

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034467**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.11

(51) Int. Cl. **B65D 75/32 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201890757

(22) Дата подачи заявки
2016.10.21

(54) **БЛИСТЕР ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ТИОТРОПИЯ БРОМИДА**

(31) **2015/13285**

(56) **WO-A1-2013109219**

(32) **2015.10.23**

US-A1-2014197066

(33) **TR**

WO-A1-03078429

(43) **2018.09.28**

(86) **PCT/EP2016/075341**

(87) **WO 2017/068108 2017.04.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АРВЕН ИЛАДЖ САНАЙИ ВЕ
ТИДЖАРЕТ А.Ш. (TR)**

(72) Изобретатель:
**Тюркйылмаз Али, Джелик Деврим
(TR)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) Изобретение относится к блистеру для ингалятора сухого порошка, состоящему из основного листа и покрывающего листа, где каждый лист содержит по меньшей мере два слоя, выполненных из полимерных материалов, выбранных из группы, состоящей из полиэтилена, полипропилена, полистирола, полиолефина, полиамида, поливинилхлорида (ПВХ), полиуретана, поливинилацетата, полибутилметакрилата, сополимера винилхлорида, полиэтилентерефталата (ПЭТ), полимера ортофталевого альдегида (ОРА) или их смесей, и формованного или плоского алюминиевого листа, причем полость блистера заполнена до 40-60% ингаляционным составом, содержащим тиотропия бромид, в количестве от 0,25 до 0,75 мас.% от общей массы состава и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, при этом указанная полость заполнена 3-6 мг состава и имеет объем в диапазоне от 5 до 19,8 мм³.

B1

034467

**034467
B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к блистеру, который является неотъемлемым компонентом ингалятора сухого порошка, состоящему из основного листа и покрывающего листа, содержащим по меньшей мере два слоя, выполненных из полимерных материалов и формованного или плоского алюминиевого листа, причем полость, применяемая для хранения ингаляционного состава, находится в диапазоне от 5 до 19,8 мм³, и полость заполнена на 25-100%.

Уровень техники

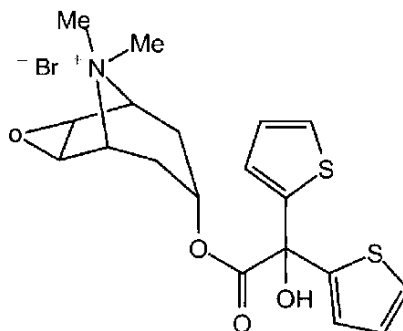
Астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) затрагивают более 30 млн человек в Соединенных Штатах. Более 100000 смертей ежегодно обусловлены данными состояниями. Затруднение прохождения воздушного потока через легкие является характерной особенностью каждого из этих заболеваний дыхательных путей, и лекарственные средства, применяемые при лечении, часто являются аналогичными. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой широко распространенное хроническое расстройство легких, охватывающее хронический бронхит и эмфизему. Причины ХОБЛ полностью не известны. Опыт показывает, что наиболее важной причиной хронического бронхита и эмфиземы является курение сигарет. Загрязнение воздуха и воздействие, связанное с характером работы, также могут играть определенную роль, особенно в сочетании с курением сигарет. Наследственность также является причиной некоторых случаев эмфиземы вследствие дефицита антитрипсина $\alpha 1$.

К введению лекарственных средств для лечения астмы путем пероральной ингаляции в настоящее время приковано большое внимание, благодаря таким преимуществам, как быстрое и предсказуемое начало действия, экономическая эффективность и высокий уровень комфорта для потребителя. Ингаляторы сухого порошка (DPI) являются особенно интересными в качестве инструмента для введения по сравнению с другими ингаляторами, благодаря гибкости, которую они предлагают, с точки зрения диапазона номинальной дозы, т.е. количества активного вещества, которое можно вводить при одной ингаляции.

Ингаляторы сухого порошка (DPI) становятся все более популярными из-за простоты их применения и медицинской эффективности. DPI можно разделить на две основные категории: загружаемые и предварительно дозированные устройства. Предварительно дозированные устройства занимают все большую долю рынка за счет способности контролировать продукт и процесс измерения дозы для потребителя. Благодаря этому DPI с предварительно измеренными дозами являются более надежными, чем загружаемые ингаляторы, которые измеряют дозу порошка внутри ингалятора. Предварительно дозированный DPI перемещает критическую стадию измерения дозы в фармацевтический производственный процесс.

Антихолинергические агенты, например тиотропий, особенно тиотропия бромид, являются эффективными бронходилататорами. Данные лекарственные средства имеют относительно быстрое начало и длительную продолжительность действия, особенно тиотропия бромид, который может быть активным до 24 ч. Антихолинергические агенты снижают вагусный холинергический тонус гладких мышц, который является основным обратимым компонентом ХОБЛ. Показано, что антихолинергические агенты вызывают весьма незначительные побочные эффекты при клинических испытаниях, сухость во рту и запоры, возможно, являются наиболее распространенными симптомами. Так как правильно диагностировать астму и ХОБЛ часто бывает очень трудно, и так как оба расстройства могут сосуществовать, предпочтительно лечить пациентов, страдающих временной или непрерывной бронхиальной обструкцией, приводящей к затрудненному дыханию, небольшой, но эффективной дозой длительно действующего антихолинергического агента, предпочтительно тиотропия бромида, вследствие его небольших неблагоприятных побочных эффектов.

Тиотропия бромид известен из европейской заявки на патент EP 418716 A1 и имеет следующую химическую структуру, представленную формулой I. Тиотропия бромид является предпочтительным антихолинергическим агентом благодаря его высокой активности и длительности действия. Однако тиотропий трудно приготовить в форме сухого порошка, чтобы обеспечить приемлемую эффективность с точки зрения эффективности дозы с применением DPI, известных из уровня техники. Эффективность дозы значительным образом зависит от доставки дозы стабильных и высокодисперсных частиц (FPD) из ингалятора сухого порошка. Также важно максимально точно выдерживать дозировку для потребителя и поддерживать стабильную эффективность с течением времени и следить, чтобы доза лекарственного средства не разрушалась при нормальном хранении.



Формула I. Тиотропия бромид

Тиотропий в чистом виде представляет собой сильнодействующее лекарственное средство, поэтому его разбавляют до стадии формирования дозы путем смешивания с приемлемыми вспомогательными веществами в выбранном соотношении(ях), чтобы соответствовать предпочтительному способу формирования дозы и загрузки. Например, подробности о порошках для ингаляций, содержащих тиотропий в смесях со вспомогательными веществами, способах получения порошка, применении порошка и капсул для порошка можно получить из международной публикации WO 02/30389 A1, Bechtold-Peters et al. Получение состава с очень небольшим количеством, например, тиотропия, с гораздо большим количеством вспомогательного вещества требует принятия специальных мер предосторожности для получения окончательного, стабильного и надежного способа получения.

Вспомогательные вещества являются особенно необходимыми в порошках для ингаляции, если эффективность применяемой фармацевтической субстанции является очень высокой, как у тиотропия, таким образом, для каждой отдельной дозы необходимы лишь небольшие количества. Получения состава тиотропия и вспомогательного вещества, где количество тиотропия является очень малым (например, < 1:100 от количества вспомогательного вещества). В этом случае целесообразно разбавлять активную субстанцию, чтобы обеспечить хорошую точность текучести и дозирования. Кроме того, для обеспечения эффективной ингаляции следует учитывать необходимость поддержания стабильности и предотвращения агломерации состава сухого порошка, содержащегося в блистерной полоске, которая получена для применения в ингаляторе сухого порошка с однократной дозой.

Одним из недостатков данных способов является добавление большого количества вспомогательного вещества в состав для достижения необходимой текучести. Вследствие большого количества вспомогательного вещества на свойства ингалируемого порошка значительным образом влияет выбор вспомогательного вещества. Кроме того, правильно измеренная доза, загруженная в ингалятор, используемая для введения, должна учитывать прогнозируемые потери, в частности удерживание и более или менее эффективную деагрегацию вдыхаемой дозы.

Тиотропий, как известно в промышленности, имеет проблемы с поддержанием стабильности при применении вследствие чувствительности к влаге. Обычная упаковка в желатиновые капсулы или блистеры демонстрирует низкую производительность и имеет кратковременную стабильность при применении.

Все еще существует необходимость в улучшении разбавления сильнодействующего тиотропия и обеспечении текучести сухого порошкового состава, приемлемого для способа формирования дозы, и оптимизации доставляемой дозы, и поддержании стабильной эффективности.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к блистеру для ингалятора сухого порошка, состоящему из основного листа и покрывающего листа, где каждый лист содержит по меньшей мере два слоя, выполненных из полимерных материалов, выбранных из группы, состоящей из полиэтилена, полипропилена, полистирола, полиолефина, полиамида, поливинилхлорида (ПВХ), полиуретана, поливинилацетата, полибутилметакрилата, сополимера винилхлорида, полиэтилентерефталата (ПЭТ), полимера ортофталевого альдегида (ОРА) или их смесей, и формованного или плоского алюминиевого листа, причем полость блистера заполнена до 40-60% ингаляционным составом, содержащим тиотропия бромид в количестве от 0,25 до 0,75 мас.% от общей массы состава и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, при этом указанная полость заполнена 3-6 мг состава и имеет объем в диапазоне от 5 до 19,8 мм³.

В предпочтительном варианте реализации полость предпочтительно имеет объем в диапазоне от 10 до 19,8 мм³, более предпочтительно в диапазоне от 15 до 19,7 мм³.

В настоящем изобретении полость блистера уменьшается, и процент заполнения полости увеличивается. В результате этого в каждой полости блистера меньше пространства, а тиотропий меньше подвергается воздействию воздуха. Порошок для ингаляции защищен от влаги в указанных небольших полостях, что приводит к повышению стабильности.

В соответствии с данным вариантом реализации блистер имеет форму полосы. И он состоит из двух листов. Покрывающий лист и основной лист блистерной полосы состоят по меньшей мере из двух слоев, таких как полимерный слой, алюминиевая фольга.

Согласно настоящему изобретению алюминиевую фольгу применяют как в покрывающем листе, так и в основном листе блистерной полосы для обеспечения высокой защиты от влажности и газа. Эти слои должны иметь достаточную толщину, которая обеспечивает защиту для стабильности сухого порошкового состава, чувствительного к влаге, который хранится в полости блистера.

Согласно варианту реализации алюминиевая фольга, которую применяют в покрывающем листе блистерной полосы, имеет толщину в диапазоне от 5 до 40 мкм, предпочтительно от 10 до 30 мкм.

Согласно другому варианту реализации алюминиевая фольга, которую применяют в основном листе блистерной полосы, имеет толщину в диапазоне от 30 до 60 мкм, предпочтительно от 35 до 55 мкм.

Полимерные слои, которые содержатся в покрывающем листе и основном листе блистерной полосы в соответствии с настоящим изобретением, могут быть изготовлены из одного и того же или из разных полимеров. Толщина этих полимерных слоев зависит от типа применяемого полимерного вещества и его свойств.

Согласно варианту реализации полимерный слой, который применяют в покрывающем листе блистерной полосы, имеет толщину в диапазоне от 10 до 50 мкм, предпочтительно от 15 до 35 мкм, в зависимости от типа применяемого полимера. Полимерный материал, применяемый для получения полимерного слоя, предпочтительно представляет собой полиэтилентерефталат (ПЭТ).

Согласно другому варианту реализации полимерный слой, который применяют в основном листе блистерной полосы, имеет толщину в диапазоне от 10 до 40 мкм, предпочтительно от 15 до 35 мкм, в зависимости от типа применяемого полимера. Полимерный материал, применяемый для получения полимерного слоя, предпочтительно представляет собой полимер ортофталевого альдегида (ОРА).

В одном варианте реализации дополнительный полимерный слой, который применяют в основном листе блистерной полосы, имеет толщину в диапазоне от 80 до 120 мкм, предпочтительно от 90 до 110 мкм, в зависимости от типа применяемого полимера. Полимерный материал, применяемый для получения полимерного слоя, предпочтительно представляет собой поливинилхлорид (ПВХ).

Кроме того, блистеры, которые размещены в блистерных полосках, могут иметь любую форму, в которой полимерный слой образует полость.

Внутренний слой блистерной полости указанной блистерной полосы, который находится в контакте с сухим порошковым составом, представляет собой полимерный слой, поскольку алюминиевая фольга вызывает адгезию части сухого порошкового состава к внутреннему слою полости за счет электростатических сил и, следовательно, является причиной неконтролируемого дозирования.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к сухому порошковому составу, который содержит тиотропий и ингалируется из блистеров. В другом аспекте настоящее изобретение относится к сухому порошковому составу, который содержит тиотропий и ингалируется с обеспечением эффективного и стабильного дозирования сухого порошкового состава.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к сухому порошковому составу, который содержит тиотропий и ингалируется эффективным, гигиеничным, удобным для потребителя способом.

В соответствии с настоящим изобретением блистер, который является неотъемлемым компонентом ингалятора сухого порошка, содержит ингаляционный состав, содержащий тиотропий или его приемлемую соль, сольват, гидрат и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно настоящему изобретению ингаляционный состав, содержащий тиотропий или его приемлемую соль, сольват, гидрат, представляет собой тиотропия бромид.

Согласно настоящему изобретению указанный сухой порошковый состав содержит тиотропия бромид в количестве от 0,02 до 0,03 мг.

Согласно указанному варианту реализации количество тиотропия бромида составляет от 0,35 до 0,45 мас.% от общей массы ингаляционного состава.

При применении активных веществ, которые обладают особенно высокой эффективностью, для достижения необходимого терапевтического эффекта требуется только небольшое количество активного вещества на одну дозу. В таких случаях активное вещество необходимо разбавлять подходящими вспомогательными веществами для получения ингаляционного порошка. Вследствие большого количества вспомогательного вещества на свойства ингалируемого порошка значительным образом влияет выбор вспомогательного вещества. Однако хорошие свойства текучести являются предпосылкой для высокоточного измерения при упаковке и разделении отдельных доз лекарственного средства, например при изготовлении капсул для ингаляции порошка или при измерении индивидуальной дозы пациентом перед применением многодозового ингалятора. Термин ингалируемая доля активного вещества относится к частицам ингаляционный порошок, которые передаются глубоко в легкие при вдохе.

Согласно настоящему изобретению ингаляционный состав, содержащий тиотропий, включает по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество, выбранное из группы, состоящей из моносахаридов, дисахаридов, полилактоидов, олиго- и полисахаридов, полиспиртов, глюкозы, арабинозы, лак-

тозы, лактозы моногидрата, безводной лактозы, сахарозы, мальтозы, декстрана, сорбита, маннита, ксилита, хлорида натрия, карбоната кальция или их смесей.

Конкретное вспомогательное вещество представляет собой лактозу.

Согласно нашим данным, касающимся чувствительности к влаге порошков тиотропия, свойства влажности любого предлагаемого вспомогательного вещества должны быть подходящими до того, как оно будет выбрано для включения в состав, содержащий тиотропий, независимо от функции предлагаемого вспомогательного вещества. Вспомогательное вещество, которое после формирования дозы выделяет много воды внутри емкости, вмещающей дозу смешанных порошков, может отрицательно влиять на включенный активный порошок, таким образом, что полученная доза мелкодисперсных частиц (FPD) быстро разрушается после формирования дозы.

Поэтому вспомогательные вещества, подлежащие смешению с тиотропием, должны быть выбраны в основном среди приемлемых вспомогательных веществ, которые обладают хорошими качествами влажности в том смысле, что вещество не будет оказывать неблагоприятное воздействие на дозу тонкодисперсных частиц активного лекарственного средства (FPD) относительно срока годности продукта независимо от нормального изменения условий окружающей среды во время хранения. Подходящие "сухие" вспомогательные вещества включают те, что указаны в вышеуказанных группах.

В предпочтительном варианте реализации по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой лактозы моногидрат. Лактоза выбрана в качестве сухого вспомогательного вещества, и указанное вспомогательное вещество предпочтительно представляет собой лактозы моногидрат, который следует применять в смеси с тиотропием. Одной из причин выбора лактозы в качестве вспомогательного вещества является присущее ей свойство иметь низкую и постоянную изотерму сорбции воды.

Вспомогательные вещества, имеющие аналогичную или более низкую изотерму сорбции, также можно рассматривать для применения при условии соблюдения других требуемых качеств.

Условия окружающей среды во время формирования дозы, загрузки и герметизации емкости следует тщательно контролировать. Температура должна составлять предпочтительно ниже 25°C, а относительная влажность должна составлять предпочтительно ниже 35%. Порошковый состав также следует хранить как можно более сухим во время процесса формирования дозы. Принимая эти меры предосторожности следует убедиться, что в емкости вместе с дозой содержится только очень небольшое приемлемое количество воды, и его недостаточно для того, чтобы представлять угрозу стабильности вещества, чувствительного к влаге, и дозы тонкодисперсных частиц (FPD). Исходная фракция тонкодисперсных частиц (FPF) дозы лекарственного средства (например, тиотропия), выраженная в дозе высокодисперсных частиц (FPD) измеренной дозы медицинского продукта на стадии упаковки, сохраняют в емкости с высоконепроницаемым покрытием. Таким образом, когда предварительно измеренную дозу доставляют сухим порошковым ингалятором (DPI), это не влияет на срок годности медицинского продукта при нормальных изменениях условий окружающей среды во время применения, хранения и доставки.

Чтобы разработать состав тиотропия с контролируруемыми свойствами влажности, сначала необходимо провести исследование химических и физических свойств выбранного вспомогательного вещества. Свойства изотермы сорбции дадут информацию о том, как состав будет реагировать на различные температуры и относительную влажность в окружающей его среде. Одним очень важным вопросом является также "память" некоторых вспомогательных веществ, основанная на том, что для вспомогательного вещества после возмущающего воздействия в окружающей среде требуется очень много времени для достижения устойчивого состояния. Подходящим вспомогательным веществом для композиции, содержащей тиотропий, является вспомогательное вещество, такое как лактозы моногидрат. Изотерма лактозы моногидрата имеет три важных свойства:

- низкое абсолютное содержание воды,
- низкое изменение абсолютного содержания воды после изменения относительной влажности,
- высокая стабильность при условиях температуры применения.

Низкое абсолютное содержание воды гарантирует, что нарушение устойчивых условий не окажет большого влияния на дозу тиотропия, когда общее количество воды, присутствующей во вспомогательном веществе, невелико. Низкое изменение абсолютного содержания воды при различной относительной влажности гарантирует, что вспомогательное вещество не имеет "памяти", и что его можно легко ввести в устойчивое состояние при заданной относительной влажности перед заполнением в емкость с высокими барьерными свойствами. Температурная стабильность гарантирует, что адсорбция и десорбция внутри емкости с высокими барьерными свойствами будут как можно меньше влиять на фармакологически активный ингредиент (API).

Согласно данному варианту реализации лактозы моногидрат присутствует в количестве от 98,00 до 99,99 мас.% от общей массы ингаляционного состава; предпочтительно от 99,00 до 99,99 мас.% от общей массы ингаляционного состава.

Согласно настоящему изобретению указанный сухой порошковый состав содержит лактозы моногидрат в количестве в диапазоне от 2,9 до 5,9 мг, предпочтительно в количестве в диапазоне от 5,0 до 5,29 мг.

В настоящем изобретении для разбавления и достижения необходимой текучести применяют меньшее количество вспомогательного вещества. Поэтому общее количество состава уменьшается при небольшом количестве вспомогательного вещества. Кроме того, меньшее количество вспомогательного вещества обеспечивает меньшие побочные эффекты.

В настоящем изобретении применяют технологию вакуумного барабана для способа формирования дозы. В данном способе композицию вакуумируют и заполняют в отдельные полости. Барабаны приспособлены для данных характеристик порошка для ингаляции, содержащего тиотропий.

Пример. Ингалятор сухого порошка с тиотропия бромидом.

Ингредиенты	Количество (мг)
тиотропия бромид	0,0217
лактозы моногидрат	5,2783

Способ получения.

Лактозы моногидрат взвешивали в стеклянной емкости.

Стенки емкости шейкера покрывали количеством лактозы моногидрата.

Лактозы моногидрат и тиотропия бромид взвешивали и добавляли в емкость шейкера.

Количество лактозы моногидрата добавляли в емкость шейкера и перемешивали в течение 3 мин.

Данное действие повторяли еще два раза с применением лактозы моногидрата.

Полученную смесь просеивали через ручное сито 125 мкм для получения гомогенной смеси без изменения размера частиц.

Всю смесь снова помещали в ту же емкость шейкера.

Сито очищали остальным количеством лактозы моногидрата.

Смесь перемешивали в течение 105 мин в емкости для шейкера. Чтобы уменьшить электростатический заряд микронизированного активного вещества и обеспечить гомогенное перемешивание, в способе применяли "устройство для удаления электростатического заряда".

Способ наполнения блистера.

Для наполнения блистера применяли вакуум-барабанный способ формирования дозы. Полость блистера имела объем в диапазоне от 15 до 19,7 мм³, и полость заполняли предпочтительно до 40-60% способом вакуум-барабанной технологии формирования дозы. Порошок, которым заполняли полость, находился в количестве 3-6 мг.

В способе параметры вакуумно-барабанного устройства представляли собой

давление в вакууме: -50-400 мбар,

давление выдува: 0,2-2,0 бар,

очистка барабана: 0,5-2,0 бар,

скорость дозирования: 5-35 период/мин,

температура запечатывания: 140-200°C,

сжимающее усилие: 10-30 кН,

время запечатывания: 200-600 мс.

Наконец, блистерные полосы сворачивали в медицинское устройство Sanohaler.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Блистер для ингалятора сухого порошка, состоящий из основного листа и покрывающего листа, где каждый лист содержит по меньшей мере два слоя, выполненных из полимерных материалов, выбранных из группы, состоящей из полиэтилена, полипропилена, полистирола, полиолефина, полиамида, поливинилхлорида (ПВХ), полиуретана, поливинилацетата, полибутилметакрилата, сополимера винилхлорида, полиэтилентерефталата (ПЭТ), полимера ортофталевого альдегида (ОРА) или их смесей, и формованного или плоского алюминиевого листа, при этом полость блистера заполнена до 40-60% ингаляционным составом, содержащим тиотропия бромид в количестве от 0,25 до 0,75 мас.% от общей массы состава и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, при этом указанная полость заполнена 3-6 мг состава и имеет объем в диапазоне от 5 до 19,8 мм³.

2. Блистер по п.1, отличающийся тем, что полость имеет объем в диапазоне от 10 до 19,8 мм³, предпочтительно в диапазоне от 15 до 19,7 мм³.

3. Блистер по п.1, отличающийся тем, что имеет форму полосы.

4. Блистер по п.1, отличающийся тем, что алюминиевая фольга, которую применяют в покрывающем листе блистерной полосы, имеет толщину в диапазоне от 5 до 40 мкм, предпочтительно от 10 до 30 мкм.

5. Блистер по п.1, отличающийся тем, что алюминиевая фольга, которую применяют в основном листе блистерной полосы, имеет толщину в диапазоне от 30 до 60 мкм, предпочтительно от 35 до 55 мкм.

6. Блистер по п.1, отличающийся тем, что полимерный слой в покрывающем листе блистерной по-

лосы имеет толщину в диапазоне от 10 до 50 мкм, предпочтительно от 15 до 35 мкм.

7. Блистер по пп.1 и 6, отличающийся тем, что полимерный материал, применяемый для получения полимерного слоя, предпочтительно представляет собой полиэтилентерефталат (ПЭТ).

8. Блистер по п.1, отличающийся тем, что полимерный слой в основном листе блистерной полосы имеет толщину в диапазоне от 10 до 40 мкм, предпочтительно от 15 до 35 мкм.

9. Блистер по пп.1 и 8, отличающийся тем, что полимерный материал, применяемый для получения полимерного слоя, предпочтительно представляет собой полимер ортофталевого альдегида (ОРА).

10. Блистер по п.1, содержащий дополнительный полимерный слой в основном листе блистерной полосы, имеет толщину в диапазоне от 80 до 120 мкм, предпочтительно от 90 до 110 мкм.

11. Блистер по пп.1 и 10, отличающийся тем, что полимерный материал, применяемый для получения полимерного слоя, предпочтительно представляет собой поливинилхлорид (ПВХ).

12. Блистер по одному из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что тиотропия бромид присутствует в количестве от 0,35 до 0,45 мас.% от общей массы ингаляционного состава.

13. Блистер по одному из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой лактозы моногидрат.

14. Блистер по п.13, отличающийся тем, что лактозы моногидрат присутствует в количестве от 98,00 до 99,99 мас.% от общей массы ингаляционного состава, предпочтительно от 99,00 до 99,99 мас.%.

