

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 834**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2003 E 03745781 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1496858**

54 Título: **Kit de inhalación que comprende polvo de tiotropio inhalable**

30 Prioridad:

09.04.2002 EP 02007868

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.12.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG (100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

ZIERENBERG, BERND

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 434 834 T3

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

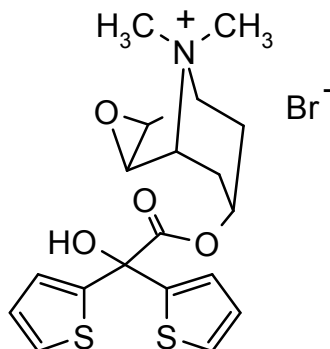
DESCRIPCIÓN

Kit de inhalación que comprende polvo de tiotropio inhalable

- 5 La invención se refiere a un método para la administración por inhalación de preparaciones en polvo que contienen tiotropio.

Antecedentes de la invención

- 10 El bromuro de tiotropio es conocido a partir de la solicitud de patente europea EP 418 716 A1 y tiene la siguiente estructura química:



- 15 El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico de alta efectividad con una actividad de larga duración que puede usarse para tratar dolencias respiratorias, en particular COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma. El término tiotropio se refiere al catión de amonio libre.

- 20 Para tratar las dolencias mencionadas anteriormente, es de utilidad la administración de la sustancia activa por inhalación. Además de la administración de compuestos broncolíticamente activos en forma de aerosoles dosificadores y soluciones inhalables, es de particular importancia el uso de polvos inhalables que contienen la sustancia activa.

- 25 La técnica anterior menciona ejemplos para la administración de composiciones farmacéuticas que contienen tiotropio. Como ejemplo, el documento WO 00/28979 sugiere formulaciones en polvo que contienen, además de un ingrediente activo tal como, por ejemplo, bromuro de tiotropio, una cantidad de estearato de Mg. Dicho estearato de Mg se añade a formulaciones en polvo, en particular a formulaciones en polvo para uso en inhaladores con depósito de polvo seco de múltiples dosis. El documento EP 1158970 se refiere a preparados combinados de tiotropio con formoterol y, en general, menciona una diversidad de dispositivos de inhalación generalmente aplicables.
- 30 Dispositivos de inhalación se describen, además, en los documentos US-A-5590645, US-A-4627432, US-A-4524769, US 5947118 y US D355029.

- 35 Con sustancias activas que tienen una eficacia particularmente alta, únicamente se necesitan pequeñas cantidades en cada dosis para lograr el efecto terapéutico deseado. En tales casos, la sustancia activa debe diluirse con excipientes adecuados para preparar el polvo inhalable. Debido a la gran cantidad de excipiente, las propiedades del polvo inhalable se ven influenciadas de forma crítica por el excipiente elegido. A la hora de escoger el excipiente, el tamaño de sus partículas es particularmente importante. Como regla, cuanto más fino el excipiente, mejores sus propiedades de fluencia. Sin embargo, unas buenas cualidades de fluencia son requisito previo para una dosificación muy exacta al envasar y dividir las dosis individuales de la preparación, por ejemplo cuando se producen cápsulas para la inhalación del polvo o cuando el paciente mide la dosis individual antes de usar un inhalador multidosis. Se ha visto también que el tamaño de partícula del excipiente tiene una influencia considerable sobre la proporción de sustancia activa en el polvo inhalable que se administra para su inhalación. El término proporción inhalable de sustancia activa se refiere a las partículas del polvo inhalable que se transportan al interior de las ramificaciones pulmonares cuando se inhalan al inspirar. El tamaño de partícula necesario para esto es de 1 a 45 10 µm, preferiblemente inferior a 5 µm.

Finalmente, se ha observado que el efecto terapéutico pretendido con la administración de una composición farmacéutica mediante la inhalación puede estar influenciado de forma decisiva por el dispositivo de inhalación.

- 50 En consecuencia, el propósito de la invención es proveer un kit de inhalación que comprenda un polvo que contiene tiotropio y un dispositivo de inhalación, siendo aplicable dicho kit en el método de administración mencionado anteriormente.

Descripción detallada de la invención

- 55 La invención se refiere a un kit de inhalación que consiste en un inhalador y un polvo inhalable que contiene tiotropio en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 µm, en donde el inhalador comprende un alojamiento, que contiene dos ventanas, una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que está provista de una rejilla sujeta mediante un alojamiento de rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la que hay un pulsador provisto de dos pasadores afilados y 60 movible contra un muelle, una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir

que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la rejilla, y caracterizado además porque dicho inhalador presenta una resistencia al flujo de aproximadamente $0,01 - 0,1 \sqrt{kPa}$ min/l.

5 De particular interés para el kit de inhalación de acuerdo con la invención es un polvo inhalable que contiene 0,01 a 2%, preferiblemente 0,04 a 0,8%, más preferiblemente 0,08 a 0,64% de tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.

10 Más preferiblemente en el kit de inhalación de acuerdo con la invención se utiliza un polvo inhalable que contiene 0,1 a 0,4% de tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.

Por tiotropio se quiere dar a entender el catión de amonio libre. El ion conjugado (anión) puede ser cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluenosulfonato o sulfato de metilo. De estos aniones, el bromuro es el preferido.

15 Por consiguiente, el kit de inhalación de la presente invención contiene preferiblemente polvos inhalables que contienen tiotropio en forma de bromuro de tiotropio en una cantidad de 0,0012 a 6,02%, en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable. De particular interés para el kit de inhalación de acuerdo con la invención es un polvo inhalable que contiene 0,012 a 2,41%, preferiblemente 0,048 a 0,96%, más preferiblemente 0,096 a 0,77% de bromuro de tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.

20 Más preferiblemente en el kit de inhalación de acuerdo con la invención se utiliza un polvo inhalable que contiene 0,12 a 0,48% de bromuro de tiotropio en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.

Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y de los disolventes, el bromuro de tiotropio se puede obtener en diferentes modificaciones cristalinas. Los más preferidos de acuerdo con la invención son aquellos preparados en polvo que contienen tiotropio en forma del bromuro de tiotropio cristalino monohidrato. Por consiguiente, los preparados en polvo obtenibles de acuerdo con la invención contienen preferiblemente 0,0012 a 6,25% de bromuro de tiotropio cristalino monohidrato, en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.

25 De particular interés para el kit de inhalación de acuerdo con la invención es un polvo inhalable que contiene 0,0125 a 2,5%, preferiblemente 0,05 a 1%, más preferiblemente 0,1 a 0,8% de bromuro de tiotropio cristalino monohidrato en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.

30 Más preferiblemente en el kit de inhalación de acuerdo con la invención se utiliza un polvo inhalable que contiene 0,12 a 0,5% de bromuro de tiotropio cristalino monohidrato en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable.

Ejemplos de excipientes fisiológicamente aceptables que se pueden utilizar para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos (p. ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p. ej. lactosa, sacarosa, maltosa) oligo- y poli-sacáridos (p. ej. dextrano), polialcoholes (p. ej. sorbitol, manitol, xilitol), sales (p. ej. cloruro sódico, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes entre sí. Preferiblemente, se utilizan mono- o di-sacáridos, aunque se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no de forma exclusiva, en forma de sus hidratos, preferiblemente en forma de sus monohidratos.

40 En el kit de inhalación de acuerdo con la invención, el tamaño de partícula medio del excipiente fisiológicamente aceptable oscila entre 10 y 500 μm , preferiblemente entre 15 y 200 μm , más preferiblemente entre 20 y 100 μm . Si no se enfatiza de otro modo, el tamaño de partícula medio de acuerdo con la invención ha de entenderse como el Diámetro Aerodinámico de Masa Media (MMAD). Métodos para la determinación del mismo se conocen en la técnica.

45 Aparte de la fracción de partículas más toscas del excipiente mencionado antes en esta memoria, el excipiente puede contener opcionalmente, de manera adicional, una fracción específicamente añadida de excipiente de un tamaño de partícula más fino. Esta fracción de un tamaño de partícula más fino se caracteriza por un tamaño de partícula medio de 1 a 9 μm , preferiblemente de 2 y 8 μm , más preferiblemente de 3 a 7 μm .

50 Si está presente una fracción de partícula más fina, la proporción de excipiente más fino en la cantidad total de excipiente es 1 a 20%, preferiblemente 3 a 15%, más preferiblemente 5 a 10%. Cuando se hace referencia a una mezcla dentro del alcance de la presente invención, esto significa siempre una mezcla obtenida al mezclar juntos componentes claramente definidos. Por consiguiente, cuando se menciona una mezcla de excipientes de excipientes más toscos y más finos, esto sólo puede designar mezclas obtenidas al mezclar un componente de excipiente más tosco con un componente de excipiente más fino.

55 Los porcentajes dados dentro del alcance de la presente invención son siempre porcentaje en peso.

En el kit de inhalación de acuerdo con la invención, los polvos inhalables mencionados antes en esta memoria se pueden administrar eficazmente utilizando el inhalador representado en la figura 1 y descrito con mayor detalle aquí más adelante, que se caracteriza por una resistencia al flujo (R) específica.

60 La resistencia al flujo de inhaladores se puede calcular a través de la siguiente fórmula:

$$v = \frac{1}{R} \cdot \sqrt{p}$$

65 en donde v es el caudal volumétrico (l/min),
p es la caída de presión (kPa), y
R es la resistencia al flujo.

En el kit de inhalación de acuerdo con la invención, la resistencia al flujo R que caracteriza al inhalador está en un intervalo de aproximadamente $0,01 - 0,1 \sqrt{kPa}$ min/l, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,02 -

0,06 \sqrt{kPa} min/l.

Por consiguiente, la invención se refiere a un kit de inhalación que consiste en un polvo inhalable que contiene tiotropio en una cantidad de 0,001 a 5% en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio entre 10 y 500 μm , y un inhalador que exhibe una resistencia al flujo de aproximadamente 0,01 – 0,1

\sqrt{kPa} min/l.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, particularmente COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma, caracterizado porque se administra un polvo inhalable que contiene tiotropio en una cantidad de 0,001 a 5%, en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio entre 10 y 500 μm , mediante inhalación con un inhalador que exhibe una resistencia al flujo de aproximadamente 0,01 – 0,1 \sqrt{kPa} min/l.

En otra realización, la invención se refiere al uso del inhalador para la administración de un polvo inhalable con contenido en tiotropio a través de inhalación, caracterizado porque el polvo inhalable contiene tiotropio en una cantidad de 0,001 a 5%, en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio entre 10 y 500 μm , y caracterizado, además, porque dicho inhalador exhibe una resistencia al flujo de aproximadamente 0,01 – 0,1 \sqrt{kPa} min/l.

Todavía en otra realización, la invención se refiere a un kit de inhalación que consiste en el inhalador ejemplificado en la figura 1 que exhibe una resistencia al flujo de aproximadamente 0,01 – 0,1 \sqrt{kPa} min/l y un polvo inhalable con contenido en tiotropio en una cantidad de 0,001 a 5%, en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio entre 10 y 500 μm .

Para la administración por inhalación de polvos que contienen tiotropio mediante el inhalador de acuerdo con la figura 1, es necesario introducir cantidades apropiadas del polvo en cápsulas. Métodos para introducir los polvos en las cápsulas son conocidos en la técnica. El inhalador de acuerdo con la figura 1 está caracterizado por un alojamiento 1 que contiene dos ventanas 2, una pletina 3 en la que hay orificios de admisión de aire y que está provista de una rejilla 5 sujeta mediante un alojamiento de rejilla 4, una cámara de inhalación 6 conectada a la pletina 3 en la que existe un pulsador 9 provisto de dos pasadores afilados 7 y movable contra un muelle 8, una boquilla 12 que se conecta al alojamiento 1, la pletina 3 y una tapa 11 con un eje 10 para permitir que se abra o cierre pivotando y tres agujeros 13 con diámetros inferiores a 1 mm en la región central alrededor de la cámara de la cápsula 6 y debajo del alojamiento de rejilla 4 y la rejilla 5.

El flujo de aire principal entra en el inhalador entre la pletina 3 y la base 1 cerca de la bisagra. La pletina tiene en esta zona una anchura reducida, que forma la abertura de entrada para el aire. Después el flujo se revierte y penetra en la cámara de la cápsula 6 a través del tubo de admisión. El flujo se conduce después a través del filtro y el soporte del filtro a la boquilla. Una pequeña parte del flujo penetra en el dispositivo entre la boquilla y la pletina y fluye después entre el soporte del filtro y la pletina a la corriente principal. Debido a las tolerancias de la producción existe alguna incertidumbre en este flujo debido a la anchura real de la abertura entre el soporte del filtro y la pletina.

En el caso de piezas nuevas o adaptadas la resistencia al flujo del inhalador puede desviarse un poco del valor diana. Para corregir esta desviación, la pletina tiene en la región central alrededor de la cámara de la cápsula 6 y debajo del alojamiento de rejilla 4 y la rejilla 5 tres agujeros 13 con diámetros inferiores a 1 mm. A través de estos agujeros 13 fluye el aire desde la base a la corriente de aire principal y reduce muy ligeramente la resistencia al flujo del inhalador. El diámetro real de estos agujeros 13 puede elegirse mediante insertos apropiados en las piezas de forma que la resistencia principal al flujo pueda hacerse igual a un valor diana.

En otra realización preferida, la invención se refiere al uso del inhalador de acuerdo con la figura 1, que comprende un alojamiento, que contiene dos ventanas,

una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que está provista de una rejilla sujeta mediante un alojamiento de rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la que hay un pulsador provisto de dos pasadores afilados y movable contra un muelle; una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la rejilla, para la administración de un polvo inhalable que contiene tiotropio en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm .

Todavía en otra realización preferida, la invención se refiere a un kit de inhalación que consiste en un polvo inhalable que contiene tiotropio en una cantidad de 0,001 a 5%, en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , y el inhalador de acuerdo con la figura 1, que comprende un alojamiento, que contiene dos ventanas, una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que está provista de una rejilla sujeta mediante un alojamiento de rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la que hay un pulsador provisto de dos pasadores afilados y movable contra un muelle, una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la rejilla.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención adicionalmente sin restringir su alcance a las realizaciones provistas a continuación a modo de ejemplo.

Materiales de partida

Como material de partida para la síntesis de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino se usa bromuro de tiotropio obtenido de acuerdo con la descripción de la solicitud de patente europea EP 418 716 A1.

Preparación de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino:

5 Se añaden 15,0 kg de bromuro de tiotropio obtenidos de acuerdo con los métodos descritos en el documento EP 418 716 A1 a 25,7 kg de agua en un recipiente de reacción adecuado. La mezcla se calienta a 80-90°C y se agita a temperatura constante hasta que se forma una solución transparente. Se suspende carbón vegetal activado (0,8 kg), humedecido con agua, en 4,4 kg de agua, esta mezcla se añade a la solución que contiene el bromuro de tiotropio y se aclara con 4,3 kg de agua. La mezcla, así obtenida, se agita durante al menos 15 min a 80-90°C y después se filtra a través de un filtro calentado a un aparato que ha sido precalentado a una temperatura exterior de 70°C. El filtro se enjuaga con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría 3-5°C cada 20 minutos hasta una temperatura de 20-25°C. El aparato se enfría más hasta 10-15°C usando agua fría y se completa la cristalización agitando durante al menos una hora. Los cristales se aíslan usando un secador de vacío, la mezcla espesa de cristales aislada se lava con 9 litros de agua fría (10-15°C) y acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan en una corriente de nitrógeno a 25°C durante 2 horas.

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

20 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino así obtenido se microniza por métodos conocidos, para llevar la sustancia activa al tamaño de partícula medio que cumple las especificaciones de acuerdo con la invención.

25 El diagrama DSC de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino muestra dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente ancha, entre 50-120°C puede atribuirse a la deshidratación del monohidrato de bromuro de tiotropio para producir la forma anhidra. El segundo pico endotérmico, relativamente agudo, a $230 \pm 5^\circ\text{C}$ puede asignarse a la fusión de la sustancia. Estos datos se obtuvieron usando un aparato Mettler DSC 821 y se evaluaron con el programa Mettler STAR. Estos datos, al igual que los otros valores que se dan en la Tabla anterior, se obtuvieron a una tasa de calentamiento de 10 K/min.

30 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, así obtenido, se caracterizó por espectroscopia IR. Los datos se obtuvieron usando un espectrómetro Nicolet FTIR y se evaluaron con el programa Nicolet OMNIC, versión 3.1. La medición se realizó con 2,5 μmol de monohidrato de bromuro de tiotropio en 300 mg de KBr. La Tabla 1 muestra algunas de las bandas esenciales del espectro IR.

35 Tabla 1: Atribución de las bandas específicas

Número de onda (cm^{-1})	Atribución	Tipo de oscilación
3570, 410	O-H	oscilación de extensión
3105	C-H de arilo	oscilación de extensión
1730	C=O	oscilación de extensión
1260	C-O de epóxido	oscilación de extensión
1035	C-OC de éster	oscilación de extensión
720	Tiofeno	oscilación cíclica

40 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino se caracterizó mediante análisis estructural por rayos X. Las mediciones de la intensidad de la difracción de los rayos X se realizaron en un difractómetro AFC7R de 4 circuitos (Rigaku) usando radiación $K\alpha$ de cobre monocromática. La solución estructural y la refinación de la estructura cristalina se obtuvieron por métodos directos (Programa SHELXS86) y refinación FMLQ (Programa TeXsan). El análisis estructural por rayos X realizado demostró que el hidrato de bromuro de tiotropio cristalino tiene una célula monoclinica simple con las siguientes dimensiones:

$a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c = 9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$.

45 **Aparatos**

Pueden usarse las siguientes máquinas y equipos, por ejemplo, para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención:

50 Contenedor de mezcla o mezcladora del polvo: Mezcladora Gyrowheel 200 L; tipo: DFW80N-4; fabricado por: Messrs Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

Tamiz de granulado: Quadro Comil; Tipo: 197-S; fabricado por: Messrs Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

55 Los siguientes ejemplos proporcionan mezclas en polvo inhalables aplicables de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1:

60 Se usan 5,2 kg de monohidrato de glucosa para inhalación (tamaño de partícula medio de 25 μm) como excipiente. Se usan 22,5 g de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino (micronizado; tamaño de partícula medio 1 – 3,5 μm) como ingrediente activo.

65 Los componentes mencionados anteriormente se tamizan en capas alternas de monohidrato de lactosa en lotes de aproximadamente 200 g y monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino en lotes de aproximadamente 1 g. Después se mezclan los ingredientes tamizados (mezclando a 900 rpm).

De acuerdo con la invención, se administran preferiblemente 5,2225 mg por dosis del polvo mencionado anteriormente.

Ejemplo 2:

5 Se usan 5,4775 kg de monohidrato de lactosa para inhalación (tamaño de partícula medio 25 µm) como excipiente.
Se usan 22,5 g de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino (micronizado; tamaño de partícula medio 1 – 3,5 µm) como ingrediente activo.

10 Los componentes mencionados anteriormente se tamizan en capas alternas de monohidrato de lactosa en lotes de aproximadamente 200 g y monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino en lotes de aproximadamente 1 g. Después se mezclan los ingredientes tamizados (mezclando a 900 rpm).

De acuerdo con la invención, se administran preferiblemente 5,5 mg por dosis del polvo mencionado anteriormente.

Ejemplo 3:

15 1.1: Mezcla del excipiente:

20 5,203 kg de monohidrato de lactosa para inhalación (tamaño de partícula medio 25 µm) se usan como componente del excipiente más grueso. Se usan 0,27 kg de monohidrato de lactosa (5 µm) como componente del excipiente más fino. En los 5,473 kg resultantes de la mezcla del excipiente, la proporción del componente más fino es del 5%.

25 Los componentes mencionados anteriormente se tamizan en capas alternas de monohidrato de lactosa (25 µm) en lotes de aproximadamente 200 g y monohidrato de lactosa (5 µm) en lotes de aproximadamente 10 g. Después se mezclan los ingredientes tamizados (mezclando a 900 rpm).

1.2: Mezcla final:

30 Para preparar la mezcla final, se usan 5,473 kg de la mezcla del excipiente (1.1) y 22,5 g de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino (micronizado; tamaño de partícula medio 1 - 3.5 µm). El contenido en sustancia activa en el polvo resultante es del 0,4%.

35 Los componentes mencionados anteriormente se tamizan en capas alternas de la mezcla del excipiente (1.1) en lotes de aproximadamente 200 g y monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino en lotes de aproximadamente 1 g. Después, se mezclan los ingredientes tamizados (mezclando a 900 rpm).

De acuerdo con la invención preferiblemente se administran aproximadamente 5,5 mg por dosis del polvo mencionado anteriormente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Kit de inhalación de un inhalador y un polvo inhalable que contiene tiotropio, en una cantidad de 0,001 a 5%, en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , en donde el inhalador comprende un alojamiento, que contiene dos ventanas, una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que está provista de una rejilla sujeta mediante un alojamiento de rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la que hay un pulsador provisto de dos pasadores afilados y movable contra un muelle, una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la rejilla, y caracterizado además porque dicho inhalador presenta una
- 10 resistencia al flujo de aproximadamente $0,01 - 0,1 \sqrt{kPa}$ min/l.
- 15 2. Kit de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el tiotropio está presente en forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluensulfonato o sulfato de metilo, preferiblemente en forma de su bromuro.
- 20 3. Kit de inhalación de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el tiotropio se usa en forma de su monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.
- 25 4. Kit de inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el inhalador se caracteriza, además, porque la pletina tiene una anchura reducida en la zona entre la pletina y el alojamiento cerca de la bisagra, que forma la abertura de entrada para el aire.
- 30 5. Inhalador adecuado para la administración de un polvo inhalable que contiene tiotropio, en una cantidad de 0,001 a 5%, en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , dicho inhalador comprende un alojamiento, que contiene dos ventanas, una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que está provista de una rejilla sujeta mediante un alojamiento de rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la que hay un pulsador provisto de dos pasadores afilados y movable contra un muelle, una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la rejilla, y caracterizado además porque dicho inhalador presenta una
- 35 resistencia al flujo de aproximadamente $0,01 - 0,1 \sqrt{kPa}$ min/l.
- 40 6. Inhalador de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el inhalador se caracteriza, además, porque la pletina tiene una anchura reducida en la zona entre la pletina y el alojamiento cerca de la bisagra, que forma la abertura de entrada para el aire.
- 45 7. Inhalador de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, para uso en un método para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, seleccionadas de asma y COPD, en donde con dicho inhalador se administra un polvo inhalable que contiene tiotropio en una cantidad de 0,001 a 5%, en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio entre 10 y 500 μm .
- 50 8. Polvo inhalable que contiene tiotropio en una cantidad de 0,001 a 5%, en mezcla con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio entre 10 y 500 μm , para uso en un método para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, seleccionadas de asma y COPD, en donde se utiliza un inhalador de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6 para la administración del polvo inhalable.

