatec.

Resultatene fra de tre eksempler er vist i Tabell 8.

Tabell 8 - Grov fraksjon fra krystallinsk matelaktose etter innledende sorteringstrinn - Sympatec

	<u>Sympatec-data</u>			
	D10	D50	D90	% < 4,5 mikron
"Fin" maling for Eksempel 1				
etter sortering	82	135	202	0,0
"Grov" maling for Eksempel 1				
etter sortering	107	177	259	0,0
"Fin" maling for Eksempel 2 -				
etter sortering	66	125	202	0,6
"Grov" maling for Eksempel 2				
etter sortering (grov)	94	160	240	0,2
"Fin" maling for Eksempel 3				
etter sortering	67	125	203	0,4
"Grov" maling for Eksempel 3				
etter sortering	92	158	245	0,2

5

Det kan sees fra Tabell 8 at det var to tilfeller hvor målet for fjerning av fint materiale mindre enn 70 mikron ikke helt ble oppnådd, selv om verdiene på 66 og 67 mikron er nær nok til at de er antatt ikke å innvirke på resultatet av forsøkene.

10

Maling av sortert maling

Hver av de grove fraksjoner ble deretter malt for å redusere D50 til mellom 60 - 70 mikron ved Malvern. Verdiene fra Eksempel 1 viste at noe hardere maling var nødvendig, så dette ble regulert for Eksempler 2 og 3.

15

Resultatene er vist i Tabell 9 (Malvern) og Tabell 10 (Sympatec).

Tabell 9 - Malt "grov" fraksjon. Partikkelstørrelsesdata ved Malvern.

	<u>Malvern-data</u>			
	D10	D50	D90	% < 15 mikron
"Fin" mating for Eksempel 1				
etter maling av grov fraksjon)	15	75	152	10,0
"Grov" mating for Eksempel 1				
etter maling av grov fraksjon)	13	72	169	11,4
"Fin" mating for Eksempel 2				
etter maling av grov fraksjon)	15	70	141	9,9
"Grov" mating for Eksempel 2				
etter maling av grov fraksjon)	13	66	145	11,5
"Fin" mating for Eksempel 3				
etter maling av grov fraksjon)	14	64	133	10,9
"Grov" mating for Eksempel 3				
etter maling av grov fraksjon)	12	61	139	13,1

Tabell 10 - Malt "grov" fraksjon. Partikkelstørrelsesdata ved Sympatec

5

	<u>Sympatec-data</u>			
	D10	D50	D90	% < 4,5 mikron
"Fin" mating for Eksempel 1				
etter maling av grov fraksjon)	7,0	63	140	6,5
"Grov" mating for Eksempel 1				
etter maling av grov fraksjon)	6,3	55	151	7,3
"Fin" mating for Eksempel 2				
etter maling av grov fraksjon)	7,5	59	127	6,3
"Grov" mating for Eksempel 2				
etter maling av grov fraksjon)	6,1	54	132	7,7
"Fin" mating for Eksempel 3				
etter maling av grov fraksjon)	7,0	55	123	6,7
"Grov" mating for Eksempel 3				
etter maling av grov fraksjon)	5,4	48	125	8,3

Sortering av malt laktose

Den malte laktose ble deretter separert i en grov og fin fraksjon ved anvendelse av samme sorterer som ble anvendt for å separere den fine laktose fra tilført matelaktose. De resulterende partikkelstørrelsesdata er vist i Tabeller 11, 12, 13 og 14.

10

Tabell 11 - Fine fraksjoner etter maling og sortering av grov krystallinsk matefraksjon ved Malvern

	<u>Malvern-data</u>			
	D10	D50	D90	% < 15 mikron
"Fin" mating for Eksempel 1 Malt/sortert etter klassifisering	7,0	28	64	27,1
"Grov" mating for Eksempel 1 Malt/sortert etter klassifisering	7,0	26	55	28,8
"Fin" mating for Eksempel 2 Malt/sortert etter klassifisering	7,3	26	59	28,5
"Grov" mating for Eksempel 2 Malt/sortert etter klassifisering	7,0	26	59	30,0
"Fin" mating for Eksempel 3 Malt/sortert etter klassifisering	7,1	27	58	27,4
"Grov" mating for Eksempel 3 Malt/sortert etter klassifisering	7,0	26	56	29,0

5

Tabell 12 -Grove fraksjoner etter maling og sortering av grov krystallinsk Matefraksjon ved Malvern

	<u>Malvern-data</u>			
	D10	D50	D90	% < 15 mikron
"Fin" mating for Eksempel 1 Malt/sortert etter klassifisering	52	97	164	2,2
"Grov" mating for Eksempel 1 Malt/sortert etter klassifisering	48	101	189	2,5
"Fin" mating for Eksempel 2 Malt/sortert etter klassifisering	49	88	153	1,5
"Grov" mating for Eksempel 2 Malt/sortert etter klassifisering	49	93	166	2,0
"Fin" mating for Eksempel 3 Malt/sortert etter klassifisering	48	87	151	1,7
"Grov" mating for Eksempel 3 Malt/sortert etter klassifisering	50	91	157	1,6

10

Tabell 13 -Fine fraksjoner etter maling og sortering av den grove krystallinske mateFraksjon ved Sympatec

	<u>Sympatec-data</u>			
	D10	D50	D90	% < 15 mikron
"Fin" mating for Eksempel 1 Malt/sortert etter klassifisering	4,0	22	57	12,9
"Grov" mating for Eksempel 1 Malt/sortert etter klassifisering	4,0	22	56	13,1
"Fin" mating for Eksempel 2 Malt/sortert etter klassifisering	3,4	21	52	13,9
"Grov" mating for Eksempel 2 Malt/sortert etter klassifisering	3,0	20	51	15,1
"Fin" mating for Eksempel 3 Malt/sortert etter klassifisering	3,5	22	54	13,3
"Grov" mating for Eksempel 3 Malt/sortert etter klassifisering	3,0	21	54	14,5

Tabell 14 - Grove fraksjoner etter maling og sortering av den grove krystallinske matefraksjon ved Sympatec

5

	<u>Sympatec-data</u>			
	D10	D50	D90	% < 15 mikron
"Fin" mating for Eksempel 1 Malt/sortert etter klassifisering	39	90	149	2,9
"Grov" mating for Eksempel 1 Malt /sortert etter klassifisering	35	93	174	2,9
"Fin" mating for Eksempel 2 Malt/sortert etter klassifisering	40	83	141	2,0
"Grov" mating for Eksempel 2 Malt /sortert etter klassifisering	39	88	150	2,5
"Fin" mating for Eksempel 3 Malt/sortert etter klassifisering	40	82	139	2,1
"Grov" mating for Eksempel 3 Malt /sortert etter klassifisering	43	87	146	2,1

Rekombinering ved blanding

Eksemplene 1 - 3 krever deretter at passende porsjoner av de fine og grove fraksjoner blir blandet sammen slik at den resulterende blanding inneholder den nødvendige mengden av laktose som er mindre enn 4,5 mikron. Dette er for å oppnå den ønskede verdi for FPMass-ytelse for en inhalerbar formulering av salmeterol-xinafoat og fluticason-propionat. Disse målverdier er listet opp i eksemplene 1-3 og resultatene er vist i Tabeller 15-17.

Tabell 15- Partikkelstørrelsesdata for endelig pakket produkt fra Eksempel 1- Sympatec

	<u>Sympatec-data</u>			
	D10	D50	D90	% < 4,5 mikron
"Fin" mating for Eksempel 1				
Mål - 3,3% +/-0,3%	28	89	150	3,4
Mål - 6,7% +/-0,3%,	7	62	139	6,7
Mål - 5,0% +/-0,3%	11	78	147	5,0
"Grov" mating for Eksempel 1				
Mål - 6,7% +/-0,3%,	7,3	66	161	6,5
Mål - 5,0% +/-0,3%	10	79	167	5,2
Mål- 3,3% +/-0,3%	26	91	172	3,4

Det kan sees fra disse Eksempel 1-data at Sympatec-mål på %< 4,5 mikron ble oppfylt i hvert tilfelle.

Tabell 16 - Partikkelstørrelsesdata for endelig pakket produkt fra Eksempel 2 - Sympatec

	<u>Sympatec-data</u>			
	D10	D50	D90	% < 4,5 mikron
"Fin" mating for Eksempel 2 - 216014				
Mål - 6,7% +/-0,3%	7,2	57	125	6,6
Mål - 5,0% +/-0,3%,	10	67	131	5,1
Mål - 3,3% +/-0,3%	23	76	135	3,3
"Grov" mating for Eksempel 2 - 216017				
Mål - 6,7% +/-0,3%,	7,4	59	134	6,4
Mål - 5,0% +/-0,3%	11	75	145	5,0
Mål - 3,3% +/-0,3%	24	83	148	3,3

5

Det kan sees fra eksempel 2 partikkelstørrelsesdata at Sympatec mål ble oppfylt i hvert tilfelle.

Tabell 17 - Partikkelstørrelsesdata for endelig pakket produkt fra Eksempel 3-Sympatec

10

	<u>Sympatec-data</u>			
	D10	D50	D90	% < 4,5 mikron
"Fin" mating for Eksempel 3				
Mål - 6,3% +/-0,3%	9,0	63	129	5,5
Mål - 6,0% +/-0,3%	10,0	68	132	5,1
Mål - 5,5% +/-0,3%	11	70	133	4,7
"Grov" mating for Eksempel 3				
Mål - 6,3 +/- 0,3%	7,8	66	135	6,2
Mål- 6,0 +/- 0,3%	7,9	69	137	6,1
Mål- 5,5 +/- 0,3%	10,0	72	139	5,3

Det kan sees fra disse Eksempel 3 data at Sympatec-mål ble møtt for de tre batcher som stammet fra den grove mating men ikke for de fremstilt fra den fine mating.

15

Gjennomsnitt og relative standard avvik-verdier for D10, D50, D90 og %< 15 mikron for både de fine og grove fraksjoner for konvensjonell produksjon ble evaluert, sammenlignet med fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen . Disse er vist i Tabell 17. Alle verdier er Malvern-data og den normale produksjon er alle batcher av samme laktoseprodukt fremstilt over en 18 måneders periode.

20

Tabell 17 - Bedømmelse av partikkelstørrelseskonsistens for Eksempel 1, Eksempel 2 og Eksempel 3 data

Fin fraksjon etter sortering - Malvern				
	d10	d50	d90	%<15 mikron
Aktuell prosess omtrent 18 måneder normal produksjon (gjennomsnitt av 73 batcher)	6,9	19,6	44,8	38,0
Eksempel 1, 2 og 3 gjennomsnitt av 6 batcher	7,1	26,5	58,5	28,5
RSD Aktuell prosess omtrent 18 måneder normal produksjon -(73 batcher)	8,9%	12,7%	15,4%	15,6%
RSD Eksempel 1, 2 og 3 -(6 batcher)	1,7%	3,2%	5,4%	3,8%
Grov fraksjon etter sortering - Malvern				
	d10	d50	d90	%<15 mikron
Aktuell prosess omtrent 18 måneder normal produksjon (gjennomsnitt av 73 batcher)	42,0	90,6	172,5	1,7
Eksempel 1,2 og 3 gjennomsnitt av 6 batcher	49,3	92,8	163,3	1,9
RSD Aktuell prosess omtrent 18 måneder normal produksjon -(73 batcher)	15,0%	7,8%	7,5%	75,3%
RSD Eksempel 1,2 og 3 -(6 batcher)	3,1%	5,8%	8,5%	20,2%

Resultatene i Tabell 17 viser at partikkelstørrelsen av de grove og fine fraksjoner er mer konsistente enn de oppnådd under normal produksjon, til tross for det faktum at en justering ble utført for malingsoppsettene mellom Eksempel 1 og Eksempler 2 og 3. Hvis Eksempel 1 data blir fjernet fra bedømmelsen da er variasjonen i partikkelstørrelse enda mindre som vist i Tabell 18.

Tabell 18 - Bedømmelse av bare Eksempel 2 og Eksempel 3 data -Malvern

Fin fraksjon etter sortering- Malvern				
	d10	D50	D90	%<15 mikron
Aktuell prosess omtrent 18 måneder normal produksjon (gjennomsnitt av 73 batcher)	6,9	19,6	44,8	38,0
Eksempel 2 og 3 gjennomsnitt av 4 batcher	7,1	26,3	58,0	28,7
RSD aktuell prosess omtrent 18 måneder normal produksjon -(73 batcher)	8,9%	12,7%	15,4%	15,6%
RSD EKSEMPEL 2 og 3 - (4 batcher)	2,0%	1,9%	2,4%	3,8%
Grov fraksjon etter sortering - Malvern				
	d10	d50	D90	%<15 mikron
Aktuell prosess omtrent 18 måneder normal produksjon (gjennomsnitt på 73 batcher)	42,0	90,6	172,5	1,7
Eksempel 2 og 3 omtrent 18 måneder normal produksjon gjennomsnitt av 4 batcher	49,0	89,8	156,8	1,7
RSD aktuell prosess omtrent 18 måneder normal produksjon -(73 batcher)	15,0%	7,8%	7,5%	75,3%
RSD Eksempel 2 og 3 - (4 batcher)	1,7%	3,1%	4,2%	12,7%

5 Partikkelstørrelsesprofiler for Eksempel 1, Eksempel 2 og Eksempel 3

De fullstendige profiler for hver av de tre par av laktose fremstilt i Eksempler 1 og 3 er vist i FIG. 1-3.

10 Det kan sees at disse tre par av kurver er rimelig lignende, til tross for at de stammer fra en "grov" og "fin" mating i hvert tilfelle. For sammenligning viser FIG. 4 dataene fra Eksempel 2 overdekket med to normale produksjons-batcher av lignende laktose. Disse viser ytterlighetene i avvikende profiler som kan oppnås under normal produksjon.

15 Eksempel 4

Laktose-produksjon

Det følgende eksempel demonstrerer fremstilling av laktose egnet for anvendelse for inhaleringsformuleringer, som er produsert ved en metode som ikke krever kombinasjon av noe av den fine fraksjon med den grove fraksjon.

20

Den følgende eksperimentelle metode kan anvendes:

1. Sorter 2 tonn av krystallinsk laktose A slik at majoriteten av fine krystaller < 70 mikron blir flyttet til den fine fraksjon. Den

gjenværende grove fraksjon må oppfylle aksept-kriteriene vist i Tabell 19 nedenfor.

Tabell 19

Måling ved Sympatec	%<4,5 mikron	D10	D50
Grov fraksjon	<0,2%	> 70 mikron	>130 mikron

5

3. Mal bare den grove fraksjon av laktose som har som mål 60 mikron +/- 3 mikron for D50 av det malte produkt.

10

4. Ved anvendelse av pilotskala blander, separer 300 kg av den malte batch til en fin og grov fraksjon ved anvendelse av maksimal sorteringshjulhastighet og egnede luftstrøm-parametere for å oppnå det laveste mikron avkuttingspunkt som kan oppnås. Dette vil etterlate en grov fraksjon som inneholder så meget fin laktose som mulig. (Produkt A)

15

5. Gjenta 4 med en annen 300 kg aliquot av den malte laktose, men reduser hastigheten av sorteringshjulet og hold luftstrømmen ved samme oppsett. Dette vil produsere en noe grovere grov fraksjon. (Produkt B)

20

6. Gjenta 4 igjen med en annen 300 kg aliquot av den malte laktose, men reduser hastigheten av sorteringshjulet ytterligere og hold luftstrømmen ved samme oppsett. Dette vil igjen produsere en enda grovere grov fraksjon.(Produkt C)

25

7. Ikke tilsett noe av de fine fraksjoner til de grove fraksjoner, men bland hver av de grove fraksjoner for å sikre homogenitet. Overfør den blandede laktose til 20 kg bindemiddel-forseglede polyetylenposer, som deretter blir varmeforseglet i en folie-laminat-pose.

Pakk minst 7 x 20 kg bokser av hver batch og registrer partikkelstørrelsesfordelingen ved Sympatec for sluttproduktet.

30

Tabell 20 - Resultater av sortert matelaktose - grov fraksjon:

Prøvenummer	% < 4,5 mikron	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

Det kan sees fra dataene i Tabell 20 at avlesningene overensstemmer med spesifikasjonene detaljert angitt i Tabell 19.

5

Resultater for den fullstendige partikkelstørrelsesfordeling i sluttprodukteter A, B & C ved Sympatec er angitt i Tabell 21.

Tabell 21

Sympatec høy- størrelse mikron	Produkt A	Produkt B	Produkt 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

Disse data kan også presenteres grafisk som vist i Figur 8. Det kan sees fra Figur 8 at mengden av laktose til stede i regionen < 25 mikron høy størrelse er av samme størrelsesorden som den vist i Figur 4 som er den til rutinemessige kommersielle batcher anvendt for inhaleringskvalitet laktose. Således er disse grove fraksjoner antatt å være i stand til å oppvise egnet Fin Partikkel Masse (FPM) ytelse for å gjøre dem anvendelige som inhaleringskvalitet laktose.

Konklusjoner:

Alle forsøkene, Eksempel 1, Eksempel 2 og Eksempel 3 er bedømt for CI ytelse ved frigjøring og ved akselerert aldring ved 25 grader Celsius, 75% relativ fuktighet. Serien av Tabeller 22A, 22B og 22C viser de innledende
 5 gjennomsnittlige data som ble oppnådd under stabilitetsundersøkelsen for Fin Partikkel Masse (FPMass), Throat, Pre-separator og stadie 0, (TP0) og Stadier 3+4.

**Tabell 22A i Innledende gjennomsnittlige fin partikkelmasse-data for 75
 10 µg salmeterol-xinafoat (ekvivalent med 50 µg salmeterol-base) og 100 µg fluticason-propionat formulering ved anvendelse av en konvensjonell fin laktose**

DP forsøk	Fin partikkelmasse (FP)	Fin partikkelmasse (SX)
Eksempel 1 - (fin laktose) ex grov mating	28,6	12,4
Eksempel 1 - (fin laktose) ex fin mating	31,8	13,9
Eksempel 2 - (fin laktose) ex grov mating	26,3	12,9
Eksempel 2 - (fin laktose) ex fin mating	25,6	12,4
Eksempel 3 - (fin laktose) ex grov mating	22,7	10,3
Eksempel 3 - (fin laktose) ex fin mating	21,3	10,4

**Tabell 22A ii Innledende gjennomsnittlige TPO-data i 50 µg salmeterol
 15 base/100 µg fluticason-propionat formulering ved anvendelse av konvensjonell fin laktose**

DP-forsøk	TPO (FP)	TPO (SX)
Eksempel 1 - (fin laktose) ex grov mating	64,4	32,9
Eksempel 1 - (fin laktose) ex fin mating	62,0	31,8
Eksempel 2 - (fin laktose) ex grov mating	65,7	33,0
Eksempel 2 - (fin laktose) ex fin mating	65,9	32,8
Eksempel 3 - (fin laktose) ex grov mating	68,8	34,4
Eksempel 3 - (fin laktose) ex fin mating	70,2	35,4

Tabell 22A iii innledende gjennomsnittlige stader 3+4 Data i 50µg salmeterol base/100 µg fluticason-propionat-formulering ved anvendelse av konvensjonell fin laktose

DP forsøk	3+4 (FP)	3+4 (SX)
Eksempel 1 - fin laktose) ex grov mating	15,8	7,0
Eksempel 1 - (fin laktose) ex fin mating	18,0	8,1
Eksempel 2 - (fin laktose) ex grov mating	14,4	7,2
Eksempel 2 - (fin laktose) ex fin mating	13,9	6,9
Eksempel 3 - (fin laktose) ex grov mating	11,9	5,4
Eksempel 3 - (fin laktose) ex fin mating	11,9	5,7

5 NB. Spesifikasjoner for Advair 50/100 er:

FP FPMasse, 21 - 30; SX FPMasse, 9 - 13

FP Stadier 3 + 4, 11 - 19; SX Stadier 3 + 4, 4 - 8

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

10

Tabell 22B i Innledende gjennomsnittlig fin partikkelmasse-data i 50 µg salmeterol base/250 µg fluticason-propionat-formulering ved anvendelse av en konvensjonell medium-kvalitet laktose

DP forsøk	Fin partikkelmasse (FP)	Fin partikkelmasse (SX)
Eksempel 1 - (Medium laktose) ex grov mating	57,8	10,5
Eksempel 1 - (Medium laktose) ex fin mating	55,7	10,4
Eksempel 3 - (Medium laktose) ex grov mating	68,8	13,3
Eksempel 3 - (Medium laktose) ex fin mating	50,3	9,7

15

Tabell 22B ii Innledende gjennomsnittlige TPO-data i 50 µg salmeterol base/250 µg fluticason-propionat-formulering ved anvendelse av en medium kvalitet laktose

DP-forsøk	TPO (FP)	TPO (SX)
Eksempel 1 - Medium laktose) ex grov mating	170,5	34,0
Eksempel 1 - (Medium laktose) ex fin mating	174,8	35,2
Eksempel 3 - (Medium laktose) ex grov mating	154,7	32,1
Eksempel 3 - (Medium laktose) ex fin mating	168,8	33,2

Tabell 22B iii Innledende gjennomsnittlige stadier 3+4 data i 50 µg salmeterol base/250 µg fluticason-propionat formulering ved anvendelse av en konvensjonell medium kvalitet laktose

5

DP forsøk	Stadier 3+4 (FP)	Stadier 3+4 (SX)
Eksempel 1 - (Medium laktose) ex grov mating	32,7	6,0
Eksempel 1 - (Medium laktose) ex fin mating	30,2	5,7
Eksempel 3 - (Medium laktose) ex grov mating	40,0	7,8
Eksempel 3 - (Medium laktose) ex fin mating	27,2	5,2

NB. Spesifikasjoner for Advair 50/250 er:

FP FPMasse, 51 - 75; SX FPMasse, 9 - 13

10

FP Stadier 3 + 4, 29 - 48; SX Stadier 3 + 4, 5 - 8

FP TP0, 140 - 200; SX TP0, 28 - 42

Tabell 22C i Innledende gjennomsnittlige fin partikkelmasse-data i 50 µg salmeterol base/500 µg fluticason-propionat-formulering ved anvendelse av en konvensjonell grov-kvalitet laktose

15

DP forsøk	Fin partikkelmasse (FP)	Fin partikkelmasse (SX)
Eksempel 1 - (Grov laktose) ex grov mating	74,9	7,1
Eksempel 1 - (Grov laktose) ex fin mating	85,0	7,9
Eksempel 3 - (Grov Laktose) ex grov mating	125,7	12,7
Eksempel 3 - (grove laktose) ex fin mating	123,5	11,9

Tabell 22C ii Innledende gjennomsnittlige TPO-data i 50 µg salmeterol base/500 µg fluticason-propionat-formulering ved anvendelse av en konvensjonell grov-kvalitet laktose

DP forsøk	TPO (FP)	TPO (SX)
Eksempel 1 - (Grov laktose) ex grov mating	399,2	39,3
Eksempel 1 - (Grov Laktose) ex fin mating	392,1	38,8
Eksempel 3 - (Grove laktose) ex grov mating	293,1	33,4
Eksempel 3 - (Grov laktose) ex fin mating	323,0	32,3

Tabell 22C iii Innledende gjennomsnittlige stadier 3+4 data i 50 µg salmeterol base/500 µg fluticason-propionat-formulering ved anvendelse av en konvensjonell grov kvalitet laktose

DP forsøk	Stadier 3+4 (FP)	Stadier 3+4 (SX)
Eksempel 1 - (Grov laktose) ex Grov mating	42,4	4,0
Eksempel 1 - (Grov laktose) ex Fin mating	49,0	4,5
Eksempel 3 - (Grov laktose) ex Grov mating	74,2	7,5
Eksempel 3 - (Grov laktose) ex Fin mating	78,5	7,6

5 NB. Spesifikasjoner for Advair 50/500 er:

FP FPMasse, 106 - 150; SX FPMasse, 10 - 14.

FP Stadier 3 + 4, 60 - 95; SX Stadier 3 + 4, 5 - 9.

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

10

Ved å ta alle faktorene i betraktning, indikerer dataene at pre-sortering av matekrystaller for å fjerne små laktosekrystaller under omtrent 70 mikron ikke synes betydelig å endre ytelsen ex anordning sammenlignet med den normale metode for laktoseproduksjon. I tillegg og fordelaktig gir oppfinnelsen en fremgangsmåte for å danne laktose som gir forbedret kontroll av partikkelstørrelsesfordeling i forhold til konvensjonelle prosesser.

15

Eksempel 5

Stabilitetstester

Stabilitetsdata for forskjellige formuleringer hver inneholdende 100 µg fluticason-propionat og 50 µg salmeterol base sammen med laktose dannet i henhold til oppfinnelsen ble evaluert under nakne betingelser ved 25°C og 75 prosent relativ fuktighet. Som vist i Tabell 23 ble slike data evaluert på forskjellige tidspunkter. Som vist viser formuleringer fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen gode stabilitetskarakteristika.

25

30

Tabell 23

Advair styrke	Eksperiment nummer	Betingelser: Temp./% RH	Tidspunkt (månader)	SX fin partikkel-masse	FP fin partikkel-masse
100/50	1		initielt	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		initielt	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		initielt	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		initielt	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		initielt	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		initielt	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

Eksempler 6-8**Stabilitetsundersøkelser**

Eksempler 6-8 angir forskjellige farmasøytiske formuleringer for hvilke stabiliteten ble evaluert. Batcher 01, 02 og 03 ble prosessert i henhold til foreliggende oppfinnelse ved anvendelse av et pre-sorteringstrinn før fortsettelse ved konvensjonell fremstilling anvendt for fremstilling av Advair® gjort kommersielt tilgjengelig av GlaxoSmithKline i Brentford, UK. Batch 04 ble fremstilt ved anvendelse av en Advair® fremstillingsprosess. I Tabeller 24-28 indikerer symbolet "T" at partikkelstørrelsesfordelingen av salmeterol-xinafoat

og fluticason-propionat ble evaluert ved Cascade Impaction i henhold til Metode STM-195.

Tabeller 29-31 illustrerer gjennomsnittlig forandring av medikament gjenvunnet i stadier 1 til 5 som en prosentdel, med normalising av resultatene for å ta i betraktning den totale medikamentgjenvinning for hver anordning. Forandringen blir bestemt mellom de innledende og endelige tidspunkter som definert i protokollen og blir beregnet i henhold til den følgende ligning:

$$\frac{\text{Stadie 1 til 5 gjenvinning initielt} \times 100}{\text{Total gjenvinning initielt}} - \frac{\text{Stadie 1 til 5 gjenvinning på endelig tidspunkt} \times 100}{\text{Total gjenvinning på endelig tidspunkt}}$$

Tabeller 32-34 gir oppsummeringer av stabiliteten av undersøkelser som er angitt i Tabeller 35 til 130. Disse tabeller illustrerer Cascade Impaction resultater.

Med henvisning til tabellene som følger:

“500/50 µg” angir en formulering inneholdende 50 µg salmeterol base og 500 µg fluticason-propionat i laktose.

“250/50 µg” angir en formulering inneholdende 50 µg salmeterol base og 250 µg fluticason-propionat i laktose.

“100/50 µg” angir en formulering inneholdende 50 µg salmeterol base og 100 µg fluticason-propionat i laktose.

“MDPI” angir en multidose tørrpulver-inhalator.

A* angir i-anvendelse testing. Anordninger fjernes fra 25°C/60% RH lagring og overtrekk fjernes. Prøver returneres til lagring ved 25°C/75% RH.

Se Tabeller 25 og 27.

I Tabeller 32-34 svarer Batch A, E og I til batch 01. Batch B, F og J svarer til batch 02. Batch C, G og K svarer til batch 03. Batch D, H og L svarer til batch 04.

Tabeller 24-25: Testprotokoller for 100/50 µg

Tabell 24

Lagringsbetingelse	Lagringsstid (måneder)											
	Inn- ledende	0,5	1	1,5	3	6	9	12	14	15		
	T											
25/60 Innpakket			T		T	T	T	T	A*	T		
25/75 Nakent		T	T	T	T							

Tabell 25

Lagringsbetingelse	Lagringsstid (måneder)			
	0 [14]	0,5 [14,5]	1 [15]	1,5 [15,5]
25/75 Nakent	T	T	T	T

Tabell 26: Testprotokoll for 250/50 µg

Lagringsbetingelse	Lagringsstid (måneder)											
	Inn- ledende	0,5	1	1,5	3	6	9	12	17	18		
	T											
25/60 Innpakket			T		T	T	T	T	A*	T		
25/75 Nakent		T	T	T	T							

Tabeller 27-28 Testprotokoll for 500/50 µg

Tabell 27

Lagringsbetingelse	Lagringsstid (måneder)													
°C/% RH	0		0,5		1									
[Total tid i test]	[17]		[17,5]		[18]									1,5 [18,5]
25/75 Nakent	T		T		T									T
Lagringsbetingelse	Lagringsstid (måneder)													
°C/% RH	Initielt	0,5	1	1,5	3	6	9	12	17	18				
	T													
25/60 Innpakket			T		T	T	T	T	T	A*	T			
25/75 Nakent		T	T	T	T									

Tabell 28

Lagringsbetingelse	Lagringsstid (måneder)					
	0	0,5	1	1	1,5	18
°C/% RH	[17]	[17,5]	[18]			
[Total tid i test]	T	T	T			
25/75 Nakent						

Tabell 29: Gjennomsnittlig forandring av medikament gjenvunnet i stadier 1-5 (100/50 µg)

Lagringsbetingelse/Medikament	Batch			
	01	02	03	04
25°C/60%RH Innpakket SX	-5	-5	-5	-5
25°C/60%RH Innpakket FP	-5	-5	-6	-6
25°C/75%RH Nakent SX	-7	-3	-4	-4
25°C/75%RH Nakent FP	-7	-4	-6	-5
25°C/75%RH Nakent Aldret ved anvendelse SX	0	+1	-2	-1
25°C/75%RH Nakent Aldret ved anvendelse FP	0	0	-2	-1

Tabell 30: Gjennomsnittlig forandring av medikament gjenvunnet i stadier 1-5 (250/50 µg)

Lagringsbetingelse/Medikament	Batch			
	01	02	03	04
25°C/60%RH Innpakket SX	-5	-4	-6	-3
25°C/60%RH Innpakket FP	-6	-5	-7	-4
25°C/75%RH Nakent SX	-5	-5	-4	-4
25°C/75%RH Nakent FP	-5	-5	-4	-3
25°C/75%RH Nakent Aldret ved anvendelse SX	+1	0	-2	0
25°C/75%RH Nakent Aldret ved Anvendelse FP	0	0	-2	-1

Tabell 31: Gjennomsnittlig forandring av medikament gjenvunnet i stadier 1-5 (500/50 µg)

Lagringsbetingelse/Medikament	Batch			
	01	02	03	04
25°C/60%RH Innpakket SX	-5	-3	-4	-3
25°C/60%RH Innpakket FP	-5	-3	-4	-3
25°C/75%RH Nakent SX	-3	-3	0	-4
25°C/75%RH Nakent FP	-3	-3	-1	-4
25°C/75%RH Nakent Aldret ved anvendelse SX	+1	+1	0	+2
25°C/75%RH Nakent Aldret ved Anvendelse FP	+1	0	0	+1

Tabell 32 Oppsummering av stabilitetsundersøkelser i 100/50µg MDPI (Eksempel 6)

Stabilitetsdata tabell-nummer(e)	35 til 43	44 til 50	51 til 58	59 til 66
Batch-angivelse (metodikk)	A	B	C	D
Laktose-batch-angivelse	DD	DD	EE	FF
% av laktose fin	6,7	6,7	7,0	5,6
Data presentert 25/60W 25/75N 25/75N Aldret ved anvendelse	15M 3M 1,5M	15M 3M 1,5M	15M 3M 1,5M	15M 3M 1,5M
Spesifikasjonsfeil 25/60W	1*	1*	1*	0
Spesifikasjonsfeil 25/75N	3*	5*	3*	0
Spesifikasjonsfeil 25/75N Aldret ved anvendelse	1*	0	1*	0

52

Tabell 33 Oppsummering av stabilitetsundersøkelser i 250/50µg MDPI (Eksempel 7)

Stabilitetsdata tabell-nummer(e)	67 til 74	75 til 82	83 til 90	91 til 98
Batch-angivelse (metodikk)	E	F	G	H
Laktose-batch-angivelse	AA	AA	BB	CC
% av laktose fin	5,2	5,2	6,4	4,7
Data presentert 25/60W 25/75N 25/75N Aldret ved anvendelse	18M 3M 1,5M	18M 3M 1,5M	18M 3M 1,5M	18M 3M 1,5M
Spesifikasjonsfeil 25/60W	0	1*	3*	0
Spesifikasjonsfeil 25/75N	2*	0	4*	0
Spesifikasjonsfeil 25/75N Aldret ved anvendelse	0	0	0	0

53

Tabell 34 Oppsummering av stabilitetsundersøkelser for 500/50µg MDPI (Eksempel 8)

Stabilitetsdata tabell-nummer(e)	99 til 106	107 til 114	115 til 122	123 til 130
Batch-angivelse (metodikk)	I	J	K	L
Laktose-batch-angivelse	GG	GG	GG	HH
% av laktose fin	4,5	4,5	4,5	4,2
Data presentert 25/60W 25/75N 25/75N Aldret ved anvendelse	18M 3M 1,5M	18M 3M 1,5M	18M 3M 1,5M	18M 3M 1,5M
Spesifikasjonsfeil 25/60W	2	0	1	5
Spesifikasjonsfeil 25/75N	0	0	0	2
Spesifikasjonsfeil 25/75N Aldret ved anvendelse	0	0	0	4

Tabell 35 Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer A		Lagringsbetingelse 25°C/60%RH			
		Testing Fullstendig			
	Varighet- spesifikasjon	Lagringss tid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	15, 15 14, 14	12, 12 13, 13	10, 12 11, 12	12, 11 11, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	8, 8 8, 8	7, 7 7, 7	5, 6 6, 6	6, 6 6, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 33 33, 33	32, 32 34, 34	30, 34 32, 34	32, 33 31, 34
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 36 Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrek

Pakket Batch Nummer: A

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

	Varighet spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	9 måneder	12 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	15, 15 14, 14	11, 12 12, 12	12, 11 11, 12
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	8, 8 8, 8	5, 6 6, 6	6, 6 6, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 33 33, 33	34, 35 34, 33	35, 33 34, 34
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 37. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrek

Pakket Batch Nummer: A

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	15 til 30	35, 34 33, 33	29, 29 30, 30	25, 28 26, 28	28, 26 25, 25
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	6 til 18	20, 20 18, 19	16, 16 17, 17	12, 14 13, 14	15, 14 14, 12
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	64, 63 63, 63	61, 62 65, 66	58, 65 62, 65	62, 64 61, 66
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 38. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: A

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet	Lagringstid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	15 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	15 til 30	35, 34 33, 33	26, 29 28, 28	28, 27 27, 28	29, 27 27, 29
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	6 til 18	20, 20 18, 19	13, 14 15, 14	13, 13 12, 13	15, 14 13, 14
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	64, 63 63, 63	66, 67 65, 64	66, 64 68, 66	68, 64 66, 67
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 39. Stabilitet data for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrek

Pakket Batch Nummer: A

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	15, 15 14, 14	13, 12 14, 13	11, 11 12, 11	14, 12 12, 14	11, 11 10, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	8, 8 8, 8	7, 6 8, 8	6, 6 7, 6	7, 7 6, 7	6, 6 5, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 33 33, 33	34, 33 34, 34	32, 33 33, 33	34, 33 34, 35	36, 35 33, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Note: NGT = Ikke Større enn

Tabell 40. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: A

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	17 til 30	35, 34 33, 33	31, 27 33, 31	29, 27 30, 26	32, 29 29, 32	28, 26 25, 27
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	9 til 19	20, 20 18, 19	18, 14 18, 18	15, 14 17, 13	17, 16 15, 17	15, 14 12, 14
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	64, 63 63, 63	65, 62 65, 64	63, 64 65, 66	65, 63 65, 67	69, 68 65, 69
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 41. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 14 måneder

Pakket Batch Nummer: A

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	2 uker	1 måned	1,5 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	12, 12 13, 12	12, 12 11, 12	12, 11 11, 11	12, 11 11, 12
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	6, 6 6, 6	6, 7 6, 6	5, 5 5, 5	6, 6 5, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	35, 36 36, 36	33, 34 33, 34	33, 33 32, 34	35, 34 33, 34
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 42. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 14 måneder (forts.)

Pakket Batch Nummer: A

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	2 uker	1 måned	1,5 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	15 til 30	28, 29 31, 28	30, 28 27, 28	28, 27 25, 26	28, 28 27, 29
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	6 til 18	14, 15 15, 14	15, 16 14, 14	13, 13 12, 12	14, 14 13, 14
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	67, 67 68, 69	65, 66 65, 65	65, 64 62, 66	68, 65 64, 67
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 43. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: A

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	1 Måned	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	14, 13 15, 14	12, 13 12, 12	12, 11 12, 12
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	8, 7 8, 8	6, 6 7, 6	6, 6 6, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 34 36, 33	35, 36 34, 35	34, 34 35, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 44. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: B

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	9 måneder	12 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	14, 13 15, 14	12, 13 13, 12	12, 12 12, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	8, 7 8, 8	6, 6 6, 6	6, 6 6, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 34 36, 33	32, 34 32, 33	32, 33 34, 31
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 45. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrek

Pakket Batch Nummer: B

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	15 til 30	34, 30 35, 33	29, 30 29, 29	28, 27 28, 28	23, 25 27, 28
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	6 til 18	18, 15 18, 18	14, 15 15, 15	15, 13 13, 14	11, 12 14, 14
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	63, 66 68, 62	66, 69 65, 66	66, 65 67, 66	64, 63 64, 67
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 46. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: B

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	15 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	15 til 30	34, 30 35, 33	29, 30 30, 29	26, 28 29, 26	28, 28 27, 24
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	6 til 18	18, 15 18, 18	15, 15 14, 15	14, 14 14, 14	13, 14 13, 12
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	63, 66 68, 62	62, 66 62, 64	61, 64 67, 62	68, 65 65, 68
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Note: NGT = Ikke større enn

Tabell 47. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: B

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	14, 13 15, 14	13, 13 13, 13	13, 12 12, 11	13, 11 13, 12	12, 12 14, 12
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	8, 7 8, 8	7, 7 7, 7	7, 7 6, 6	7, 6 7, 6	6, 6 7, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 34 36, 33	33, 32 34, 33	34, 35 34, 34	35, 30 34, 30	35, 35 36, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 48. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: B

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	17 til 30	34, 30 35, 33	31, 31 31, 30	31, 29 28, 28	31, 27 31, 29	28, 28 32, 28
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	9 til 19	18, 15 18, 18	16, 17 17, 16	17, 16 16, 15	16, 14 16, 15	13, 14 16, 13
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	63, 66 68, 62	63, 61 63, 62	65, 67 66, 66	67, 57 66, 58	67, 68 70, 66
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 49. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 14 måneder

Pakket Batch Nummer: B

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	12, 11 11, 11	12, 12 11, 11	11, 12 11, 12
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	6, 5 6, 5	6, 6 5, 5	5, 6 5, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 36 31, 35	35, 34 33, 34	34, 35 29, 33
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,1 0,1, 0,1	0,1, 0,1 0,1, 0,1

Tabell 50. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 14 måneder

Pakket Batch Nummer: B

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	15 til 30	27, 27 27, 26	28, 29 26, 27	26, 29 28, 28 25, 28 26, 29
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	6 til 18	14, 13 14, 13	13, 14 13, 13	13, 14 13, 14 12, 13 12, 14
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	68, 69 59, 68	68, 66 64, 66	64, 68 56, 65 62, 67 67, 70
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0 0, 0 0, 0

Tabell 51. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: C	Lagringsbetingelse 25°C/60%RH
	Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	16, 14 14, 15	13, 12 12, 12	12, 12 12, 12	12, 12 13, 12
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	9, 8 8, 8	7, 6 6, 6	6, 6 6, 6	6, 7 6, 7
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 33 32, 34	33, 34 34, 34	34, 35 34, 35	34, 32 34, 34
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

(Contd)

Tabell 52. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: C

Lagring**sb**etingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagring ss tid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	15 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	16, 14 14, 15	12, 11 11, 11	12, 12 13, 12	12, 12 12, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	9, 8 8, 8	6, 6 5, 6	6, 6 6, 6	6, 6 6, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 33 32, 34	32, 33 32, 33	36, 37 34, 30	34, 33 33, 33
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 53. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: C

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	17 til 30	36, 32 33, 35	29, 28 29, 28	28, 28 28, 28	29, 29 30, 30
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	9 til 19	20, 18 17, 20	15, 14 14, 14	14, 14 14, 14	14, 16 15, 15
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	59, 61 59, 62	64, 63 63, 64	64, 66 65, 66	65, 63 67, 65
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

(Forts.)

Tabell 54. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: C

Lagring**sb**etingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagring ss tid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	15 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	17 til 30	36, 32 33, 35	28, 26 25, 27	28, 28 29, 29	28, 28 27, 27
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	9 til 19	20, 18 17, 20	14, 13 12, 13	14, 15 15, 15	13, 14 13, 13
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	59, 61 59, 62	61, 62 64, 64	67, 71 65, 59	65, 64 63, 64
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 55. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: C

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	16, 14 14, 15	14, 13 13, 13	12,12 12,13	13, 13 13, 14	12, 12 12, 13
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	9, 8 8, 8	8, 7 7, 7	7,7 7,7	7,7 7,7	6, 6 6, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 33 32, 34	34, 35 34, 34	34,34 35,35	33, 32 35, 34	35, 34 34, 34
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 56. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: C

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	17 til 30	36, 32 33, 35	33, 31 31, 30	29,29 28,30	31, 29 31, 32	28, 27 28, 29
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	9 til 19	20, 18 17, 20	17, 16 16, 16	15,16 15,16	16, 15 16, 17	13, 13 14, 15
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	59, 61 59, 62	64, 65 63, 63	65,64 67,66	62, 60 65, 68	65, 70 64, 66
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 57. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 14 måneder

Pakket Batch Nummer: C

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Månader
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	12, 12 11, 16	12, 12 12, 12	11, 12 12, 12	12, 11 11, 12
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	6, 6 5, 7	6, 6 6, 6	5, 6 6, 6	6, 5 5, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	34, 35 32, 34	34, 35 32, 34	33, 33 33, 33	34, 35 35, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

(Contd)

Tabell 58. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 14 måneder

Pakket Batch Nummer: C

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	15 til 30	29, 28 27, 30	27, 29 28, 27	26, 27 28, 28
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	6 til 18	15, 14 13, 15	13, 14 15, 14	13, 13 14, 13
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	68, 66 63, 66	67, 67 65, 64	61, 64 64, 64
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 59. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: D

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	12, 11 12, 11	11, 10 10, 11	10, 10 10, 9	9, 10 9, 10
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	6, 6 6, 6	5, 5 5, 6	5, 5 5, 5	5, 5 4, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 36 36, 36	36, 38 36, 35	38, 38 38, 37	37, 37 35, 38
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Note: NGT = Ikke større enn

(Contd)

Tabell 60. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: D

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringss tid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	15 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	12, 11 12, 11	10, 9 10, 10	9, 9 10, 9	9, 9 9, 8
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	6, 6 6, 6	5, 4 5, 5	4, 4 4, 3	4, 4 4, 3
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 36 36, 36	36, 37 37, 37	39, 38 39, 39	37, 35 37, 36
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

(Forts.)

Tabell 61. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: D

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	15 til 30	28, 26 28, 26	26, 25 23, 25	24, 24 24, 23	22, 24 21, 23
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	6 til 18	15, 14 15, 14	13, 12 12, 13	12, 12 12, 11	11, 11 9, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	68, 68 68, 69	70, 72 70, 66	73, 74 73, 71	71, 72 68, 74
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

(Forts.)

Tabell 62. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt med overtrek

Pakket Batch Nummer: D

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	15 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	15 til 30	28, 26 28, 26	24, 22 23, 23	20, 20 23, 20	21, 21 21, 19
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	6 til 18	15, 14 15, 14	11, 10 12, 11	8, 9 10, 8	10, 9 9, 8
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	68, 68 68, 69	71, 71 73, 71	74, 73 76, 76	72, 69 73, 71
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 63. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: D

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måned	3 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	12, 11 12, 11	10, 11 11, 11	11, 11 11, 11	11, 10 11, 11	10, 9 9, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	6, 6 6, 6	5, 6 5, 5	6, 6 6, 5	6, 5 6, 6	5, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 36 36, 36	36, 36 37, 38	37, 36 37, 35	35, 32 33, 36	39, 38 37, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

Tabell 64. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: D

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	17 til 30	28, 26 28, 26	24, 26 25, 25	26, 26 27, 25	25, 25 25, 26	23, 22 22, 23
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	9 til 19	15, 14 15, 14	12, 14 13, 13	14, 14 14, 13	13, 13 14, 14	12, 11 11, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	68, 68 68, 69	69, 69 71, 71	71, 69 71, 67	68, 62 67, 69	75, 74 72, 71
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 65. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 14 måneder

Pakket Batch Nummer: D

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	0,5 Måneder	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	9, 10 10, 9	9, 10 10, 9	9, 10 9, 8 8, 9 9, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	4, 5 5, 5	4, 5 4, 4	4, 5 4, 3 4, 4 4, 4
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	35, 37 37, 36	39, 38 38, 38	37, 38 36, 36 32, 38 34, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 66. Stabilitetsdata for DISKUS® 100/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 14 måneder

Pakket Batch Nummer: D

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	0,5 Månader	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	15 til 30	22, 23 23, 22	22, 24 23, 23	21, 23 22, 20 21, 22 21, 21
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	6 til 18	10, 11 11, 11	10, 11 11, 10	9, 11 10, 8 9, 10 10, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	55 til 80	68, 72 72, 71	76, 76 75, 74	72, 73 70, 70 65, 74 66, 73
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0 0, 0 0, 0

Tabell 67. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 Doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: E

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 måned	3 måneder	6 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	12, 11 12, 12	11, 11 10, 11	10, 10 11, 11	10, 8 9, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	7, 6 7, 7	6, 5 5, 6	5, 6 6, 6	5, 4 5, 4
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 32 34, 34	36, 37 36, 36	35, 34 35, 36	37, 35 33, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 68. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: E

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	9 måneder	12 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	12, 11 12, 12	10, 10 9, 11	11, 10 10, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	7, 6 7, 7	5, 5 5, 6	5, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 32 34, 34	36, 35 33, 36	37, 35 34, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 69. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: E

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 måned	3 måneder	6 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	66, 61 67, 69	62, 61 59, 62	55, 59 63, 63	58, 48 54, 51
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	39, 34 39, 41	32, 31 30, 32	29, 32 34, 34	29, 22 27, 26
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	159, 154 161, 161	173, 177 170, 174	169, 165 169, 173	181, 171 163, 168
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

(Contd)

Tabell 70. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: E

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	18 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	66, 61 67, 69	60, 55 54, 62	64, 57 55, 61	56, 50 54, 54
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	39, 34 39, 41	30, 27 28, 32	31, 28 27, 29	26, 23 25, 24
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	159, 154 161, 161	177, 169 162, 173	176, 179 167, 180	174, 165 178, 177
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 71. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: E

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 måned	1,5 måneder	3 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	12, 11 12, 12	12, 14 11, 12	11, 11 10, 11	12, 11 11, 11	10, 10 10, 10
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	7, 6 7, 7	6, 8 6, 6	5, 6 5, 6	7, 6 6, 6	5, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 32 34, 34	35, 44 34, 36	35, 36 35, 36	36, 34 36, 35	37, 36 36, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 72. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: E

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 måned	1,5 måneder	3 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	66, 61 67, 69	64, 77 61, 65	61, 63 58, 64	68, 65 63, 64	59, 57 58, 55
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	39, 34 39, 41	35, 44 34, 36	31, 33 30, 33	38, 36 35, 35	31, 30 29, 28
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	159, 154 161, 161	159, 188 162, 165	166, 172 170, 175	172, 162 170, 168	177, 174 176, 177
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	0, 0 0, 0	0, 1 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 73. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH i 17 måneder med overtrekk

Pakket Batch Nummer: E

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	2 Uker	1 måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	10, 10 9, 9	10, 10 10, 10	(a) 10
				10, 10 9, 10
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	5, 5 4, 4	5, 5 5, 5	(a) 4
				5, 5 4, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	35, 37 36, 36	35, 37 37, 35	(a) 36
				35, 36 35, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 74. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH i 17 måneder med overtrekk

Pakket Batch Nummer: E

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid			
		Initielt	2 Uker	1 måned	1,5 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	57, 56 54, 54	58, 56 57, 55	(a) 57	55, 57 52, 55
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	29, 26 25, 25	27, 26 27, 26	(a) 25	28, 30 25, 27
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	170, 182 176, 175	171, 178 178, 168	(a) 182	171, 178 174, 184
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	(a) 0	0, 0 0, 0

Tabell 75. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: F

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	13, 12 13, 12 12, 12	12, 11 11, 11	11, 11 11, 11	11, 9 10, 10
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	8, 7 7, 7 7, 7	7, 7 6, 6	6, 6 6, 6	5, 4 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 35 36, 35 36, 33	36, 35 36, 35	35, 35 33, 31	36, 34 36, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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	0,0, 0,0 0,0, 0,0

Tabell 76. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: F

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	9 Måneder	12 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	13, 12 13, 12 12, 12	11, 11 11, 12	9, 10 9, 10 10, 10
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	8, 7 7, 7 7, 7	6, 6 5, 6	4, 4 4, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 35 36, 35 36, 33	34, 36 36, 36	35, 37 36, 38 37, 35 35, 34
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 0,5	0,1, 0,1 0,1, 0,1 0,1, 0,1	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0 0,1, 0,1 0,1, 0,1

Tabell 77. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrek

Pakket Batch Nummer: F

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	76, 70 73, 70 68, 72	67, 65 62, 61	63, 61 64, 63	62, 53 61, 58
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	46, 40 43, 42 39, 41	39, 39 36, 35	34, 33 36, 34	32, 26 31, 28
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	173, 170 170, 168 174, 159	176, 169 172, 172	170, 171 163, 154	175, 166 177, 180
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	1, 0 1, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 78. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrek

Pakket Batch Nummer: F

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 Måneder	12 Måneder	18 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	76, 70 73, 70 68, 72	65, 65 63, 68	50, 55 51, 59	54, 55 55, 57
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	46, 40 43, 42 39, 41	33, 33 31, 35	22, 26 24, 27	25, 27 27, 28
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	173, 170 170, 168 174, 159	166, 178 175, 175	172, 180 180, 187	180, 170 172, 167
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	1, 0 1, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 79. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: F

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	13, 12 13, 12 12, 12	11, 12 11, 11	11, 11 12, 11	10, 12 11, 12	9, 10 10, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	8, 7 7, 7 7, 7	7, 7 7, 7	6, 6 7, 6	5, 6 6, 6	5, 5 5, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 35 36, 35 36, 33	36, 36 36, 36	36, 36 35, 39	32, 36 37, 36	37, 37 36, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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	0,0, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,0 0,0, 0,0

Tabell 80. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: F

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	76, 70 73, 70 68, 72	65, 67 65, 65	65, 64 66, 65	59, 68 65, 67	53, 60 59, 62
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	46, 40 43, 42 39, 41	38, 39 37, 39	37, 37 40, 35	31, 37 35, 37	26, 31 30, 33
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	173, 170 170, 168 174, 159	174, 173 172, 171	175, 174 168, 188	152, 175 178, 173	178, 180 176, 179
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	1, 0 1, 0 0, 0	0, 0 0, 0	1, 0 1, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 81. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH i 17 måneder med overtrekk

Pakket Batch Nummer: F

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	10, 10 9, 10	10, 10 10, 10	10, 10 10, 10	10, 10 10, 10
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	5, 5 5, 5	5, 5 5, 5	5, 5 5, 5	5, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 36 34, 36	38, 37 36, 37	37, 38 35, 38	37, 37 34, 36
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 82. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH i 17 måneder med overtrekk (cont'd)

Pakket Batch Nummer: F

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
				1,5 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	59, 57 53, 59	55, 56 55, 57	59, 58 58, 59 55, 60 57, 61
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	30, 29 27, 31	26, 28 27, 28	28, 27 29, 29 28, 30 28, 30
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	177, 180 169, 180	185, 183 179, 186	183, 187 174, 184 180, 182 170, 181
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	< 2	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0 0, 0 0, 0

Tabell 83. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: G

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	15, 15 15, 16	13, 12 12, 13	13, 13 12, 14	10, 12 11, 12
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	9, 9 9, 9	7, 7 7, 8	7, 7 6, 7	5, 6 6, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	32, 33 34, 35	32, 33 32, 32	33, 36 33, 35	30, 34 31, 33
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 84. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrek

Pakket Batch Nummer: G

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	18 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	15, 15 15, 16	12, 12 11, 11	13, 14 13, 14	11, 11 11, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	9, 9 9, 9	6, 7 6, 6	7, 7 7, 7	6, 6 6, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	32, 33 34, 35	33, 32 32, 33	33, 34 34, 33	33, 33 32, 34
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 85. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: G

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	87, 86 88, 92	72, 68 70, 74	77, 74 70, 78	57, 69 66, 72
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	52, 48 53, 54	42, 38 41, 44	43, 40 37, 42	29, 35 36, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	152, 157 159, 165	153, 158 150, 150	160, 174 157, 168	150, 166 150, 161
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	1, 1 1, 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

(Contd)

Tabell 86. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrek

Pakket Batch Nummer: G

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	18 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	87, 86 88, 92	70, 70 63, 65	75, 77 73, 75	66, 66 65, 66
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	52, 48 53, 54	37, 38 32, 33	39, 42 38, 40	33, 34 33, 33
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	152, 157 159, 165	157, 152 155, 159	160, 163 165, 162	161, 164 158, 168
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	1, 1 1, 1	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 87. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: G

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måned	3 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	15, 15 15, 16	13, 14 14, 13	12, 13 12, 12	14, 12 12, 12	13, 11 11, 13
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	9, 9 9, 9	6, 8 8, 7	7, 7 7, 6	8, 7 6, 7	7, 6 6, 7
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	32, 33 34, 35	32, 33 35, 34	32, 33 32, 33	34, 32 32, 33	32, 31 31, 33
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 0,5	0,1, 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

Tabell 88. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: G

**Lagringsbetingelse
25°C/75%RH**

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid				
		Initielt	2 uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	87, 86 88, 92	72, 82 81, 76	67, 72 70, 68	78, 70 68, 72	76, 66 66, 73
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	52, 48 53, 54	37, 46 45, 41	38, 41 40, 37	44, 40 35, 38	42, 36 33, 40
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	152, 157 159, 165	155, 156 165, 160	155, 157 155, 161	163, 152 156, 160	156, 149 149, 160
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	1, 1 1, 1	0, 1 1, 1	1, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 89. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH i 17 måneder med overtrekk

Pakket Batch Nummer: G

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	12, 12 11, 11	11, 11 12, 10	13, 12 12, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	6, 6 5, 5	6, 5 6, 5	7, 6 6, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	33, 34 33, 32	33, 33 34, 32	34, 33 34, 32
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 90. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH i 17 måneder med overtrekk

Pakket Batch Nummer: G

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid		
		Initielt	2 uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	71, 69 62, 62	65, 63 67, 61	73, 71 68, 65
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	35, 33 28, 29	33, 30 32, 30	39, 37 36, 33
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	160, 166 161, 154	156, 158 165, 155	167, 161 165, 157
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	< 2	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

162, 158
163, 166

Tabell 91. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: H

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 10 12, 11	10, 10 11, 10	10, 9 10, 10	9, 9 9, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	6, 6 7, 6	6, 6 6, 6	5, 5 5, 5	5, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	38, 36 37, 36	38, 37 39, 38	39, 38 38, 38	38, 37 39, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 92. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: H

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid		
		Initielt	9 måneder	12 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 10 12, 11	9, 10 10, 10	10, 10 10, 10
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	6, 6 7, 6	5, 5 5, 5	5, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	38, 36 37, 36	38, 36 35, 35	38, 37 38, 38
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 93. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: H

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	61, 59 66, 62	57, 56 61, 58	57, 55 59, 57	53, 53 55, 54
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	35, 34 39, 34	32, 32 34, 32	30, 28 31, 29	29, 28 28, 27
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	181, 170 175, 172	182, 180 188, 185	185, 181 181, 181	181, 179 189, 181
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	< 2	0, 0 1, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 94. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: H

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	18 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	61, 59 66, 62	55, 56 56, 58	60, 61 60, 59	55, 51 50, 51
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	35, 34 39, 34	27, 28 29, 30	31, 32 31, 31	27, 26 24, 27
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	181, 170 175, 172	182, 177 172, 171	188, 182 183, 183	188, 183 193, 163
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	< 2	0, 0 1, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 95. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: H

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 10 12, 11	10, 10 10, 10	10, 11 11, 10	9, 9 10, 10	9, 9 10, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	6, 6 7, 6	6, 6 6, 6	5, 6 6, 5	5, 5 5, 5	4, 5 5, 4
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	38, 36 37, 36	37, 35 36, 37	36, 37 38, 37	36, 37 38, 38	39, 38 39, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 96. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: H

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid				
		Initielt	2 uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	61, 59 66, 62	59, 58 59, 58	61, 61 61, 59	54, 54 57, 55	54, 54 59, 53
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	35, 34 39, 34	33, 34 36, 34	32, 33 32, 32	28, 28 30, 29	26, 27 31, 26
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	181, 170 175, 172	180, 170 172, 177	169, 175 180, 175	175, 179 183, 182	189, 185 189, 181
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	<2	0, 0 1, 0	0, 1 1, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0

Tabell 97. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH i 17 måneder med overtrekk

Pakket Batch Nummer: H

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	9, 9 10, 9	9, 9 9, 9	10, 10 9, 10	9, 10 9, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	3 til 8	5, 5 5, 4	5, 4 4, 5	5, 5 5, 5	4, 5 4, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	37, 37 36, 37	38, 38 38, 37	36, 36 37, 36	37, 38 35, 36
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

(Contd)

Tabell 98. Stabilitetsdata for DISKUS® 250/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH i 17 måneder med overtrekk (cont'd)

Pakket Batch Nummer: H

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid		
		Initielt	2 uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 73	55, 54 57, 55	54, 53 51, 53	56, 55 55, 57 51, 56 51, 55
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	19 til 45	27, 27 28, 26	27, 26 24, 27	29, 28 27, 28 26, 28 23, 27
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	140 til 200	179, 184 178, 183	184, 184 188, 183	177, 179 183, 178 178, 184 175, 191
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	< 2	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 0 0, 0 1, 0

Tabell 99. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrek

Pakket Batch Nummer: I

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 12 12, 11	11, 11 11, 10	10, 10 10, 10	10, 10 9, 10
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	7, 7 7, 7	6, 6 6, 6	5, 5 6, 6	5, 5 5, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	34, 35 35, 33	31, 36 33, 34	36, 35 36, 36	33, 36 33, 33
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 100. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: I		Lagring sb etingelse 25°C/60%RH		Testing Fullstendig	
Test	Varighet Spesifikasjon	Lagring st id			18 Måneder
		Initielt	9 Måneder	12 Måneder	
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 12 12, 11	10, 10 10, 10	10, 9 8, 9	9, 9 9, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	7, 7 7, 7	5, 5 5, 6	5, 4 4, 4	5, 4 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	34, 35 35, 33	35, 34 37, 37	37, 34 32, 36	36, 34 34, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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, 0,1 0,0, 0,0

tabell 101. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: I

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	127, 130 129, 125	119, 122 121, 112	112, 111 117, 116	110, 114 105, 116
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	75, 76 77, 75	70, 71 71, 62	60, 59 64, 64	60, 61 55, 63
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	325, 339 337, 322	301, 354 326, 333	349, 346 350, 349	326, 346 325, 319
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 0 1, 1	1, 1 1, 1

Tabell 102. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: I		Lagringsbetingelse 25°C/60%RH		Testing Fullstendig	
Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid			
		Initielt	9 Måneder	12 Måneder	18 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	127, 130 129, 125	110, 110 109, 114	110, 96 91, 99	100, 95 106, 104
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	75, 76 77, 75	59, 60 59, 62	60, 50 48, 48	51, 50 57, 56
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	325, 339 337, 322	342, 332 364, 364	360, 337 313, 348	351, 335 342, 349
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	0, 0 0, 0	1, 1 1, 1

Tabell 103. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: I

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 12 12, 11	11, 11 12, 11	10, 11 11, 11	10, 11 11, 11	10, 10 10, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	7, 7 7, 7	6, 6 7, 6	6, 7 6, 6	6, 6 6, 6	6, 6 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	34, 35 35, 33	37, 37 37, 35	35, 36 36, 36	34, 34 35, 35	36, 34 35, 33
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

(Contd)

Tabell 104. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: I

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	127, 130 129, 125	127, 125 131, 117	116, 128 119, 127	114, 124 125, 118	118, 113 113, 105
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	75, 76 77, 75	70, 68 73, 66	66, 73 69, 72	67, 72 71, 67	65, 64 62, 56
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	325, 339 337, 322	355, 362 358, 341	336, 352 346, 348	326, 324 337, 345	345, 332 344, 322
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 0

Tabell 105. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 17 måneder

Pakket Batch Nummer: I

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	10, 9 9, 9	9, 9 10, 10	10, 10 10, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	6, 4 5, 5	5, 5 5, 5	4, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 106. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 Doseprodukt uten overtrek
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrek i 17 måneder (forts.)

Pakket Batch Nummer: I	Lagringsbetingelse 25°C/75%RH
	Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	107, 101 103, 105	101, 101 107, 112	115, 108 108, 104
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	70, 50 51, 53	54, 51 55, 59	62, 56 56, 55
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	344, 375 351, 359	361, 355 369, 375	359, 353 347, 341
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 0 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1

Tabell 107. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrek

Pakket Batch Nummer: J

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 11 12, 11	10, 11 10, 10	10, 11 11, 10	9, 10 10, 10
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	7, 7 7, 6	6, 6 6, 6	5, 6 6, 5	5, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	35, 36 35, 32	35, 34 35, 34	36, 36 36, 36	36, 37 36, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

(Forts.)

Tabell 108. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: J	Lagringsbetingelse 25°C/60%RH
	Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 Måneder	12 Måneder	18 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 11 12, 11	10, 10 9, 9	10, 10 10, 10	10, 10 11, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	7, 7 7, 6	5, 5 5, 5	6, 5 6, 5	6, 5 6, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	35, 36 35, 32	35, 33 36, 35	38, 37 37, 37	35, 35 36, 34
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 109. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: J

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	125, 124 127, 116	114, 118 114, 113	113, 124 119, 115	105, 108 110, 109
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	75, 77 77, 70	65, 70 65, 67	61, 70 65, 60	54, 56 58, 58
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	336, 344 344, 309	338, 329 340, 325	354, 350 359, 358	363, 369 352, 341
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 0 0, 1

Tabell 110. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: J

Lagringsebetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 måneder	12 måneder	18 måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	125, 124 127, 116	111, 108 103, 106	113, 113 115, 114	113, 108 117, 105
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	75, 77 77, 70	59, 60 55, 57	61, 61 62, 59	64, 58 64, 56
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	336, 344 344, 309	343, 330 353, 342	363, 358 361, 367	350, 349 355, 344
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1

Tabell 111. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: J

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 11 12, 11	11, 11 11, 11	11, 11 11, 11	11, 11 11, 10	9, 10 10, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	7, 7 7, 6	6, 6 6, 6	6, 7 6, 6	7, 7 7, 6	5, 6 5, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	35, 36 35, 32	35, 36 35, 35	34, 36 36, 34	34, 34 32, 34	35, 36 35, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 112. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: J

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	125, 124 127, 116	121, 121 120, 120	118, 123 122, 118	124, 127 123, 115	103, 116 108, 117
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	75, 77 77, 70	68, 67 69, 66	71, 73 71, 70	72, 75 73, 64	54, 66 60, 66
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	336, 344 344, 309	339, 348 337, 343	325, 345 346, 331	334, 331 314, 332	341, 353 341, 361
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1

Tabell 113. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 17 måneder

Pakket Batch Nummer: J

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	9, 10 10, 10	10, 10 10, 10	10, 10 9, 10
				10, 11 10, 10
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	4, 6 5, 5	5, 5 5, 5	5, 6 5, 5
				6, 6 5, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 36 35, 36	36, 35 37, 35	35, 35 34, 36
				38, 37 34, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 114. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 17 måneder (cont'd)

Pakket Batch Nummer: J

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringsstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	100, 115 108, 115	114, 105 115, 107	107, 114 99, 112
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	49, 61 57, 59	58, 53 60, 56	57, 63 52, 61
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	346, 359 341, 360	355, 341 366, 348	344, 348 338, 357
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	0, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1

Tabell 115. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: K

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 12 12, 12	11, 11 11, 11	9, 11 10, 10	10 11 11, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	7, 7 8, 7	6, 6 6, 6	5, 6 5, 6	6, 6 6, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 37 37, 39	35, 37 36, 36	34, 36 35, 38	36, 37 37, 34
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 116. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: K

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 Månader	12 Månader	18 Månader
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 12 12, 12	10, 10 10, 9	10, 8 10, 9	9, 9 10, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	7, 7 8, 7	6, 5 6, 5	5, 4 5, 4	5, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 37 37, 39	36, 38 35, 36	36, 34 38, 36	36, 36 36, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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	0,1, 0,0 0,1, 0,0

Tabell 117. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: K

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	124, 132 138, 136	118, 124 120, 119	104, 120 113, 117	113, 118 118, 104
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	76, 80 83, 81	69, 71 70, 68	54, 67 61, 63	64, 65 66, 57
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	344, 353 352, 371	356, 363 353, 349	334, 350 340, 365	353, 361 367, 337
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	0, 1 1, 1	1, 0 1, 0

Tabell 118. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: K

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 Måneder	12 Måneder	18 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	124, 132 138, 136	115, 113 111, 106	107, 85 107, 94	103, 103 112, 105
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	76, 80 83, 81	67, 60 64, 55	55, 41 55, 48	57, 52 60, 56
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	344, 353 352, 371	351, 368 342, 361	356, 340 382, 359	350, 355 356, 365
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	0, 0 0, 0	1, 0 1, 1

Tabell 119. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: K

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	11, 12 12, 12	10, 10 12, 10	11, 11 11, 11	11, 10 11, 11	10, 11 11, 11
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	7, 7 8, 7	6, 6 7, 6	6, 6 6, 6	6, 5 6, 7	6, 6 6, 6
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 37 37, 39	34, 35 37, 36	35, 36 35, 35	35, 34 32, 38	32, 35 35, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 120. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: K

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	124, 132 138, 136	111, 114 129, 111	117, 121 120, 120	118, 108 125, 126	113, 121 118, 122
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	42 til 93	76, 80 83, 81	66, 68 77, 63	69, 69 70, 71	66, 58 72, 72	65, 68 65, 70
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	344, 353 352, 371	330, 340 354, 345	339, 353 339, 344	340, 329 310, 355	315, 343 345, 340
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	1, 1 1, 2

Tabell 121. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 17 måneder

Pakket Batch Nummer: K

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	10, 10 10, 9	9, 9 9, 9	11, 10 10, 10 10, 9
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	5, 5 5, 5	5, 5 5, 5	6, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	38, 35 37, 36	35, 36 34, 34	37, 35 36, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 0,5	0,1, 0,0 0,0, 0,0	0,0, 0,1 0,0, 0,1	0,1, 0,1 0,0, 0,1

Tabell 122. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 17 måneder (forts.)

Pakket Batch Nummer: K

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	109, 111 109, 105	100, 106 103, 102	119, 109 110, 109 108, 110 111, 103
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	58, 59 58, 54	53, 56 55, 55	62, 56 61, 61 60, 57 58, 56
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	373, 349 367, 361	351, 361 343, 340	369, 348 357, 351 365, 352 352, 347
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 0 1, 0	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1 1, 1 1, 1

Tabell 123. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: L	Lagringsbetingelse 25°C/60%RH
	Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	1 Måned	3 Måneder	6 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	10, 10 10, 10	8, 8 9, 9	8, 8 8, 8	9, 8 8, 8
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	6, 6 5, 6	5, 4 5, 5	4, 4 4, 4	5, 4 4, 4
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 34 36, 35	36, 36 37, 37	36, 37 35, 36	36, 36 36, 37
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 124. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: L

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 Måneder	12 Måneder	18 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	10, 10 10, 10	10, 9 9, 9	8, 6 7, 7	9, 9 8, 8
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	6, 6 5, 6	5, 5 5, 5	4, 3 3, 4	5, 5 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 34 36, 35	36, 37 35, 36	36, 35 35, 36	36, 38 34, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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	0,1, 0,1 0,0, 0,0

Tabell 125. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: L

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	1 Måned	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	116, 115 105, 108	94, 90 101, 104	90, 93 89, 92 104, 94 88, 93
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	67, 70 60, 64	52, 48 54, 59	46, 49 47, 50 56, 49 44, 48
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	355, 337 348, 343	350, 355 358, 360	352, 367 342, 358 356, 354 357, 358
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 0 0, 1	0, 0 0, 0 0, 0 0, 0

Tabell 126. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt med overtrekk

Pakket Batch Nummer: L

Lagringsbetingelse
25°C/60%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	9 Måneder	12 Måneder	18 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	116, 115 105, 108	109, 96 96, 100	92, 71 79, 83	97, 97 95, 94
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	67, 70 60, 64	57, 51 52, 52	47, 32 38, 40	53, 54 52, 50
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	355, 337 348, 343	357, 361 345, 355	360, 354 347, 363	360, 381 345, 353
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 0, 1	0, 0 0, 0	1, 1 1, 1

Tabell 127. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: L

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	10, 10 10, 10	10, 9 9, 9	9, 9 8, 9	10, 9 10, 10	8, 7 9, 8
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	6, 6 5, 6	6, 5 5, 5	5, 5 5, 5	6, 5 5, 5	4, 4 5, 5
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 34 36, 35	38, 36 35, 37	37, 36 36, 37	36, 34 35, 36	36, 36 36, 36
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 128. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk

Pakket Batch Nummer: L

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid				
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Måneder	3 Måneder
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	116, 115 105, 108	113, 102 101, 97	97, 99 94, 104	109, 106 109, 107	91, 82 97, 94
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	67, 70 60, 64	63, 60 58, 56	53, 55 53, 59	62, 59 61, 61	48, 46 52, 51
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	355, 337 348, 343	371, 346 345, 356	359, 350 345, 357	349, 333 340, 355	354, 351 356, 356
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	1, 1 1, 1	1, 1 1, 1	0, 1 0, 1	1, 1 1, 1	0, 1 0, 0

Tabell 129. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 17 måneder

Pakket Batch Nummer: L

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid		
		Initielt	2 Uker	1 Måned
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	7 til 13	8, 7	8, 9	9, 7
		8, 8	7, 8	8, 8
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	4 til 8	4, 4	4, 4	4, 4
		4, 4	4, 4	4, 4
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	28 til 42	36, 35	35, 36	34, 35
		36, 36	34, 35	37, 35
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Salmeterol Sum av stadier 6,7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	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

Tabell 130. Stabilitetsdata for DISKUS® 500/50 µg 60 doseprodukt uten overtrekk
Prøver tidligere lagret ved 25°C/60%RH med overtrekk i 17 måneder (forts.)

Pakket Batch Nummer: L

Lagringsbetingelse
25°C/75%RH

Testing Fullstendig

Test	Varighet Spesifikasjon	Lagringstid			
		Initielt	2 Uker	1 Måned	1,5 Månader
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 1-5 (µg pr. blister) • Individuelt	96 til 150	86, 83 94, 91	86, 96 79, 92	96, 83 85, 86	95, 98 97, 96
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 3-4 (µg pr. blister) • Individuelt	43 til 92	44, 43 49, 46	46, 49 42, 50	49, 43 43, 45	51, 47 48, 49
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier TP0 (µg pr. blister) • Individuelt	290 til 400	356, 354 353, 359	350, 364 340, 349	337, 348 371, 347	358, 371 359, 372
Partikkelstørrelsesfordeling av Cascade Impaction Fluticason Propionat Sum av stadier 6, 7 & F (µg pr. blister) • Individuelt	NGT 2	0, 0 0, 0	1, 1 0, 0	0, 0 0, 0	0, 0 0, 1

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å danne laktose egnet for anvendelse i en farmasøytisk formulering, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

5 tilveiebringelse av en mengde umalte laktosepartikler inneholdende ikke mer enn 10% vekt/vekt av laktosepartikler som har en volum-gjennomsnittlig partikkelstørrelse på ca. 70 mikron eller mindre, hvor nevnte trinn med tilveiebringelse av en mengde laktosepartikler inneholdende ikke mer enn 10% vekt/vekt av laktosepartikler som har en volum-gjennomsnittlig
10 partikkelstørrelse på ca. 70 mikron eller mindre omfatter oppnåelse av nevnte mengde laktosepartikler ved sortering av en kilde for laktose i to fraksjoner omfattende en fin fraksjon og nevnte mengde av laktosepartikler inneholdende ikke mer enn 10% vekt/vekt av laktosepartikler som har en volum-gjennomsnittlig partikkelstørrelse på ca. 70 mikron eller mindre;

15 maling av mengden av laktose partikler, for å gi en mengde malte laktosepartikler med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse (D50) i området fra ca. 50 mikron til ca. 100 mikron;

sortering av nevnte mengde av malte laktosepartikler i minst to fraksjoner omfattende en fin fraksjon og en grov fraksjon hvor den fine fraksjon
20 har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse (D50) i området fra ca. 3 mikron til ca. 50 mikron og den grove fraksjon har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse (D50) i området fra ca. 40 mikron til ca. 250 mikron; og

kombinering av (i) fra 0 til 100 vekt% av den grove fraksjonen med (ii) fra 0 til 100 vekt% av den fine fraksjonen for å danne et laktosepreparat.

25 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at laktosen er valgt fra gruppen bestående av vannfri laktose, laktose-monohydrat og kombinasjoner derav.

30 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den videre omfatter kombinering av laktosepreparatet med minst ett medikament for å danne en farmasøytisk formulering.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at den farmasøytiske formulering er en tørrpulver farmasøytisk formulering egnet for inhalering.

5 5. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte minst ene medikament er valgt fra gruppen bestående av smertestillende midler, anginale preparater, antiinfektive midler, antihistaminer, anti-inflammatoriske midler, antitussiva, bronkodilatatorer, diuretika, anticholinergika, hormoner, xantiner, terapeutiske proteiner og peptider, salter
10 derav, estere derav, solvater derav og kombinasjoner derav.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det minst ene medikament omfatter minst én beta-agonist.

15 7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at den minst ene beta-agonist er valgt fra gruppen bestående av salbutamol, terbutalin, salmeterol, bitolterol, formoterol, estere derav, solvater derav, salter derav og kombinasjoner derav.

20 8. Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at den minst ene beta-agonist omfatter salmeterol-xinafoat.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at den minst ene beta-agonist omfatter salbutamol-sulfat.

25

10. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det minst ene medikament omfatter minst ett anti-inflammatorisk steroid.

30

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at det minst ene anti-inflammatoriske steroid er valgt fra gruppen bestående av mometason, beclometason, budesonid, fluticason, dexametason, flunisolid, triamcinolon, estere derav, solvater derav, salter derav og kombinasjoner derav.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at det minst ene anti-inflammatoriske steroid omfatter fluticason-propionat.

5 13. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det minst ene medikament omfatter minst én beta-agonist og minst ett anti-inflammatorisk steroid.

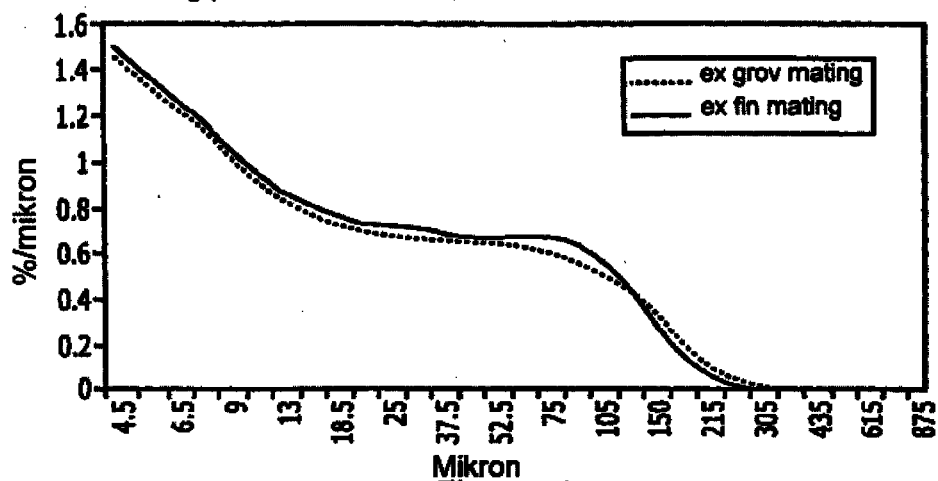
10 14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t v e d at den minst ene beta-agonist omfatter salmeterol-xinafoat og det minst ene anti-inflammatoriske steroid omfatter fluticason-propionat.

15 15. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det minst ene medikament er valgt fra gruppen bestående av beclometason, fluticason, flunisolid, budesonid, rofleponid, mometason, triamcinolon, noscapin, albuterol, salmeterol, efedrin, adrenalin, fenoterol, formoterol, isoprenalin, metaproterenol, terbutalin, tiotropium, ipatropium, fenylefrin, fenylpropanolamin, pirbuterol, reproterol, rimiterol, isoetarin, tulobuterol, (-)-4-amino-3,5-diklor- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)etoksy]heksyl]metyl] benzenmetanol, 20 estere derav, solvater derav, salter derav og kombinasjoner derav.

25 16. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det minst ene medikament er valgt fra gruppen bestående av albuterol-sulfat, salmeterol-xinafoat, fluticason-propionat, beclometason-dipropionat og kombinasjoner derav.

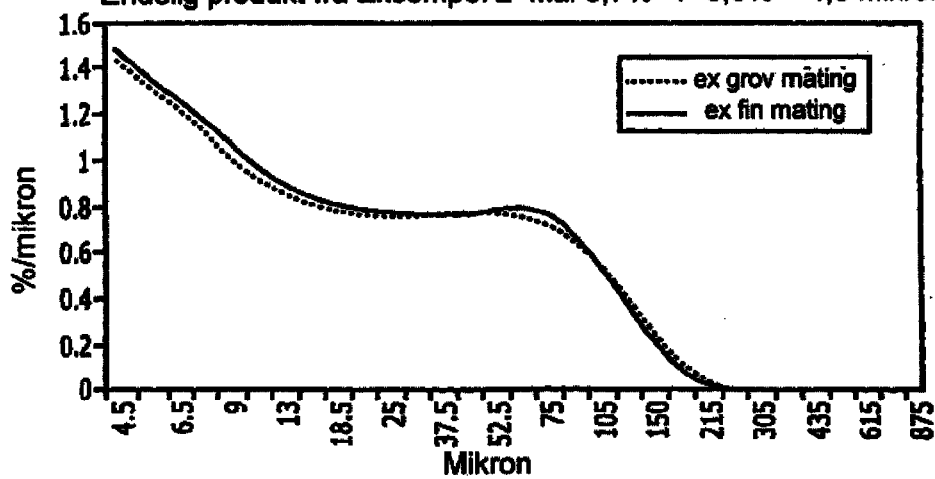
17. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte farmasøytiske formulering videre omfatter minst ett ytterligere tilsetningsmiddel.

Endelig produkt fra Eksempel 1 Mål 6,7% +/- 0,3% <4,5 mikron

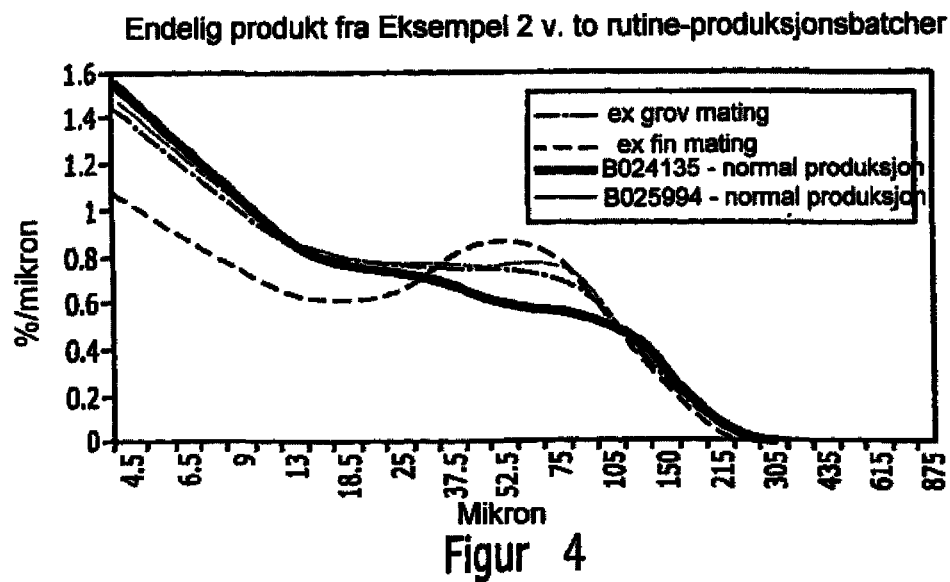
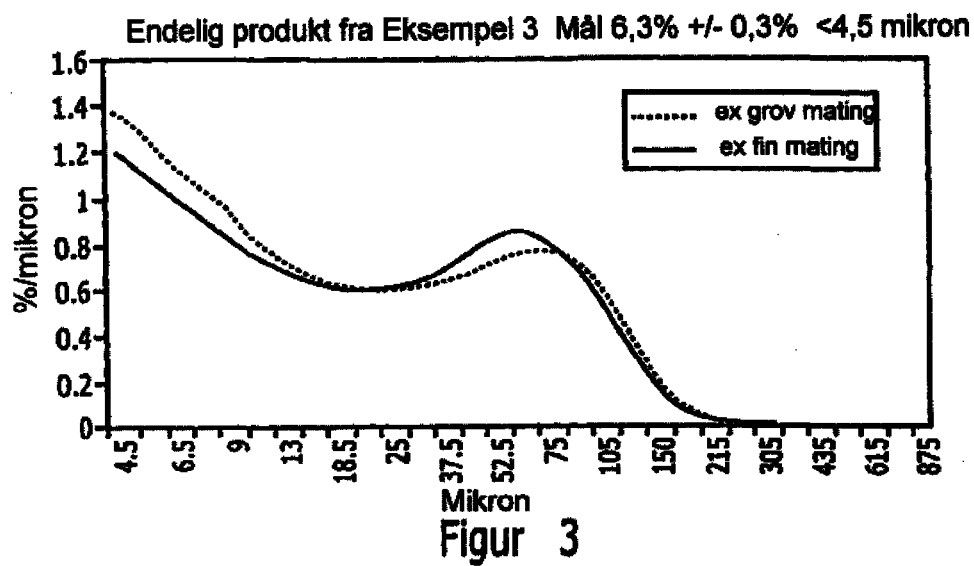


Figur 1

Endelig produkt fra Eksempel 2 Mål 6,7% +/- 0,3% <4,5 mikron

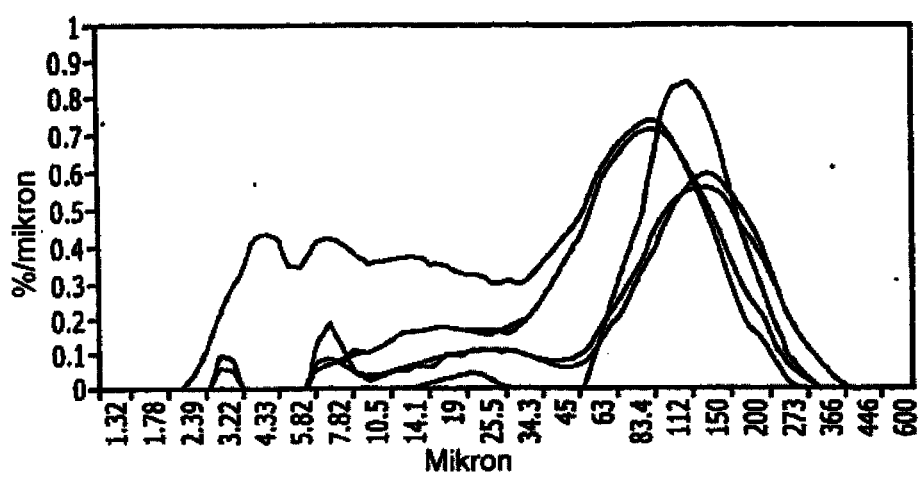


Figur 2



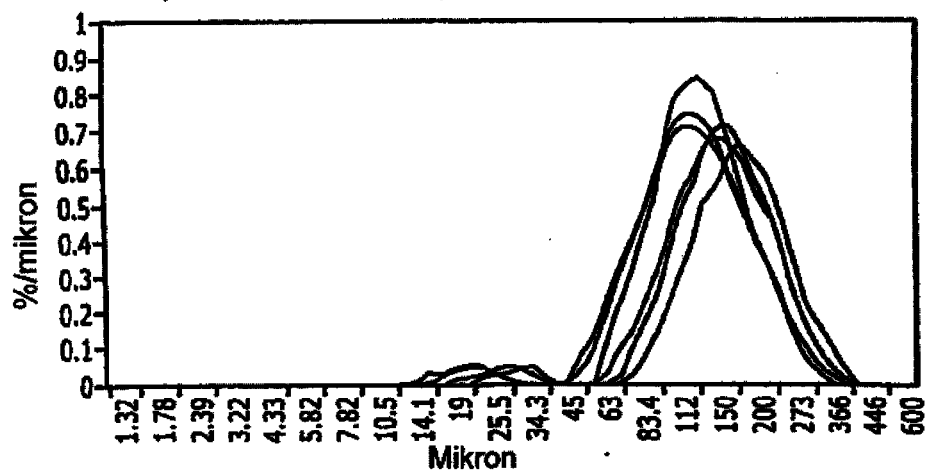
3/4

Full profil av utgangsmating anvendt i eksempler 1, 2 og 3 (ved Malvern)



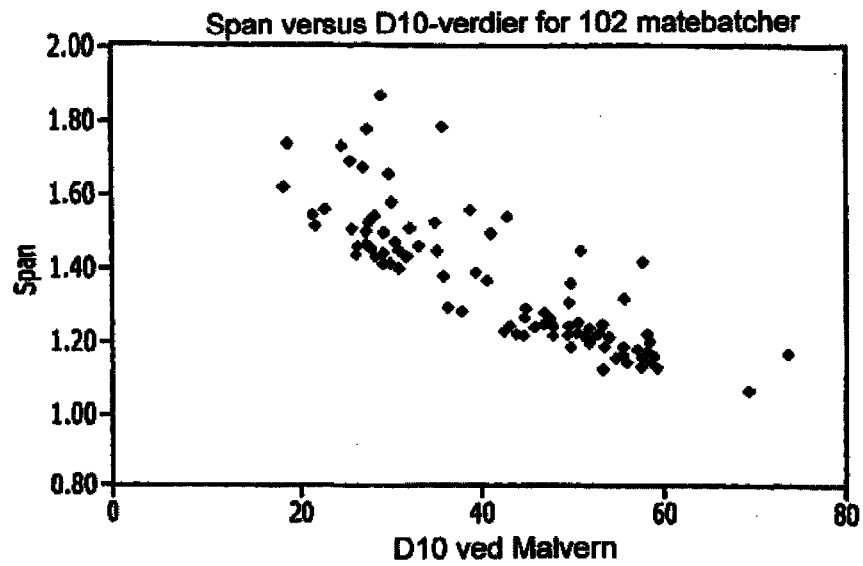
Figur 5

Full profil av sortert mating anvendt i eksempler 1, 2 og 3 (ved Malvern)

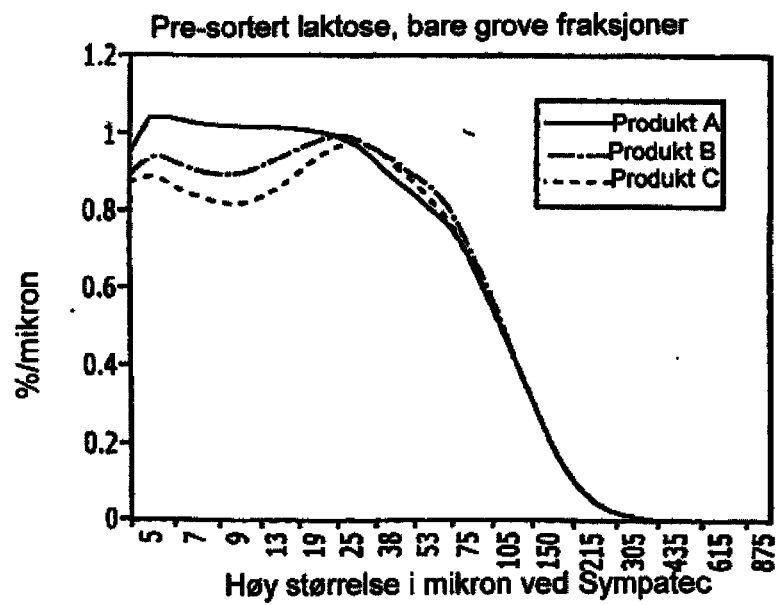


Figur 6

4/4



Figur 7



Figur 8