

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 311**

51 Int. Cl.:

B65D 75/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2016** E 16194967 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019** EP 3159277

54 Título: **Ampolla para la formulación inhalable de bromuro de tiotropio**

30 Prioridad:

23.10.2015 TR 201513285

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

18.02.2020

73 Titular/es:

**ARVEN ILAC SANAYI VE TICARET A.S. (100.0%)
Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14, Istinye
Istanbul 34460, TR**

72 Inventor/es:

**TÜRKYILMAZ, ALI y
CELIK, DEVRIM**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 743 311 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

Ampolla para la formulación inhalable de bromuro de tiotropio

5 Campo de la invención

Esta invención se trata de una ampolla que es un componente integral de un inhalador de polvo seco, estructurado a partir de una lámina base y una lámina de tapa que comprende al menos dos capas hechas de materiales poliméricos y papel de aluminio plano o formado.

10

Antecedentes de la invención

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) afectan a más de 30 millones de personas en los Estados Unidos. Más de 100,000 muertes cada año son atribuibles a estas condiciones. La obstrucción al flujo de aire a través de los pulmones es el rasgo característico de cada una de estas enfermedades de las vías respiratorias, y los medicamentos utilizados en el tratamiento a menudo son similares. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno pulmonar crónico generalizado que abarca bronquitis crónica y enfisema. Las causas de la EPOC no se entienden completamente. La experiencia muestra que la causa más importante de bronquitis crónica y enfisema es fumar cigarrillos. La contaminación del aire y las exposiciones ocupacionales también pueden desempeñar un papel, especialmente cuando se combinan con fumar cigarrillos. La herencia también causa algunos casos de enfisema, debido a la deficiencia de alfa1 anti-tripsina.

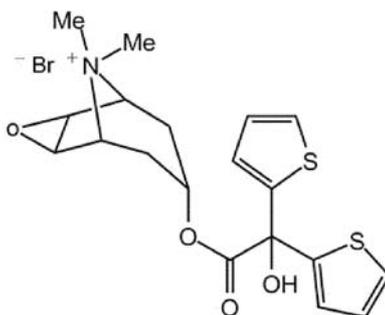
La administración de fármacos para el asma por una vía de inhalación oral está muy enfocada hoy en día, debido a las ventajas ofrecidas como un inicio de acción rápido y predecible, rentabilidad y alto nivel de comodidad para el usuario. Los inhaladores de polvo seco (DPI) son especialmente interesantes como una herramienta de administración, en comparación con otros inhaladores, debido a la flexibilidad que ofrecen en términos de intervalo de dosis nominal, es decir, la cantidad de sustancia activa que se puede administrar en una sola inhalación.

Los inhaladores de polvo seco (DPI) son cada vez más populares debido a su facilidad de uso y eficacia médica. Los DPI se pueden dividir en dos categorías principales: dispositivos a granel y calibrados previamente. Los dispositivos calibrados previamente están ganando más y más cuota de mercado debido a la capacidad de controlar el producto y al proceso de calibración de una dosis correcta para el usuario. Los DPI con dosificaciones calibradas previamente son, debido a esto, más confiables que los inhaladores a granel que miden la dosis de polvo dentro del inhalador. Un DPI calibrado previamente mueve el paso crítico de calibrar una dosis a un proceso de producción farmacéutica. En este contexto, "meter" se traduce como "calibrar" y sus derivados.

Agentes anticolinérgicos, por ejemplo tiotropio, especialmente el bromuro de tiotropio, son broncodilatadores efectivos. Estos medicamentos tienen un inicio relativamente rápido y una acción de larga duración, especialmente el bromuro de tiotropio, que puede estar activo hasta por 24 horas. Los agentes anticolinérgicos reducen el tono vagal colinérgico del músculo liso, que es el principal componente reversible de la EPOC. Se ha demostrado que los agentes anticolinérgicos causan efectos secundarios bastante insignificantes en las pruebas clínicas, la sequedad de boca y el estreñimiento son quizás los síntomas más comunes. Debido a que a menudo es muy difícil diagnosticar el asma y la EPOC correctamente y dado que ambos trastornos pueden coexistir, es ventajoso tratar a pacientes que sufren obstrucción bronquial temporal o continua que resulta en disnea con una dosis pequeña pero eficiente de un agente anticolinérgico de acción prolongada, preferiblemente bromuro de tiotropio, debido a los pequeños efectos secundarios adversos.

El bromuro de tiotropio se conoce por la solicitud de patente europea EP 418 716 A1 y tiene la siguiente estructura química mostrada como Fórmula I. El bromuro de tiotropio es el agente anticolinérgico preferido debido a su alta potencia y larga duración. Sin embargo, el tiotropio es difícil de formular en forma de polvo seco para proporcionar un rendimiento aceptable en términos de eficacia de la dosificación utilizando DPI de la técnica anterior. La eficacia de la dosis depende en gran medida de la administración de una dosis estable y alta de partículas finas (FPD) fuera del inhalador de polvo seco. También es importante mantener la dosis al usuario lo más exacta posible y mantener una eficacia estable con el tiempo, y que la dosis del medicamento no se deteriore durante el almacenamiento normal.

55



Fórmula I. Bromuro de tiotropio

El tiotropio en forma pura es un fármaco potente y, por lo tanto, se diluye antes de un paso de formación de dosis mezclándolo con excipientes aceptables, en relaciones seleccionadas con el fin de ajustar un método preferido de formación y carga de dosis. Por ejemplo, los detalles sobre los polvos para inhalación que contienen tiotropio en mezclas con excipientes, métodos de fabricación de polvos, uso de polvos y cápsulas para polvos pueden estudiarse en la publicación internacional WO 02/30389 A1, Bechtold-Peters et al. La fabricación de una formulación de una cantidad muy pequeña de por ejemplo tiotropio con una cantidad mucho mayor de excipiente requiere precauciones especiales para obtener un método de fabricación final, estable y robusto.

Una ampolla de la técnica anterior se divulga en el documento WO 2013/109219 A1. Este documento se relaciona con formulaciones farmacéuticas en forma de polvo seco que comprenden tiotropio y carmoterol y/o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos con el fin de ser usadas en el tratamiento sintomático y/o profiláctico de enfermedades del tracto respiratorio, particularmente asma y EPOC. Las formulaciones de polvo seco que comprenden tiotropio, carmoterol, lactosa de grano fino y lactosa de grano grueso se divulgan en el documento WO 2013/109219 A1. El principal problema abordado en el documento WO 2013/109219 A1 se menciona como características de flujo deficiente de las formulaciones de polvo seco. Se propone una relación de peso específica entre tiotropio y carmoterol, y una relación de tamaño de partícula específica de lactosa de grano fino a lactosa de grano grueso para resolver problemas de fluidez.

Los excipientes son particularmente necesarios en los polvos para inhalación si la eficacia de la sustancia farmacéutica utilizada es muy alta, como tiotropio, de modo que solo se necesitan pequeñas cantidades para cada dosis individual. Preparar una formulación de tiotropio y un excipiente donde la cantidad de tiotropio es muy pequeña (por ejemplo, <1: 100 la cantidad del excipiente). En este caso, es aconsejable diluir la sustancia activa para lograr una buena precisión de fluidez y calibración. Además, se debe considerar mantener la estabilidad y prevenir la aglomeración de la formulación de polvo seco que está contenida en una tira de ampolla que está preparada para su uso en un inhalador de polvo seco de dosis única con el fin de lograr una inhalación efectiva.

Una de las desventajas de ese método es que se deben agregar grandes cantidades de excipiente a la formulación, para lograr la fluidez deseada. Debido a la gran cantidad de excipiente, las propiedades del polvo inhalable están críticamente influenciadas por la elección del excipiente. Además, la dosis calibrada correcta cargada en un inhalador para ser utilizada con el propósito de administración se debe ajustar para pérdidas pronosticadas tales como retención y desagregación más o menos eficiente de la dosis inhalada.

Se sabe que el tiotropio en la industria tiene problemas para mantener la estabilidad en uso debido a la sensibilidad a la humedad. El empaquetado convencional en cápsulas de gelatina o en ampolla muestra un bajo rendimiento y tiene una estabilidad de uso corta.

Todavía hay necesidad de mejoras para diluir el tiotropio potente y hacer que la capacidad de flujo de la formulación de polvo seco sea aceptable para el proceso de formación de la dosis y optimizar la dosis administrada y mantener una eficacia estable.

Descripción de la invención

Esta invención se trata de una ampolla que es un componente integral de un inhalador de polvo seco, estructurado a partir de una lámina base y una lámina de tapa que comprende al menos dos capas hechas de materiales poliméricos y papel de aluminio formado o plano, de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta.

En una realización preferida, la cavidad está preferiblemente en el intervalo de volumen de 10 a 19.8 mm³, más preferiblemente en el intervalo de 15 a 19.7 mm³.

En esta presente invención, la cavidad de la ampolla disminuye y el porcentaje de llenado de la cavidad aumenta. Como resultado de esto, hay menos espacio en cada cavidad de la ampolla y el tiotropio se expone menos al aire. El polvo inhalable está protegido de la humedad en estas cavidades más pequeñas, por lo que se mejora la estabilidad.

De acuerdo con esta realización, la ampolla está en forma de tira. Y consta de dos láminas. La lámina de la tapa y la lámina de base de la tira de la ampolla, consisten en al menos dos capas tales como una capa polimérica, y hoja de aluminio.

5 De acuerdo con la presente invención, los materiales poliméricos utilizados para fabricar las capas poliméricas que están presentes tanto en la lámina base como en la lámina de la tapa se seleccionan del grupo que consiste en polietileno, polipropileno, poliestireno, poliolefina, poliamida, cloruro de polivinilo, poliuretano, vinil acetato, polibutylmetacrilato, copolímero de cloruro de vinilo, tereftalato de polietileno (PET), cloruro de polivinilo (PVC),
10 aldehído ortoftálico (OPA) o mezclas de los mismos.

De acuerdo con la invención, el papel de aluminio se usa tanto en la lámina de la tapa como en la lámina de base de la tira de ampolla para proporcionar una alta protección contra la humedad y los gases. Estas capas deben tener el espesor suficiente que proporcione la protección para la estabilidad de la formulación de polvo seco sensible a la
15 humedad que se almacena en la cavidad de la ampolla.

De acuerdo con la realización, el papel de aluminio que se usa en la lámina de la tapa de la tira de ampolla está en el intervalo de espesores de 5 a 40 μm , preferiblemente de 10 a 30 μm .

20 En otra realización, el papel de aluminio que se usa en la lámina base de la tira de ampolla está en el intervalo de espesores de 30 a 60 μm , preferiblemente de 35 a 55 μm .

Las capas poliméricas que están contenidas en la lámina de la tapa y la lámina de base de la tira de ampolla de acuerdo con la presente invención pueden estar hechas de los mismos polímeros diferentes. El espesor de estas
25 capas poliméricas depende del tipo de sustancia polimérica utilizada y sus propiedades.

De acuerdo con la realización, la capa polimérica que se usa en la lámina de la tapa de la tira de ampolla está en el intervalo de espesor de 10 a 50 μm , preferiblemente de 15 a 35 μm , dependiendo del tipo de polímero utilizado. El material polimérico utilizado para hacer la capa polimérica es preferiblemente tereftalato de polietileno (PET).
30

En otra realización, la capa polimérica que se usa en la lámina base de la tira de ampolla está en el intervalo de espesores de 10 a 40 μm , preferiblemente de 15 a 35 μm dependiendo del tipo de polímero usado. El material polimérico usado para hacer la capa polimérica es preferiblemente aldehído ortoftálico (OPA).

35 En una realización, la capa polimérica que se usa en la lámina base de la tira de ampolla está en el intervalo de espesores de 80 a 120 μm , preferiblemente de 90 a 110 μm dependiendo del tipo de polímero usado. El material polimérico utilizado para hacer la capa polimérica es preferiblemente cloruro de polivinilo (PVC).

Además, las ampollas que se colocan en las tiras de ampolla pueden tener cualquier forma en la que la capa polimérica forme una cavidad moldeada.
40

La capa interior de la cavidad de ampolla de dicha tira de ampolla que está en contacto con la formulación de polvo seco es una capa polimérica debido al hecho de que el papel de aluminio provoca la adhesión de parte de la formulación de polvo seco a la capa interior de la cavidad debido a las fuerzas electrostáticas y por lo tanto causan una dosis incontrolada.
45

En un aspecto, la presente descripción proporciona la formulación de polvo seco que contiene: tiotropio y se inhala a partir de las ampollas. En otro aspecto, la presente invención proporciona la formulación de polvo seco que contiene tiotropio y se inhala proporcionando una dosis controlada de la formulación de polvo seco de una manera efectiva y estable.
50

En otro aspecto, la presente descripción proporciona la formulación de polvo seco que contiene tiotropio y se inhala de una manera efectiva, higiénica y fácil de usar.

55 Una ampolla para usar en un inhalador de polvo seco contiene una formulación inhalable que comprende tiotropio o una sal, solvato, hidrato aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La formulación inhalable comprende tiotropio o una sal, solvato, hidrato, aceptable, es bromuro de tiotropio.

60 En una realización preferida, la ampolla contiene una formulación inhalable que comprende bromuro de tiotropio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con la invención, dicha formulación en polvo seco comprende bromuro de tiotropio en una cantidad en el intervalo de 0.02 a 0.03 mg.

De acuerdo esta realización, la cantidad de bromuro de tiotropio está presente en una cantidad de 0.25 a 0.75% en peso de la composición total; preferiblemente es del 0.35 al 0.45% en peso de la composición total.
65

Con sustancias activas que tienen una eficacia particularmente alta, solo se necesitan pequeñas cantidades de la sustancia activa por dosis única para lograr el efecto terapéutico deseado. En tales casos, el principio activo debe diluirse con excipientes adecuados con el fin de preparar el polvo inhalable. Debido a la gran cantidad de excipiente, las propiedades del polvo inhalable están críticamente influenciadas por la elección del excipiente. Sin embargo, las buenas propiedades de flujo son un requisito previo para una calibración altamente precisa al empacar y dividir las dosificaciones individuales de preparación, por ejemplo cuando produce cápsulas para inhalación de polvo o cuando el paciente está calibrando la dosis individual antes de usar un inhalador de dosis múltiple. El término proporción inhalable de sustancia activa se refiere a las partículas del polvo inhalable que se transportan profundamente en las ramas de los pulmones cuando se inhala con la respiración.

La formulación inhalable que comprende tiotropio incluye al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que se selecciona del grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, polilactidas, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, glucosa, arabinosa, lactosa, monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, sacarosa, maltosa, dextrano, sorbitol, manitol, xilitol, cloruro de sodio, carbonato de calcio o mezclas de los mismos.

Un excipiente particular es la lactosa. En nuestros hallazgos con respecto a la sensibilidad a la humedad para los polvos de tiotropio, las propiedades de humedad de cualquier excipiente propuesto deben ser apropiadas antes de que se seleccione para su inclusión en una formulación que comprende tiotropio, independientemente de la función del excipiente propuesto. Un excipiente que, después de la formación de la dosis, libera mucha agua dentro del recipiente que encierra la dosis de polvos mezclados puede afectar negativamente el polvo activo incluido, de modo que la dosis de partículas finas resultante (FPD) se deteriora rápidamente después de la formación de la dosis.

Por lo tanto, los excipientes que se mezclarán con tiotropio deben seleccionarse principalmente entre los excipientes aceptables, que tienen buenas cualidades de humedad en el sentido de que la sustancia no afectará negativamente a la dosis de partículas finas (FPD) del medicamento activo durante la vida útil del producto independientemente de los cambios normales en las condiciones ambientales durante el almacenamiento. Los excipientes "secos" adecuados incluyen los de los grupos mencionados anteriormente.

En una realización preferida, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es monohidrato de lactosa. La lactosa se selecciona como excipiente seco y el excipiente es preferiblemente monohidrato de lactosa para usarse en una mezcla con tiotropio. Una razón para seleccionar la lactosa como excipiente es su propiedad inherente de tener una isoterma de sorción de agua baja y constante.

Los excipientes que tienen una isoterma de sorción similar o inferior también pueden considerarse para su uso, siempre que se cumplan otras cualidades requeridas.

Las condiciones ambientales durante la formación de la dosis, la carga y el sellado del recipiente deben controlarse estrechamente. La temperatura debe ser preferiblemente inferior a 25°C y la humedad relativa debe ser preferiblemente inferior al 35% de Rh. La formulación en polvo también debe mantenerse lo más seca posible durante el proceso de formación de la dosis. Tomar estas precauciones asegurará que solo una cantidad muy pequeña y aceptable de agua esté encerrada en el recipiente junto con la dosis y no la suficiente como para presentar una amenaza para la estabilidad de la sustancia sensible a la humedad y la dosis de partículas finas (FPD). La fracción original de partículas finas (FPF) de la dosis del medicamento (por ejemplo, tiotropio) manifestada en una dosis alta de partículas finas (FPD) de la dosis calibrada del producto médico en la etapa de envasado se conserva en el recipiente de alta barrera de sellado. Por lo tanto, cuando la dosis calibrada previamente es administrada por un inhalador de polvo seco (DPI), no se ve afectada por la vida útil del producto médico por las variaciones normales en las condiciones ambientales durante la manipulación, el almacenamiento y la entrega.

Con el fin de desarrollar una formulación de tiotropio que tenga propiedades de humedad controlada, primero se debe realizar un estudio de las propiedades químicas y físicas del excipiente elegido. Las propiedades de la isoterma de sorción proporcionarán información con respecto a cómo responderá una formulación a diferentes temperaturas y humedad relativa en su entorno. Una cuestión muy importante es también la "memoria" de algunos excipientes incorporados, por el hecho de que toma mucho tiempo alcanzar el estado estable para el excipiente después de una perturbación en el medio ambiente. Un excipiente adecuado para una formulación que comprende tiotropio es un excipiente como el monohidrato de lactosa. La isoterma del monohidrato de lactosa tiene tres propiedades importantes:

- Bajo contenido absoluto de agua
- Bajo cambio en el contenido absoluto de agua después de un cambio en la humedad relativa.
- Altamente estable en situaciones de temperatura en uso

El bajo contenido absoluto de agua asegura que una perturbación por condiciones estables no tendrá un gran impacto en una dosis de tiotropio cuando la cantidad total de agua presente en el excipiente es baja. El bajo cambio en el contenido absoluto de agua a diferente humedad relativa asegura que el excipiente no tenga "memoria" y que pueda ponerse fácilmente en un estado estable a una humedad relativa dada antes de llenarlo en un recipiente de

alta barrera. La estabilidad de la temperatura asegura que la adsorción y la desorción dentro del sello de alta barrera influirán lo menos posible en el ingrediente farmacológicamente activo (API).

5 De acuerdo con esta realización, la cantidad de monohidrato de lactosa está presente en una cantidad de 98.00 a 99.99% en peso de la composición total; preferiblemente es del 99.00 al 99.99% en peso de la composición total.

Dicha formulación en polvo seco comprende monohidrato de lactosa en una cantidad en el intervalo de 2.9 a 5.9 mg, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 5.0 a 5.29 mg.

10 En esta presente invención, se usa una cantidad menor de excipiente para la dilución y se logra la fluidez deseada. Por lo tanto, la cantidad total de la formulación disminuye con una pequeña cantidad de excipiente. Además, una cantidad menor de excipiente proporciona menos efectos secundarios.

15 En esta presente invención, la tecnología de tambor de vacío se usa para el proceso de formación de dosificaciones. En este método, la composición se aspira y se llena en cavidades separadas. Los tambores están especializados para estas características de polvo inhalable que comprenden tiotropio.

Ejemplo: Inhalador de polvo seco de bromuro de tiotropio

Ingredientes	Cantidad (mg)
bromuro de tiotropio	0.0217
monohidrato de lactosa	5.2783

20 Proceso de fabricación:

- El monohidrato de lactosa se pesa en un recipiente de vidrio.
- Las paredes del recipiente agitador están enlucidas con una suma de monohidrato de lactosa.
- 25 • El monohidrato de lactosa y el bromuro de tiotropio se pesan y se agregan al recipiente del agitador.
- Se agrega una suma de monohidrato de lactosa al recipiente del agitador y se mezcla durante 3 minutos. Este proceso se repite dos veces más con monohidrato de lactosa nuevamente.
- La mezcla obtenida se tamiza a través de un tamiz manual de 125 µm para obtener una mezcla homogénea sin causar ningún cambio en el tamaño de partícula.
- 30 • Toda la mezcla se lleva nuevamente al mismo recipiente agitador.
- El tamiz se limpia con una cantidad restante de monohidrato de lactosa.
- La mezcla se mezcla durante 105 minutos con un recipiente agitador. Con el fin de reducir la carga electrostática de la sustancia activa micronizada y proporcionar una mezcla homogénea, durante el proceso se usa un "eliminador electrostático".

35 Proceso de llenado de ampollas:

40 El proceso de formación de dosificaciones con tecnología de tambor al vacío se usa para el llenado de ampollas. La cavidad de la ampolla está en el intervalo de volumen de 15 a 19.7 mm³ y la cavidad se llena preferiblemente hasta 40-60% mediante el proceso de formación de dosificaciones con tecnología de tambor de vacío. El polvo que se llena en la cavidad está en la cantidad de 3-6 mg.

- Durante el proceso, los parámetros del dispositivo de tambor de vacío son;
- 45 • Presión de vacío: -50 - 400 mBar
- Presión de soplado: 0.2 - 2.0 bar
- Limpieza en el tambor: 0.5 - 2.0 bar
- Rata de dosis: 5-35 período/min
- Temperatura de sellado: 140-200 ° C
- Resistencia a la compresión: 10-30 kN
- 50 • Tiempo de sellado: 200-600 ms

Finalmente, las tiras de ampolla se enrollan en el dispositivo médico Sanohaler.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una ampolla que es un componente integral de un inhalador de polvo seco está estructurada a partir de una lámina base y una lámina de tapa que comprende al menos dos capas hechas de materiales poliméricos formados o papel de aluminio plano, en el que una cavidad se llena hasta 40-60% con una formulación inhalable que contiene bromuro de tiotropio en una cantidad de 0.25 a 0.75% en peso de la composición total y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, también dicha cavidad se llena con aproximadamente 3-6 mg de la formulación, y la cavidad está en el intervalo de volumen de 5 a 19.8 mm³.
- 10 2. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cavidad está en el intervalo de volumen de 10 a 19.8 mm³, preferiblemente en el intervalo de 15 a 19.7 mm³.
3. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la ampolla está en forma de tira.
- 15 4. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los materiales poliméricos utilizados para fabricar las capas poliméricas que están presentes tanto en la lámina base como en la lámina de la tapa se seleccionan del grupo que consiste en polietileno, polipropileno, poliestireno, poliolefina, poliamida, cloruro de polivinilo, poliuretano, acetato de vinilo, polibutímetacrilato, copolímero de cloruro de vinilo, tereftalato de polietileno (PET), cloruro de polivinilo (PVC), aldehído orto-ftálico (OPA) o mezclas de los mismos.
- 20 5. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el papel de aluminio que se usa en la lámina de la tapa de la tira de la ampolla está en el intervalo de espesores de 5 a 40 µm, preferiblemente de 10 a 30 µm.
- 25 6. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el papel de aluminio que se usa en la lámina base de la tira de la ampolla está en el intervalo de espesores de 30 a 60 µm, preferiblemente de 35 a 55 µm.
7. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa polimérica que se usa en la lámina de tapa de la tira de ampolla está en el intervalo de espesores de 10 a 50 µm, preferiblemente de 15 a 35 µm.
- 30 8. La ampolla de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 7, en la que el material polimérico utilizado para hacer la capa polimérica es tereftalato de polietileno (PET).
- 35 9. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la capa polimérica que se usa en la lámina base de la tira de la ampolla está en el intervalo de espesores de 10 a 40 µm, preferiblemente de 15 a 35 µm.
- 40 10. La ampolla de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 9, en la que el material polimérico utilizado para hacer la capa polimérica es aldehído orto-ftálico (OPA).
- 45 11. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además otra capa polimérica que se usa en la lámina base de la tira de ampolla y está en el intervalo de espesores de 80 a 120 µm, preferiblemente de 90 a 110 µm.
- 50 12. La ampolla de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 11, en la que el material polimérico utilizado para hacer la capa polimérica es cloruro de polivinilo (PVC).
13. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el bromuro de tiotropio está presente en una cantidad de 0.35 a 0.45% en peso de la composición total.
14. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es monohidrato de lactosa.
15. La ampolla de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el monohidrato de lactosa está presente en una cantidad de 98.00 a 99.99% en peso de la composición total; preferiblemente es del 99.00 al 99.99% en peso de la composición total.