(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 236 590**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)

(12) PATENTE EUROPEA LIMITADA EN ESPAÑA B5

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2002 PCT/EP2002/05600**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2002 WO02098874**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2002 E 02776507 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **14.01.2004 EP 1379220**

(54) Título: **Cápsulas para inhalación que como polvo inhalable contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua**

(30) Prioridad:

01.06.2001 DE 101 26 924

Fecha de resolución de limitación de la patente:
13.02.2018

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la patente europea limitada en España:
05.03.2018

(73) Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG. (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Inventor/es:

HOCHRAINER, DIETER;
BECHTOLD-PETERS, KAROLINE;
WALZ, MICHAEL Y
TRUNK, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 236 590 B5

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.

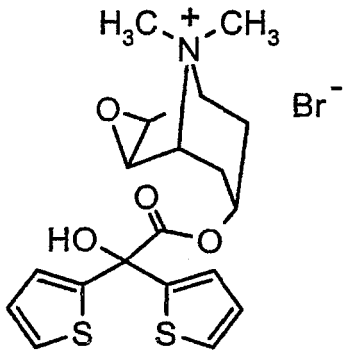
DESCRIPCIÓN

Cápsulas para inhalación que como polvo inhalable contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua

El invento se refiere a cápsulas para inhalación (también conocidas como inhaletas) a base de materiales específicos para cápsulas con un contenido reducido de humedad, que contienen la sustancia activa tiotropio en forma de formulaciones pulverulentas, y que están caracterizadas por una estabilidad aumentada.

Antecedentes del invento

El bromuro de tiotropio es conocido por el documento de solicitud de patente europea EP 418.716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



El bromuro de tiotropio constituye un agente anticolinérgico muy eficaz con una duración del efecto largamente persistente, que puede encontrar utilización para la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, en particular de la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y del asma. Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre.

En el caso del tratamiento de las enfermedades precedentes se recomienda la aplicación de la sustancia activa por inhalación. Junto con la aplicación por inhalación de compuestos activos bronquiolíticamente en forma de aerosoles dosificables y soluciones le corresponde una importancia especial a la aplicación por inhalación de estos medicamentos en forma de polvos que contienen sustancias activas.

En el caso de sustancias activas, que presentan una actividad especialmente alta, por cada dosis individual se necesitan sólo pequeñas cantidades de la sustancia activa para conseguir el efecto terapéuticamente deseado. En tales casos es necesario diluir la sustancia activa con sustancias auxiliares apropiadas con el fin de preparar el polvo inhalable. En el caso de sustancias activas que se caracterizan por una alta actividad es especialmente esencial, con el fin de garantizar una proporción constante siempre reproducible al realizar la aplicación, poner a disposición el medicamento en una forma que esté caracterizada por un alto grado de estabilidad. Si no se consigue este alto grado de estabilidad, no se puede asegurar una dosificación constante de la sustancia activa.

Es misión del presente invento poner a disposición una cápsula para inhalación que contenga un polvo inhalable con un contenido de tiotropio, que garantice un grado suficiente de estabilidad de la sustancia activa.

Es además misión del invento poner a disposición una cápsula para inhalación, que como consecuencia de su estabilidad garantice la puesta en libertad de la sustancia activa con una alta precisión de dosificación (correspondiente a la cantidad de sustancia activa y de mezcla de polvos que se ha envasado en las instalaciones del fabricante por cada cápsula para inhalación, así como también a la cantidad de sustancia activa esparcida por cada cápsula para inhalación por el proceso de inhalación y que pasa por los pulmones).

Además, es misión del presente invento poner a disposición una cápsula para inhalación que haga posible la aplicación de la sustancia activa junto con un buen comportamiento de vaciamiento de la cápsula para inhalación.

Otra misión del presente invento consiste en poner a disposición cápsulas para inhalación que, junto con una alta estabilidad y una pequeña fragilidad, presenten un buen comportamiento de perforación y con ello puedan pasar a utilizarse sin problemas en aparatos de inhalación que sean apropiados para la aplicación de inhaletas.

Descripción detallada del invento

Sorprendentemente, se encontró que los problemas planteados por las misiones mencionadas al comienzo se pueden resolver mediante las cápsulas para inhalación conformes al invento que seguidamente se describen (inhaletas).

Por consiguiente, la presente invención proporciona cápsulas para inhalación que, como polvo inhalable, contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas porque el material de cápsula usado es gelatina en mezcla con polietilenglicol (PEG) en una proporción de 1-10 % en peso, preferiblemente 3-8 % en peso, y presenta un contenido reducido de humedad como humedad TEWS o de secador con halógeno de ≤10%, y porque la sustancia auxiliar fisiológicamente inocua es lactosa.

Además, la presente invención proporciona cápsulas para inhalación que, como polvo inhalable, contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas porque el material de cápsula usado es el derivado de celulosa hidroxipropilmetilcelulosa, y presenta un contenido reducido de humedad como humedad TEWS o de secador con halógeno de ≤5%, y porque la sustancia auxiliar fisiológicamente inocua es lactosa.

Por el concepto de humedad TEWS se entiende dentro del marco del presente invento la humedad que se puede determinar mediante el aparato para medición de la humedad MW 2200 de la entidad TEWS. El método de medición es un método indirecto para la determinación del agua. Se miden los efectos derivados del contenido de agua (absorción de microondas por el agua contenida en el producto) y se indican como un valor o coeficiente de microondas. Con el fin de determinar el contenido de agua en tanto por ciento en peso, se necesita una calibración del aparato mediando utilización de sondas calibradoras. La curva de calibración que resulta de ello se aprovecha por el aparato en subsiguientes mediciones para realizar las conversiones por cálculo. El valor de la humedad se indica en % y se almacena.

Para la calibración del aparato TEWS puede encontrar utilización como en el marco del presente invento, por ejemplo, un secador con halógeno. Por causa de la calibración del aparato TEWS mediante un secador con halógeno ha de considerarse dentro del marco del presente invento el concepto de la humedad TEWS como equivalente al concepto de secador con halógeno. Una humedad TEWS de 15 % corresponde a una humedad de secador con halógeno también de 15 %. Mientras que el aparato TEWS, condicionado por su funcionamiento, representa un método relativo para la determinación del agua, el secador con halógeno proporciona valores absolutos para la humedad de las cápsulas. El contenido de agua es determinado en el caso del secador con halógeno mediante la pérdida de peso. Las cápsulas son calentadas, con lo que sale el agua. La desecación de las cápsulas se lleva a cabo hasta obtener una constancia de peso y luego se lee. La diferencia de masas entre el peso de partida y el peso final (en gramos) constituye el contenido en agua de las cápsulas y se puede convertir por cálculo en un tanto por ciento en peso. El aparato TEWS, al medir el contenido de agua, sólo compara las curvas de medición de las cápsulas reales con curvas de calibración internas. Estas curvas de calibración se registran con cápsulas que tienen un contenido definido de agua, cuyo contenido absoluto de agua ha sido determinado previamente con el método del secador con halógeno.

De esta manera se produce para el método relativo TEWS la referencia a contenidos absolutos de agua con ayuda del método del secador con halógeno.

Por material de las cápsulas se entiende dentro del marco del presente invento el material, a partir del que se produce la envoltura de la cápsula para inhalación. El material de las cápsulas se escoge conforme al invento entre gelatina y el derivado de celulosa hidroxipropilmetilcelulosa.

Si se utiliza una gelatina como el material de las cápsulas, ésta se emplea en mezcla con polietilen-glicol (PEG), preferiblemente PEG 3350. De modo preferido, una cápsula de gelatina conforme al invento contiene el PEG en una proporción de 1 - 10 % (% en peso), preferiblemente 3 - 8 %. Las cápsulas de gelatina especialmente preferidas contienen el PEG en una proporción de 4 - 6 %, siendo sumamente preferida conforme al invento una proporción del PEG de aproximadamente 5 %.

En el caso de materiales de las cápsulas que contienen gelatina, las cápsulas conformes al invento presentan una humedad TEWS o de secador con halógeno de ≤ 10 %.

Si como material de las cápsulas se utiliza el derivado de celulosa hidroxipropil-metil-celulosa, se emplea preferiblemente la HPMC 2910. En el caso de la utilización de derivados de celulosa como materiales de las cápsulas, el grado de la humedad TEWS o de secador con halógeno se sitúa en menos que 5 %. De modo sumamente preferido, las cápsulas para inhalación a base de derivados de celulosa, antes de ser llenadas con el polvo inhalable con un cierto contenido de tiotropio, se secan a una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 4 %, de modo especialmente preferido de menos que 2 %.

Las cápsulas para inhalación conformes al invento, después de haber puesto a disposición las cápsulas vacías, se llenan con un polvo inhalable que contiene tiotropio en una de las realizaciones precedentemente mencionadas. Este llenado puede efectuarse de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica. La producción de las cápsulas para inhalación vacías, que se han de emplear para el llenado, puede efectuarse asimismo de acuerdo con modos de proceder que son conocidos por el estado de la técnica. Por ejemplo se han de mencionar como posibles procedimientos de producción los procesos conocidos en el estado de la técnica, del procedimiento de inmersión, del procedimiento de compresión y soplado, del procedimiento de moldeo por inyección, del procedimiento de extrusión y del procedimiento de

embutición profunda.

Es esencial para el invento, en el caso de la producción de las cápsulas para inhalación conformes al invento, que, si el material de las cápsulas, antes de llenarse con el polvo inhalable que contiene la sustancia activa, no está a disposición ya con un contenido de humedad suficientemente reducido por causa del almacenamiento o de la producción correspondiente, se efectúe una desecación de las cápsulas vacías. Esta desecación se lleva a cabo, hasta tanto que se haya alcanzado un grado de humedad que corresponda a la especificación conforme al invento.

Dentro del marco del presente invento, la designación de cápsula para inhalación ha de considerarse como teniendo el mismo significado que la designación de inhaleta.

Dentro del marco del presente invento, la designación de cápsulas ha de considerarse como referencia a cápsulas para inhalación vacías, es decir que todavía no contienen nada de polvo inhalable.

Son preferidas conforme al invento las cápsulas para inhalación, que contienen polvos inhalables con un contenido de 0,001 a 2 % de tiotropio. Se prefieren especialmente las cápsulas para inhalación que contienen un polvo inhalable en una proporción de 0,04 a 0,8 %, con preferencia de 0,08 a 0,64 %, con especial preferencia de 0,16 a 0,4 % de tiotropio. Los datos porcentuales que se dan en relación con la proporción de tiotropio dentro del marco del presente invento corresponden a un tanto por ciento en peso referido a la cantidad total del polvo inhalable.

Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre. Como ion de signo opuesto (anión) entran en consideración los de cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. De estos aniones se prefiere el bromuro. Correspondientemente, el presente invento se refiere de modo preferido a inhaletas, que contienen polvos inhalables que están caracterizados por un contenido de 0,0012-2,41 % de bromuro de tiotropio.

De modo especialmente interesante conforme al invento se emplean polvos inhalables que contienen entre 0,048 y 0,96 %, con preferencia 0,096 a 0,77 %, de modo especialmente preferido de 0,19 a 0,48 % de bromuro de tiotropio.

El polvo inhalable contenido en las inhaletas conformes al invento, puede contener el bromuro de tiotropio, contenido de modo preferente conforme al invento, en forma de sus hidratos. De modo especialmente preferido se emplea un monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino. Correspondientemente, el presente invento se refiere a las inhaletas, que contienen polvos inhalables en una proporción situada entre 0,0012 y 2,5 % de monohidrato de bromuro de tiotropio. Presentan un interés especial conforme al invento las inhaletas que contienen polvos inhalables en una proporción situada entre 0,05 y 1 %, con preferencia entre 0,1 y 0,8 %, con especial preferencia entre 0,2 y 0,5% de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.

Dentro del marco del presente invento, una referencia a la designación de monohidrato de bromuro de tiotropio ha de entenderse preferiblemente como referencia al monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino que es obtenible de acuerdo con el modo de proceder de síntesis explicado detalladamente en la parte experimental.

Los polvos inhalables que se emplean en las cápsulas para inhalación (inhaletas) conformes al invento contienen, junto a la sustancia activa, una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua. Ésta puede constar de una fracción de sustancia auxiliar uniforme en relación con el tamaño medio de partículas que presentan las partículas de la sustancia auxiliar (por ejemplo de 15-80 μm) o puede representar eventualmente una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 15 a 80 μm y una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm. Si se emplean mezclas de sustancias auxiliares a base de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas, la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares es preferiblemente de 1 a 20 %.

De modo especialmente preferido, las cápsulas para inhalación conformes al invento, siempre y cuando que consten de una mezcla de fracciones de una sustancia auxiliar más gruesa con fracciones de una sustancia auxiliar más fina, contienen la sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 17 a 50 μm, de modo especialmente preferido de 20 a 30 μm, y contienen la sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 2 a 8 μm, de modo especialmente preferido de 3 a 7 μm. En este contexto, por el concepto de tamaño medio de partículas en el sentido aquí utilizado se entiende el valor de 50 % de la distribución de volúmenes medida con un difractómetro de láser de acuerdo con el método de dispersión en seco. Con preferencia, se utilizan polvos inhalables con el fin de producir las inhaletas conformes al invento, en las que la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares es de 3 a 15 %, de modo especialmente preferido de 5 a 10 %. En el caso de los datos porcentuales mencionados dentro del marco del presente invento, se trata siempre de valores en tantos por ciento.

Si, dentro del marco del presente invento, se hace referencia a la designación de una mezcla, ha de entenderse en tal caso siempre una mezcla que se había obtenido por mezclamiento de componentes previamente definidos con claridad. Correspondientemente, han de entenderse por ejemplo como mezcla de sustancias auxiliares a base de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas solamente las mezclas que se obtienen por mezclamiento de una componente de sustancia auxiliar más gruesa con una componente de sustancia auxiliar más fina.

Los constituyentes de sustancias auxiliares pueden constar de la sustancia químicamente igual o de sustancias químicamente diferentes, siendo preferidos los polvos inhalables, en los que los constituyentes de sustancias auxiliares

constan del mismo compuesto químico.

Si como sustancia auxiliar se utiliza una mezcla de fracciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas, éstas pueden constar asimismo de la sustancia químicamente igual o de sustancias químicamente diferentes, siendo preferidos los polvos inhalables, en los que la porción de sustancia auxiliar más gruesa y la porción de sustancia auxiliar más fina consisten en el mismo compuesto químico.

Como ejemplos de sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, se pueden mencionar, por ejemplo monosacáridos (p.ej., glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej., lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (p.ej., dextranos), polialcoholes (p.ej., sorbita, manita, xilita), sales (p.ej., cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estas sustancias auxiliares unas con otras. Con preferencia, pasan a utilizarse mono- o di-sacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. En el presente invento pasa a utilizarse como sustancia auxiliar lactosa, de modo sumamente preferido monohidrato de lactosa.

Las cápsulas para inhalación conformes al invento se pueden aplicar por ejemplo mediante inhaladores, tales como los que se describen en el documento WO 94/28958. Un inhalador que se puede emplear de modo especialmente preferido para la utilización conforme al invento, se representa como dibujo en despiece en la Figura 1. Este inhalador (conocido como HandiHaler) para la inhalación de medicamentos en forma de polvos a partir de cápsulas para inhalación está caracterizado por un alojamiento 1, que contiene dos ventanas 2, una cubierta 3, en la que se encuentran unos orificios para la entrada de aire y que está unida con la cámara 6 para una cápsula, junto a la que está previsto un gatillo 9 provisto de dos agujas afiladas 7, movible en contra de un resorte 8, así como por una embocadura 12 unida de modo abatible a través de un eje 10 con el alojamiento 1, la cubierta 3 y una caperuza 11. La cámara para una cápsula está cerrada con un filtro 5. El filtro es soportado por una montura de filtro firmemente unida con la embocadura 12.

En el caso de las cápsulas para inhalación conformes al invento se recomiendan unas cantidades llenadas de 2 a 50 mg, con preferencia de 4 a 25 mg, de un polvo inhalable por cada cápsula para inhalación. Éstas contienen entonces entre 1,2 y 80 μg de tiotropio. En el caso de una cantidad llenada especialmente preferida de 4 a 6 mg de un polvo inhalable por cada cápsula para inhalación, están contenidos entre 1,6 y 48 μg, con preferencia entre 3,2 y 38,4 μg, de modo especialmente preferido entre 6,4 y 24 μg de tiotropio, por cada cápsula para inhalación. Un contenido de por ejemplo 18 μg de tiotropio corresponde en tal caso a un contenido de aproximadamente 21,7 μg de bromuro de tiotropio.

Como consecuencia, las cápsulas para inhalación con una cantidad llenada de 3 a 10 mg de polvo inhalable contienen de modo preferido conforme al invento entre 1,4 y 96,3 μg de bromuro de tiotropio. Con una cantidad llenada preferida de 4 a 6 mg de polvo inhalable por cada cápsula para inhalación están contenidos por cada cápsula para inhalación entre 1,9 y 57,8 μg, con preferencia 3,9 y 46,2 μg, con especial preferencia entre 7,7 y 28,9 μg de bromuro de tiotropio. Un contenido de por ejemplo 21,7 μg de bromuro de tiotropio corresponde en tal caso a un contenido de aproximadamente 22,5 μg de monohidrato de bromuro de tiotropio.

Como consecuencia, las cápsulas para inhalación con una cantidad llenada de 3 a 10 mg de polvo inhalable contienen de modo preferido entre 1,5 y 100 μg de monohidrato de bromuro de tiotropio. Con una cantidad llenada preferida de 4 a 6 mg de polvo inhalable por cada cápsula para inhalación están contenidos por cada cápsula para inhalación entre 2 y 60 μg, de modo preferido entre 4 y 48 μg, de modo especialmente preferido entre 8 y 30 μg de monohidrato de bromuro de tiotropio.

Las cápsulas para inhalación conformes al invento están caracterizadas, correspondientemente a la misión en que se basa el presente invento, por un alto grado de homogeneidad en el sentido de la precisión de una dosificación individual. Ésta se sitúa en un margen de < 8 %, con preferencia < 6 %, con especial preferencia < 4 %.

Los polvos inhalables, que se pueden emplear preferentemente para llenar las cápsulas para inhalación conformes al invento, son obtenibles de acuerdo con el modo de proceder seguidamente descrito.

Después de haber pesado e introducido los materiales de partida, en los casos en los que como sustancia auxiliar debe pasar a emplearse una mezcla de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas se efectúa en primer lugar la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares. Si como sustancia auxiliar se utiliza una fracción uniforme en lo que se refiere al tamaño medio de partículas de las partículas de materiales auxiliares (p.ej., de 15 - 80 μm), no se realiza esta primera etapa.

A continuación, se efectúa la producción de los polvos inhalables a partir de la sustancia auxiliar, eventualmente de la mezcla de sustancias auxiliares, y de la sustancia activa. Las cápsulas para inhalación conformes al invento, antes de ser llenadas con el polvo inhalable que contiene tiotropio, son secadas hasta que se alcance el grado de humedad TEWS o de secador con halógeno, que es máximamente admisible conforme al invento. A ello sigue la producción de las cápsulas para inhalación que contienen polvos mediando utilización de procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

En los procedimientos de producción seguidamente descritos, los componentes mencionados se emplean en las proporciones en peso que se describieron en las composiciones descritas con anterioridad de los polvos inhalables.

Si como sustancia auxiliar se utilizan mezclas de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas, las porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas se introducen en un recipiente mezclador apropiado. La

adición de ambos componentes se efectúa preferiblemente a través de un granulador de tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, de modo especialmente preferido de 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido de 0,3 a 0,6 mm. Preferentemente, la sustancia auxiliar más gruesa se dispone previamente en el recipiente mezclador y a continuación la porción de sustancia auxiliar más fina se introduce en este recipiente. Con preferencia, en el caso de este procedimiento de mezclamiento, la adición de ambos componentes se efectúa en porciones, disponiéndose previamente en primer término una parte de la sustancia auxiliar más gruesa y añadiéndose a continuación la sustancia auxiliar más fina y la sustancia auxiliar más gruesa alternándose. Se prefiere especialmente en el caso de la producción de la mezcla de sustancias auxiliares introducir con tamizado por estratos ambos componentes alternándose. Preferiblemente, la introducción con tamizado de ambos componentes se efectúa alternándose en cada caso con 15 a 45, de modo especialmente preferido en cada caso con 20 a 40 estratos. El proceso de mezclamiento de ambas sustancias auxiliares puede efectuarse ya durante la adición de ambos componentes. Preferiblemente, no obstante se mezcla tan sólo después de haber introducido con tamizado por estratos ambos constituyentes.

La etapa precedente no se realiza naturalmente cuando se utiliza una fracción de sustancia auxiliare uniforme en lo referente al tamaño de partículas (p.ej., un tamaño medio de partículas de 15 - 80 μm).

A continuación, se introducen en un recipiente mezclador apropiado una sustancia auxiliar, eventualmente la mezcla de sustancias auxiliares, y la sustancia activa. La sustancia activa utilizada presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm, con preferencia de 1 a 6 μm, con especial preferencia de 2 a 5 μm. La adición de ambos componentes se efectúa con preferencia a través de un granulador de tamiz con una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, con especial preferencia de 0,3 a 1 mm, con suma preferencia de 0,3 a 0,6 mm. Con preferencia, la sustancia auxiliar se dispone previamente y a continuación se introduce la sustancia activa en el recipiente mezclador. Con preferencia, en este procedimiento de mezclamiento la adición de ambos componentes se efectúa por porciones. Se prefiere, especialmente en el caso de la utilización de la mezcla de sustancias auxiliares, introducir con tamizado por estratos ambos componentes alternándose. Preferiblemente, la introducción con tamizado de ambos componentes se efectúa alternándose en cada caso con 25 a 65 estratos, de modo especialmente preferido en cada caso con 30 a 60 estratos. El proceso de mezclamiento de la mezcla de sustancias auxiliares con la sustancia activa se puede efectuar ya durante la adición de ambos componentes. Preferiblemente, no obstante, se mezcla tan sólo después de haber introducido con tamizado por estratos ambos constituyentes.

La mezcla de polvos así obtenida se puede añadir eventualmente de nuevo una vez o múltiples veces a través de un granulador de tamiz y se puede someter en cada caso a continuación a un proceso de mezclamiento adicional.

En otra forma preferida de realización del invento, las cápsulas para inhalación se llenan con el polvo inhalable con un contenido de bromuro de tiotropio, obtenible de acuerdo con el procedimiento anterior, y a continuación se someten al proceso de desecación seguidamente descrito.

Las cápsulas llenadas se someten en una primera fase (la fase de desecación) durante un período de tiempo de 0,5 - 10 horas, con preferencia de 1,5 - 7 horas, con más preferencia de 2 - 5,5 horas, con especial preferencia aproximadamente 2,5 - 4,5 horas, a una temperatura de aproximadamente 10 – 50°C, con preferencia de 20 - 40°C, con especial preferencia de aproximadamente 25 - 35°C, a una humedad relativa de a lo sumo H.R. 30 % preferiblemente como máximo H.R. de 20 %, de modo especialmente preferido de aproximadamente H.R. 5 - 15 %. Por humedad relativa (H.R.) se entiende dentro del marco del presente invento el cociente entre la presión parcial del vapor de agua y la presión de vapor del agua a la correspondiente temperatura. En una segunda fase (fase de equilibrio) que sigue a continuación, las cápsulas se someten durante un período de tiempo de 0,5 - 10 horas, con preferencia de 1,5 - 7 horas, con más preferencia de 2 - 5,5 horas, con especial preferencia durante aproximadamente 2,5 - 4,5 horas, a una temperatura de aproximadamente 10 - 50°C, con preferencia de 20 - 40°C, con especial preferencia de aproximadamente 25 - 35°C, a una humedad relativa a lo sumo de H.R. 35 %, con preferencia a lo sumo de H.R. 25 %, con especial - preferencia de aproximadamente H.R. 10 - 20 %. A ello le sigue, si es que la temperatura se hubo ajustado en las etapas de procedimiento precedentes a unos valores situados por encima de la temperatura ambiente (es decir, de 23°C), eventualmente una fase de enfriamiento. En esta fase de enfriamiento, las cápsulas se someten durante un período de tiempo de 0,1 - 6 horas, con preferencia de 0,5 - 4 horas, con más preferencia de 0,75 - 2,5 horas, con especial preferencia de aproximadamente 1 - 2 horas a una temperatura de aproximadamente 23°C, a una humedad relativa de a lo sumo de H.R. 35 %, con más preferencia a lo sumo de H.R. 25 %, con especial preferencia aproximadamente de H.R. 10 - 20 %. En una forma de realización especialmente preferida, son idénticos los valores ajustados para la fase de equilibrio y la fase de enfriamiento para la humedad relativa.

Si dentro del marco del presente invento se utiliza el concepto de sustancia activa, éste ha de entenderse como referencia a tiotropio. Una referencia al tiotropio, que constituye el catión de amonio libre, corresponde conforme al invento a una referencia a tiotropio en forma de una sal (sal de tiotropio) que contiene un anión como ion de signo opuesto. Como sales de tiotropio que se pueden emplear dentro del marco del presente invento, han de entenderse los compuestos que junto con tiotropio contienen como ion de signo opuesto (anión) un cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. Dentro del marco del presente invento, entre todas las sales de tiotropio se prefiere el bromuro de tiotropio. Las referencias al bromuro de tiotropio han de entenderse dentro del marco del presente invento siempre como referencias a todas las modificaciones amorfas y cristalinas posibles del bromuro de tiotropio. Éstas pueden incluir consigo en la estructura cristalina por ejemplo moléculas de disolventes. Entre todas las

modificaciones cristalinas del bromuro de tiotropio se prefieren conforme al invento aquéllas que incluyen consigo agua (es decir los hidratos). De modo especial-mente preferido, se puede emplear dentro del marco del presente invento el monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino obtenible de acuerdo con el modo de proceder que se explica seguidamente de manera detallada.

Para la producción de las cápsulas para inhalación con un contenido de tiotropio, conformes al invento, es necesario en primer lugar poner a disposición el tiotropio en una forma utilizable para la aplicación farmacéutica. Preferiblemente, para ello, el bromuro de tiotropio, que se puede preparar tal como se divulga en el documento EP 418.716 A1, se somete a una etapa de cristalización adicional. Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y del disolvente, se obtienen en tal caso diferentes modificaciones cristalinas. Para las finalidades de la producción de las cápsulas para inhalación conformes al invento se ha manifestado como especialmente apropiado el monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.

Los siguientes Ejemplos sirven para ofrecer una explicación más amplia del presente invento, pero sin limitar el alcance del invento a las siguientes formas de realización dadas a modo de ejemplo.

Materiales de partida

En los siguientes Ejemplos se utiliza como sustancia auxiliar un monohidrato de lactosa (200M). Éste se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel/Holanda bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

En los siguientes Ejemplos se utiliza un monohidrato de lactosa (200M) también como sustancia auxiliar más gruesa, cuando pasan a emplearse mezclas de sustancias auxiliares. Éste se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel/Holanda bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

En los siguientes Ejemplos, en el caso de la utilización de mezclas de sustancias auxiliares, se emplea como sustancia auxiliar más fina un monohidrato de lactosa (de 5 μm). Éste se puede obtener por procedimientos corrientes (de reducción a tamaño de micrómetros) a partir del monohidrato de lactosa 200M. El monohidrato de lactosa 200M se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel/Holanda bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

Preparación del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino

En un apropiado recipiente de reacción se introducen 15,0 kg de bromuro de tiotropio en 25,7 kg de agua. La mezcla se calienta a 80 - 90°C y se agita a temperatura constante hasta tanto que resulte una solución transparente. Un carbón activo (0,8 kg), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se introduce en la solución que contiene bromuro de tiotropio y se enjuaga posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita durante por lo menos 15 min a 80 - 90°C y a continuación se filtra a través de un filtro caliente en un aparato que previamente se ha calentado a una temperatura de la envoltura de 70°C. El filtro se enjuaga posteriormente con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría a razón de 3 - 5°C por cada 20 minutos a una temperatura de 20 - 25°C. Con enfriamiento por agua fría, el aparato se enfría adicionalmente a 10 - 15°C y la cristalización se completa mediante una agitación posterior durante por lo menos una hora. El material cristalizado se aísla a través de un secador de filtro Buchner (= nucha) y la papilla cristalina aislada se lava con 9 l de agua fría (a 10 - 15°C) y de acetona fría (a 10 - 15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C durante 2 horas en una corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (86 % del teórico).

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, obtenible de acuerdo con el modo de proceder precedentemente descrito, se sometió a una investigación mediante DSC (*Differential Scanning Calorimetry* = calorimetría de barrido diferencial). El diagrama obtenido por DSC presenta dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente ancha, entre 50 y 120°C ha de ser atribuida a la deshidratación del monohidrato de bromuro de tiotropio para dar la forma anhidra. El segundo máximo endotérmico, relativamente nítido, a 230 ± 5°C ha de asociarse con la fusión de la sustancia. Estos datos se obtuvieron mediante un aparato Mettler DSC 821 y se evaluaron con el paquete de programa lógico (Software) de Mettler. Los datos se obtuvieron con un régimen de calentamiento de 10°K/min.

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino fue caracterizado mediante espectroscopia de IR (infrarrojos). Los datos se obtuvieron mediante un espectrómetro Nicolet FTIR y se valoraron con el paquete de programa lógico OMNIC de Nicolet, versión 3.1. La medición se llevó a cabo con 2,5 μmol de monohidrato de bromuro de tiotropio en 300 mg de KBr.

La siguiente Tabla recopila algunas de las bandas esenciales del espectro de IR.

Número de onda (cm^{-1})	Asociación con	Tipo de vibraciones
3570, 3410	O-H	Vibración alargada
3105	Aril-C-H	Vibración alargada
1730	C=O	Vibración alargada
1260	Epóxido C-O	Vibración alargada
1035	Éster C-OC	Vibración alargada
720	Tiofeno	Vibración anular

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, obtenible de acuerdo con el procedimiento precedente, presenta de acuerdo con el análisis estructural por rayos X de un monocristal, una celda monoclínica sencilla con las siguientes dimensiones:

a = 18,0774 Å, b = 11,9711 Å, c = 9,9321 Å, β = 102,691•, V = 2096,96 $Å^3$. Estos datos se obtuvieron mediante un difractómetro circular AFC7R-4 (de Rigaku) mediando utilización de una radiación Kα de cobre monocromatizada. La resolución estructural y el refinamiento de la estructura cristalina se efectuaron mediante métodos directos (con el programa SHELXS86) y mediante el refinamiento FMLQ (programa TeXsan).

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino así obtenido se reduce a un tamaño de micrómetros de acuerdo con procedimientos conocidos, con el fin de poner a disposición la sustancia activa en forma del tamaño medio de partículas que corresponde a las especificaciones conformes al invento.

Seguidamente se describe cómo se puede efectuar la determinación del tamaño medio de partículas de los diferentes constituyentes de la formulación conforme al invento.

A) *Determinación del tamaño de partículas de una lactosa finamente dividida:*

Aparato de medición y ajustes:

La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones de manipulación de los fabricantes.

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción de láser HELOS, (SympaTec)
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración, (SympaTec)
Cantidad de las muestras:	a partir de 100 mg
Aportación de los productos:	Canal vibratorio tipo Vibri, entidad Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 40 a 100 %
Duración de la aportación de las muestras:	de 1 a 15 s (en el caso de 100 mg)
Distancia focal:	100 mm (intervalo de medición: 0,9 - 175 μm)
Período de tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 100 mg)
Tiempo de un ciclo:	20 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 28
Gas dispersador:	Aire a presión
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modo de valoración:	HRLD

Preparación previa de las muestras / aportación de los productos:

Como mínimo 100 mg de la sustancia de ensayo se pesan sobre una hoja de tarjeta.

Con otra hoja de tarjeta se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. Luego el polvo se esparce de modo

finamente dividido sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de aproximadamente 1 cm desde el borde delantero). Después del comienzo de la medición, se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). El tiempo durante el que se aporta en cada caso toda la muestra es de 10 a 15 s (segundos).

B) *Determinación de los tamaños de partículas de monohidrato de bromuro de tiotropio, reducido a tamaño de micrómetros:*

Aparato de medición y ajustes:

La manipulación de los aparatos se efectuó en concordancia con las instrucciones de manipulación de los fabricantes.

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción por láser (HELOS), Sympatec
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración, Sympatec
Cantidad de las muestras:	50 mg - 400 mg
Aportación de los productos:	Canal vibratorio tipo Vibri, entidad Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 40 a 100 %
Duración de la aportación de las muestras:	de 15 a 25 s (en el caso de 200 mg)
Distancia focal:	100 mm (intervalo de medición: 0,9 - 175 μm)
Período de tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 200 mg)
Tiempo de un ciclo:	20 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 28
Gas dispersador:	Aire a presión
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modo de valoración:	HRLD

Preparación previa de las muestras / aportación de los productos

Aproximadamente 200 mg de la sustancia de ensayo se pesan sobre una hoja de tarjeta. Con otra hoja de tarjeta se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño.

El polvo se esparce luego de modo finamente dividido sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de aproximadamente 1 cm desde el borde delantero).

Después del comienzo de la medición se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). La aportación de la muestra debe ser lo más continua que sea posible. La cantidad del producto no debe ser sin embargo tampoco demasiado grande, para que se alcance un suficiente grado de dispersión. El período de tiempo, en el que se aporta en cada caso toda la muestra, es para 200 mg p.ej. de aproximadamente 15 a 25 s.

C) *Determinación del tamaño de partículas de la lactosa 200M:*

Aparato de medición y ajustes:

La manipulación de los aparatos se efectuó en concordancia con las instrucciones de manipulación del fabricante.

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción por láser (HELOS), Sympatec
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración, Sympatec
Cantidad de las muestras:	500 mg
Aportación de los productos:	Canal vibratorio tipo Vibri, Sympatec

Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 18 a 100 %
Distancia focal (1):	200 mm (intervalo de medición: 1,8 - 350 μm)
Distancia focal (2):	500 mm (intervalo de medición: 4,5 - 875 μm)
Tiempo de medición/ tiempo de espera:	10 s
Tiempo de un ciclo:	10 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 19
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modo de valoración:	HRLD

Preparación previa de las muestras / aportación de los productos:

Aproximadamente 500 mg de la sustancia de ensayo se pesan sobre una hoja de tarjeta. Con otra hoja de tarjeta se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se transfiere al embudo del canal vibratorio. Se ajusta una distancia de 1,2 a 1,4 mm entre el canal vibratorio y el embudo. Después del comienzo de la medición se aumenta el ajuste de amplitud del canal vibratorio de 0 a 40 %, hasta que se ajuste un caudal continuo del producto. Después de ello se reduce a una amplitud de aproximada-mente 18 %. Hacia al final de la medición se aumenta la amplitud a 100 %.

Detalles acerca de los aparatos

Para la producción de los polvos inhalables pueden encontrar utilización por ejemplo las máquinas y los aparatos siguientes:

Recipiente mezclador o mezclador de polvos: Mezclador de rueda gigante 200 L; tipo: DFW80N-4; fabricante: entidad Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

Granulador de tamiz: Quadro Comil, tipo: 197-S; fabricante: entidad Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

Para la determinación de la humedad TEWS se utiliza el siguiente aparato aplicando la descripción de aplicaciones que se efectúa por parte del fabricante.

Aparato para la determinación de la humedad TEWS:

Fabricante: Entidad TEWS Elektronik, Hamburgo

Tipo: MW 2200

Intervalo de medición: humedad de 1 a 85 %

Precisión de medición: 1 % respecto del valor final del intervalo de medición escogido

Conexión a red: 220 V +/- 10 %, 50 - 60 Hz.

Para la determinación de la humedad del secador con halógeno así como para la idoneidad del aparato TEWS, se utiliza el siguiente aparato utilizando la descripción de uso que se efectúa por parte del fabricante.

Aparato para la determinación de la humedad del secador con halógeno:

Secador con halógeno Mettler HR 73; fabricante: entidad Mettler-Toledo, D-35396 Gießen.

Para llenar las cápsulas para inhalación vacías mediante un polvo inhalable con un cierto contenido de tiotropio se utiliza el aparato siguiente:

Máquina llenadora de cápsulas:

MG2, tipo G100, fabricante: MG2 S.r.l., I-40065 Pian di Macina di Pianoro (Bolonia), Italia.

Ejemplo 1:

1.1: *Mezcla de sustancias auxiliares*:

Como componente de sustancia auxiliar más gruesa se emplean 31,82 kg de un monohidrato de lactosa para finalidades

de inhalación (200M). Como componente de sustancia auxiliar más fina se emplean 1,68 kg de un monohidrato de lactosa (5 μm). En los 33,5 kg de mezcla de sustancias auxiliares, que se han obtenido a partir de aquellos. la proporción del componente de sustancia auxiliar más fina asciende a 5 %.

A través de un apropiado granulador de tamiz con un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado alrededor de 0,8 a 1,2 kg de monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). A continuación se introducen con tamizado por estratos alternándose un monohidrato de lactosa (de 5 μm) en porciones de aproximadamente 0,05 a 0,07 kg y monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M) en porciones de 0,8 a 1,2 kg. El monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M) y el monohidrato de lactosa (de 5 μm) se añaden en 31 y 30 estratos respectivamente (tolerancia: ∀ 6 estratos).

Los constituyentes introducidos con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones).

1.2: *Mezcla final*:

Para la producción de la mezcla final se emplean 32,87 kg de la mezcla de sustancias auxiliares (1.1) y 0,13 kg de un monohidrato de bromuro de tiotropio reducido a tamaño de micrómetros. En los 33,0 kg de polvos inhalables obtenidos a partir de aquéllos la proporción de sustancia activa es de 0,4 %.

Correspondientemente se procede utilizando a solas 32,87 kg de monohidrato de lactosa (200M), cuando como sustancia auxiliar pasa a emplearse una fracción de sustancia auxiliar que es uniforme en lo que se refiere al tamaño medio de partículas. En este caso se prescinde naturalmente de la realización de la etapa 1.1.

A través de un apropiado aparato granulador de tamiz con un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm se disponen previamente en un apropiado recipiente mezclador aproximadamente de 1,1 a 1,7 kg de la sustancia auxiliar o de una mezcla de sustancias auxiliares (1.1). A continuación se introducen con tamizado por estratos alternándose el monohidrato de bromuro de tiotropio en porciones de aproximadamente 0,003 kg y la sustancia auxiliar o la mezcla de sustancias auxiliares (1.1) en porciones de 0,6 a 0,8 kg. La adición de la sustancia auxiliar o de la mezcla de sustancias auxiliares y de la sustancia activa se efectúa en 47 y 45 estratos respectivamente (tolerancia: ∀ 9 estratos).

Los constituyentes introducidos con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones). La mezcla final se añade todavía dos veces más a través de un granulador de tamiz y a continuación se entremezcla en cada caso (mezclamiento: a 900 revoluciones).

Ejemplo 2:

Con la mezcla obtenida según el Ejemplo 1 se obtienen cápsulas para inhalación (inhaletas) con la siguiente composición:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (5 μm):	0,2750 mg
Cápsula de gelatina dura (5 % de PEG3350; humedad TEWS 9 %):	49,0000 mg
Total:	54,5000mg

Ejemplo 3:

Cápsulas para inhalación:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	4,9275 mg
Monohidrato de lactosa (5 μm):	0,5500 mg
Cápsula de gelatina dura (5 % de PEG3350; humedad TEWS 9 %):	49,0000 mg
Total:	54,5000 mg

El polvo inhalable necesario para la producción de las cápsulas para inhalación se obtuvo por analogía al Ejemplo 1.

Ejemplo 4:

Cápsulas para inhalación:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (5 μm):	0,2750 mg
HPMC (humedad TEWS < 2 %):	49,0000 mg
Total:	54,5000 mg

El polvo inhalable necesario para la producción de las cápsulas para inhalación se obtuvo por analogía al Ejemplo 1.

Ejemplo 5:

Con la mezcla obtenida según el Ejemplo 1 se obtienen cápsulas para inhalación (inhaletas) que tienen la siguiente composición:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200 M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (5 μm):	0,2750 mg
Cápsula de gelatina dura (5 % de PEG3350)	49,0000 mg
Total:	54,5000 mg

Estas cápsulas se ajustan, mediando condiciones climáticas apropiadas en una cámara de climatización, a un contenido de agua de aproximadamente 8,7 % (medición con un aparato medidor de la humedad por microondas de TEWS) de acuerdo con el siguiente modo de proceder.

Al comienzo se lleva a cabo una fase de desecación, a la que le sigue una denominada fase de equilibrio. Finalmente, las cápsulas se someten a una denominada fase de enfriamiento. Las cápsulas así secadas se envasan directamente a continuación en un envase de reserva estable en almacenamiento correspondiente, o uno similar.

Datos del proceso

Ajustes de las condiciones climáticas a los siguientes valores nominales:

Fase de desecación:	30°C 10 % de H.R. (humedad relativa) 3,5 h
Fase de equilibrio:	30°C 16 % de H.R. 3,5 h
Fase de enfriamiento:	30°C 16 % de H.R. 1,5 h

Por humedad relativa (H.R.) se entiende dentro del marco del presente invento el cociente entre la presión parcial del vapor de agua y la presión de vapor del agua a la correspondiente temperatura.

En el sentido del presente invento ha de entenderse por tamaño medio de partículas el valor expresado en μm, en el que un 50 % de las partículas tomadas de la distribución de volúmenes posee un tamaño de partículas menor o el mismo tamaño de partículas en comparación con el valor indicado. Para la determinación de la distribución en la suma de la distribución de tamaños de partículas se utiliza el método de medición de difracción de láser / dispersión en seco.

REIVINDICACIONES

1. Cápsulas para inhalación, que como polvo inhalable contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas porque el material de las cápsulas es gelatina en mezcla con polietilenglicol (PEG) en una proporción de 1-10% (en peso %), preferiblemente 3-8 %, y presenta un contenido reducido de humedad como humedad TEWS o de secador con halógeno ≤10%, y porque la sustancia auxiliar fisiológicamente inocua es lactosa.

2. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 1, caracterizadas porque el material de la cápsula contiene, además de gelatina, PEG 3350.

3. Cápsulas para inhalación según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizadas porque el polvo inhalable contiene de 0,001 a 2% de tiotropio.

4. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 3, caracterizadas porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa que tiene un tamaño medio de partículas de 15 a 80 µm y de una sustancia auxiliar más fina que tiene un tamaño medio de partículas de 1 a 9 µm, siendo de 1 a 20% la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares.

5. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 4, caracterizadas porque el tiotropio se presenta en forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato.

6. Cápsulas para inhalación, que como polvo inhalable contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas porque el material de las cápsulas se selecciona de los derivados de celulosa hidroxipropilmetilcelulosa, y presenta un contenido reducido de humedad como humedad TEWS o de secador con halógeno ≤ 5%, y porque la sustancia auxiliar fisiológicamente inocua es lactosa.

7. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 6, caracterizadas porque el material de las cápsulas tiene un contenido de humedad como humedad TEWS o de secador con halógeno < 4%.

8. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 6, caracterizadas porque el material de las cápsulas tiene un contenido de humedad como humedad TEWS o de secador con halógeno < 2%.

9. Cápsulas para inhalación según una de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizadas porque el polvo inhalable contiene de 0,001 a 2% de tiotropio.

10. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 9, caracterizadas porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa que tiene un tamaño medio de partículas de 15 a 80 µm y de una sustancia auxiliar más fina que tiene un tamaño medio de partículas de 1 a 9 µm, siendo de 1 a 20% la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares.

11. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 10, caracterizadas porque el tiotropio se presenta en forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato.

12. Uso de cápsulas para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 11 y de un inhalador para la preparación de un medicamento para inhalación.

13. Uso según la reivindicación 12, para el tratamiento del asma o de la COPD.

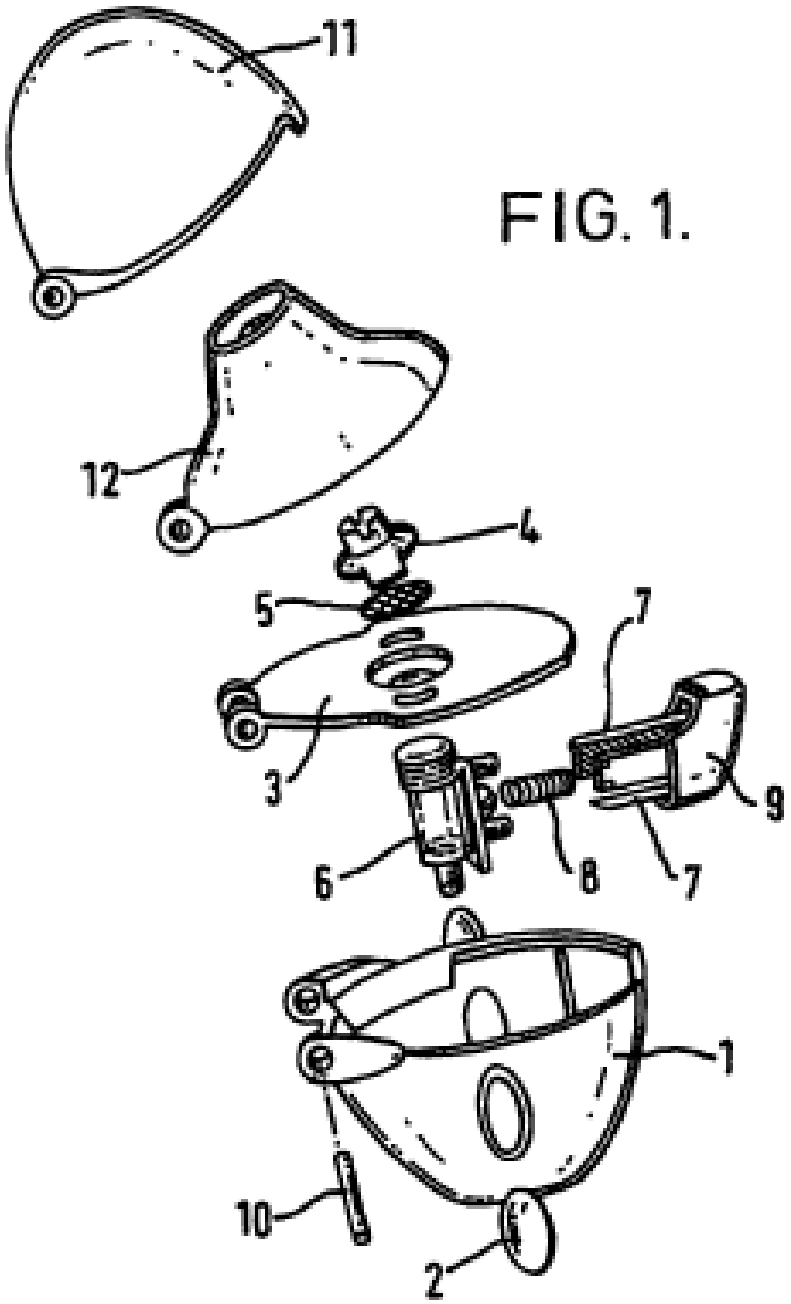


FIG. 1.