

273809



273809

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE

PATENTE DE INTRODUCCION

EN

ESPAÑA

por diez años

a favor de RIKER LABORATORIES, INC.

con domicilio en NORTHRIDGE - California

de nacionalidad Norteamericana

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UNA DOSIS MEDIDA  
DE MEDICAMENTO EN FORMA DE AEROSOL, ADECUADO PA-  
RA LA TERAPEUTICA POR INHALACION"

y que tiene por origen La Patente Norteamericana nº 2.868.691  
de la Firma Solicitante.

273809

17



Este invento se refiere a nuevas composiciones autoimpulsadas conteniendo medicamentos para la terapeutica por Inhalación.

5           Anteriormente ha habido una serie de intentos para conseguir preparaciones farmaceuticas, portadoras de medicamentos, para utilizarse en la terapeutica por Inhalación. Estas preparaciones presentan uno o mas defectos. En muchos casos precisan dispositivos mecánicos voluminosos para suministrar el medicamento. Algunos de estos dispositivos utilizan una  
10           bomba de caucho para aire que aspire el medicamento, lo que con frecuencia requiere un apreciable esfuerzo físico por parte del usuario. En otros casos, el vehículo para medicamento puede poseer propiedades  
15           Irritantes que aconsejan no utilizarlo con composiciones para Inhalación cuando pueden resultar afectadas delicadas membranas de mucosa. En algunos casos, en los que se requiere una dosis fija, estas composiciones no se suministran de forma conveniente en cantidades medidas y constantes. Por estas y otras razones los beneficios de la terapeutica por Inhalación no se han aprovechado por completo y los progresos en esta forma de medicación se han retardado.

25           Por lo tanto, un objeto de este invento es superar las desventajas de las composiciones obtenidas según la técnica anterior para la terapeutica por Inhalación.

30           También es un objeto de este invento proporcionar composiciones terapeuticas estables que puedan suministrarse eficazmente en forma de aerosol.



273809

Otro objeto de este invento es proporcionar composiciones terapéuticas que sean autoimpulsadas al ser liberadas de un recipiente, y que puedan suministrarse convenientemente para la terapéutica de inhalación sin  
5 causar reacciones tóxicas o no deseables al usuario.

Todavía otro objeto de este invento es proporcionar una composición terapéutica autoimpulsada para la terapéutica de inhalación que pueda envasarse con seguridad en recipientes adecuados de baja presión tales como recipientes frágiles, susceptibles de romperse, o en recipientes con una válvula de descarga o vaciado que permita el suministro de dosis medidas y  
10 constantes del medicamento.

Todavía otro objeto de este invento es proporcionar una composición terapéutica estable que contenga un material impulsor, líquido y no tóxico, que no se halle sujeto a variaciones de presión incontroladas y que proporcione presiones de fácil control, a la temperatura ambiente, al recipiente en el cual se almacena, y desde el que se descarga, la composición.  
15  
20

Otros objetos de este invento resultarán evidentes para los técnicos en la materia, de la lectura de la descripción siguiente.

Las composiciones autoimpulsadas del presente invento comprenden un medicamento disuelto en un líquido impulsor, no tóxico, de la naturaleza de un hidrocarburo alifático interior fluorado o fluoroclorado, con preferencia con la ayuda de un co-disolvente para tanto el medicamento como el impulsor. Cuando estas composiciones se preparan empleando los componen-  
25  
30



273809

tes en ciertas proporciones críticas que se describirán posteriormente, se obtienen composiciones estables y se proporciona un medio excelente para administrar un medicamento en forma de aerosol para la terapéutica de inhalación.

Al llevar a la práctica el invento se pretende que el impulsor líquido, atóxico, sea un hidrocarburo alifático inferior, saturado y fluorado o fluoroclorado, y con preferencia un alcano halogenado que contenga no más de 2 átomos de carbono y por lo menos 1 átomo de fluor, o mezclas del mismo. Los compuestos de alcano inferior halogenado preferidos pueden estar representados en general por la fórmula  $C_mH_nCl_yF_z$  en la que  $m$  es un entero menor que 3,  $n$  es un entero ó 0,  $y$  es un entero y  $z$  es un entero, de forma que  $n+y+z=2m+2$ . Los impulsores deben tener un punto de ebullición inferior a 23,9°C a 760 mm de presión. Ejemplos de los impulsores son: diclorodifluorometano ("Freón 12"), diclorotetrafluoroetano ("Freón 114")  $CCl_2F_2$ ,  $CClF_2$ , tricloromonofluorometano ("freón 11"), dicloromonofluorometano ("Freón 21"), y monoclorotrifluorometano ("Freón 13"). Pueden obtenerse impulsores con características de presión de vapor perfeccionadas, utilizando ciertas mezclas de estos compuestos, por ejemplo "Freón 11" y Freón 12", ó "Freón 12" y "Freón 114". Por ejemplo el diclorodifluorometano, que tiene una presión absoluta de vapor de unos 4,9 kg/cm<sup>2</sup>, y el 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freón 114") con una presión absoluta de vapor de unos 0,9 kg/cm<sup>2</sup> a 21,1°C, pueden mezclarse en varias pro-



- 5 -

273809

117

porciones para formar un impulsor que tenga una presión de vapor intermedia perfectamente apropiada para emplearse en recipientes de baja presión.

5 Es aconsejable que la presión de vapor del impulsor empleado se halle entre 1,75 y 4,55 kg/cm<sup>2</sup> a 21,1°C y, con preferencia, entre aproximadamente 2,1 y 2,8 kg/cm<sup>2</sup> absoluta, a la citada temperatura. Un impulsor de un solo componente apropiado para utilizarse en la composición se comprobó que proporcionaba una  
10 composición con presiones absolutas del orden de 3,85 ó 4,55 kg/cm<sup>2</sup> a 21,1°C, presiones que pueden usarse con gran seguridad en recipientes de metal. Los impulsores de dos componentes, tales como las mezclas de pesos iguales de "Freón 12" y "Freon 11", se comprobó  
15 que daban presiones absolutas del orden de 1,4 a 2,8 kg/cm<sup>2</sup> a 21,1°C, que pueden utilizarse con seguridad en recipientes de cristal reforzados al efecto.

El medicamento empleado en una composición de acuerdo con este invento puede ser uno que sea terapéuticamente eficaz cuando se administra por inhalación y que pueda establecerse en una solución estable en cualquiera de los anteriormente citados impulsores líquidos, si es necesario, con la ayuda de un co-disolvente y/o una sustancia estabilizadora. Un tipo de  
20 medicamento que puede emplearse satisfactoriamente son las aminas vasoconstrictoras y sus sales ácidas de adición. No obstante, pueden emplearse asimismo con éxito otros tipos de medicamentos, tales como hormonas, enzimas, alcaloides, esteroides, analgésicos, broncodilatadores, antihistamínicos, antitusígenos, prepa-  
25  
30

273809



5 raciones para las anginas, antibióticos y sulfamidas y combinaciones sinérgicas de éstas. Ejemplos de los medicamentos que pueden emplearse para obtener las composiciones de este invento son: isoproterenol cloruro de  $[\alpha$  -(isopropilaminometil) alcohol protocatequílico ], fenilefrina, epinefrina, efedrina, narcotina, codeina, atropina, ergotamina, escopolemina, colchicina, cortisona y nitritos alquílicos tales como el nitrito de amilo o el nitrito de octilo.

10 El co-disolvente puede ser cualquier sustancia líquida que ayude a disolver el medicamento en el impulsor licuado y que sea químicamente inerte al medicamento en el sentido de que no provoque la descomposición de esta sustancia. Los co-disolventes apropiados  
15 son de polaridad intermedia entre el impulsor y el medicamento. Los co-disolventes tienen la propiedad de ser un disolvente para el medicamento y solubles en los impulsores citados para su uso en este invento. Además de ser químicamente inerte con relación al medicamento,  
20 el co-disolvente debe ser atóxico y desprovisto de efectos indeseables al ser inhalado en la cantidad presente en el aerosol producido. El co-disolvente debe tener un punto de ebullición lo más bajo posible y, con preferencia, no superior a 100°C.  
25 a la presión atmosférica. Entre los ejemplos de co-disolventes apropiados se incluyen en los alcoholes inferiores y éteres no tóxicos, tales como el etanol, el eter dietílico, el cloroformo, mezclas de etanol y agua y mezclas de etanol y cloroformo.

30 Los estabilizadores o antioxidantes que pueden

7- 273809



emplearse son agentes de reducción mas fuertes que el medicamento, y que no sean tóxicos, tales como los bisulfitos alcali-metálicos (bisulfito de sodio), escorbatos alcali-metálicos (ascorbato de sodio, ácido ascórbico, ácido nordihidroguayarático, 2-butilterciario-4-hidroxi anisol, 3-butilterciario-4-hidroxi anisol, hidroxitolueno butilado (vendido con la marca registrada "Tenox BHT"), etilhidro-cafeato, etc. Normalmente no es necesario emplear un estabilizador en cantidad superior al 0,25% en peso de la composición.

Una de las características importantes de este invento estriba en el descubrimiento de que los componentes de la composición deben hallarse presentes dentro de ciertas proporciones críticas, ya que, de otro modo, no se consiguen los beneficios del invento. Una de las características mas importantes de un producto pulverizado es el tipo de pulverización, que incluye el ritmo de salida, la distribución del tamaño de partículas, y el ángulo de pulverización. El tipo de pulverización es afectado por factores mecánicos, tales como la construcción de la válvula y el tamaño y forma del orificio, así como por las características de la composición tales como viscosidad, presión de vapor, tipo y porcentaje del impulsor. Por ejemplo, cuando se emplea una proporción inferior a la mínima de impulsor, las composiciones adolecen de falta de suficiente fuerza impulsora y, por consiguiente, la inadecuada aerosolización del medicamento da por resultado una distribución del tamaño de partículas



**273809**

que no es absorbida eficazmente en los alveolos y bronquiolos. Cuando se emplea mas de la proporción máxima permisible de impulsor, la composición puede dejar de ser estable durante el almacenamiento, pudiendo precipitar de la misma el medicamento. Asimismo las composiciones pueden desarrollar presiones indeseablemente elevadas. Una de las características esenciales de las composiciones de este invento es que el medicamento permanecerá disuelto y disperso uniformemente en la totalidad de la composición. Con este objeto es necesario con frecuencia un co-disolvente para mantener el medicamento en el estado disuelto y uniformemente disperso, tanto al prepararse las composiciones como durante los periodos y condiciones normales de almacenamiento.

Aunque las proporciones de los componentes pueden variar algo, según el medicamento y el líquido impulsor empleados, en general se ha comprobado que es deseable que el impulsor líquido constituya por lo menos un 50% en peso del total de la composición, porcentaje que puede aumentar hasta alrededor del 90%. Con preferencia el impulsor debe constituir entre un 55 ó 60% y un 80% en peso del total de la composición. La cantidad y constitución del co-disolvente depende principalmente de las características de solubilidad del medicamento empleado. En la mayor parte de los casos se ha comprobado que se obtienen resultados satisfactorios cuando el co-disolvente constituye de un 5 ó 10% a un 40%, y con preferencia de un 20% a un 40% en peso del total de la composición. Si se emplea demasia-

117 L



9- 273809

do co-disolvente, tal como el etanol, el tipo de pulverización resulta afectado proporcionando un chorro o rociado húmedo mas bien que una nube de aerosol, La cantidad de medicamento debe constituir, en general, de un 0,1% a un 20% y, con preferencia, de un 0,1% a un 2% en peso de la composición. Preferiblemente, el impulsor constituye la diferencia entre las proporciones de medicamento, co-disolvente, estabilizador y el 100%.

10 Las nuevas composiciones de este invento pueden prepararse, y llenarse con ellas los recipientes, mediante el procedimiento siguiente:

Se mezcla una cantidad medida y apropiada de medicamento con una cantidad medida del co-disolvente, disolviéndose en éste. Se añade, si se desea, un estabilizador. A continuación se introduce una cantidad medida de la solución resultante en un recipiente abierto. Este último, juntamente con su contenido, se enfrían a continuación, a una temperatura inferior al punto de ebullición del impulsor que vaya a emplearse. Generalmente es satisfactoria una temperatura inferior a  $-31,7^{\circ}\text{C}$ . Se introduce entonces en el recipiente y se mezcla con la solución ya presente en el mismo una cantidad medida del impulsor licuado, que se ha enfriado asimismo hasta una temperatura inferior a su punto de ebullición. Las cantidades de los componentes introducidos en el recipiente se calculan para dar la concentración deseada de cada uno en la composición final. Sin permitir que la temperatura del recipiente y de su contenido se eleve por encima del punto de ebu

273809

117 E



Ilusión del impulsor, se cierra herméticamente el recipiente con un cierre provisto de un dispositivo adecuado de válvula de vaciado o descarga. Al calentarse el contenido del recipiente a la temperatura ambiente, dicho contenido se mezcla mediante la agitación del recipiente para asegurar la solución completa del medicamento. El recipiente cerrado se halla entonces en disposición de suministrar la composición y proporcionar el medicamento en forma de aerosol.

Con objeto de que se aprecie mas claramente la naturaleza de este invento, se describirán a continuación los ejemplos siguientes, que muestran composiciones de acuerdo con el citado invento. Debe comprenderse no obstante, que ésto se hace solamente a título de ejemplo sin pretender definir el alcance del invento ni limitar el campo de las reivindicaciones adjuntas. En los ejemplos que siguen se empleó el procedimiento descrito anteriormente, y tanto en dichos ejemplos como en toda la especificación, las cantidades de material van expresadas en términos de porcentajes en peso del total de la composición.

Ejemplo 1

	<u>Porcentaje</u>
Isoproterenol HCl	0,25
Agua	1,5
Etanol (absoluto)	33,25
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	65
	<hr/>
	100

Ejemplo 2

Isoproterenol	0,25
Agua	1,5
Etanol (absoluto)	33,25
Diclorotetrafluoroetano ("Freon 114")	40
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	25,0
	<hr/>
	100

11-

273809



Ejemplo 3

	<u>Porcentaje</u>
Isoproterenol HC1	0,20
Agua	2,
Etanol (absoluto)	37,80
Tricloromonofluorometano ("Freon 11")	30
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	30

100

5

Ejemplo 4

Epinefrina, U.S.P.	0,25
Solucion 3 normal de ácido clorhídrico	0,5
Acido ascórbico	0,15
Agua	1
Etanol (absoluto)	33,10
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	25
Diclorotetrafluoroetano ("Freon 114")	40

100

10

Ejemplo 5

Efedrina	15
Etanol 95%	26
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	59

100

Ejemplo 6

15

Narcotina	1
Agua	0,65
Etanol (absoluto)	12,35
Cloroformo	20,6
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	34,08
Diclorotetrafluoroetano ("Freon 114")	30,6

100

Ejemplo 7

20

Nicotina	1
Etanol 95%	34
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	25
Diclorotetrafluoroetano ("Freon 114")	40

100

Ejemplo 8

25

Isoproterenol HC1	0,25
Agua	1,5
Etanol (absoluto)	33,25
Diclorotetrafluoroetano ("Freon 114")	45,5
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	19,5

100

Ejemplo 9

30

Nitrito de octilo	0,1
Etanol 95%	20
Diclorotetrafluoroetano ("Freon 114")	49,2



273809

	<u>Porcentaje</u>
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	<u>30,7</u>
	100
<u>Ejemplo 10</u>	
Atropina	0,1
Etanol 95%	9,9
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	45
Diclorotetrafluoroetano ("Freon 114")	<u>45</u>
	100
<u>Ejemplo 11</u>	
Nitrito de octilo	0,1
Etanol 95%	9,9
Diclorotetrafluoroetano ("Freon 114")	55,4
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	<u>34,6</u>
	100
<u>Ejemplo 12</u>	
Nitrito de octilo	0,1
Eter dietílico	14,9
Diclorotetrafluoroetano ("Freon 114")	45
Diclorodifluorometano ("Freon 12")	<u>40</u>
	100

15 Pueden emplearse otros medicamentos distintos a los empleados en los ejemplos anteriores, tales como ergotamina, escopolamina, colchicina, cortisona, nitrito de amilo, etc.

20 Un procedimiento alternativo para preparar las composiciones del invento es el siguiente:

25 Se mezcla una cantidad apropiada de medicamento, en una cantidad medida de co-disolvente, y se disuelve en éste, haciendo un concentrado. Si se desea puede añadirse un estabilizador. La solución resultante se enfria hasta unos -31,7°C. el impulsor se licúa y enfria a -31,7°C, se añade al concentrado enfriado y se mezcla con éste. Manteniéndola a la misma temperatura, la mezcla se mide en un recipiente para ser llenado, después de lo cual se cierra herméticamente éste con un cierre provisto de un dispositivo apropiado de válvula de descarga o vaciado.

30 Otro proceso, conocido como "llenado a presión" re-

13- 273809



sulta especialmente apropiado cuando el cierre empleado tiene una construcción de válvula especial, por ejemplo la del tipo ilustrado en la Patente Norteamericana nº 2.721.010 de fecha 18 de Octubre de 1957. Tal construcción de válvula permite descargar una dosis medida de medicamento en forma de aerosol.

Es aconsejable encerrar la composición de acuerdo con este invento, en un recipiente estanco a la presión que tenga una válvula de salida apropiada fija a una abertura de la pared superior del recipiente. Con las composiciones de este invento la gama de presiones es tal, que pueden utilizarse frascos de cristal en lugar de envases metálicos. Las composiciones y los frascos se caracterizan por un aspecto transparente y llamativo, con la ventaja de que resulta fácil observar cuando se halla casi vacío el recipiente. Para mayor seguridad, es recomendable revestir los frascos de cristal, con una película de plástico, con preferencia transparente. Puede unirse a la abertura en que se halla el dispositivo de válvula un tubo sumergido de material adecuado, que se prolongue hasta la base del recipiente, o puede emplearse un sistema inverso sin necesidad de tubo sumergido. Al abrir la válvula, la composición se expulsa a través de la abertura en forma de una corriente muy fina para constituir un aerosol del medicamento. Para conseguir la aerosolización apropiada del medicamento, la abertura se construye, ventajosamente, de manera que proporcione un reducido orificio para expulsar un chorro fino de composición. El recipiente descrito es un ejemplo típico de los cono-

273809



cidos como "Bomba para aerosoles". Una forma típica de dispositivo que resulta eminentemente satisfactorio para descargar cantidades exactamente medidas de medicamento en forma de aerosol apropiado, y que  
 5 asegura una administración eficaz, es la ilustrada en nuestra solicitud pendiente con el título de "Aparato para suministro de aerosoles" presentada en la misma fecha que esta solicitud, con el nº 572.965.

Los términos y expresiones que se han empleado,  
 10 se han usado como términos de descripción y no de limitación, y no se pretende, con el empleo de dichos términos y expresiones, excluir cualesquiera equivalentes de las características representadas y descritas, o de partes de las mismas, reconociéndose que dentro del alcance del invento reivindicado son posibles  
 15 gran número de modificaciones.

#### N O T A

Se reivindicán no como nuevos sino como no conocidos ni practicados en España, para que sean objeto  
 20 de una Patente de Introducción, en España, por diez años los puntos siguientes:

1.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, comprendiendo como  
 25 medicamento una sal ácida de adición, soluble en agua, de una amina bronquiodilatadora, elegida de la clase que comprende isoproterenol y epinefrina, constituyen dicho medicamento entre el 0,1% y el 2% de la composición; como co-disolvente para dicho medicamento, una  
 30 mezcla acuosa de etanol en una cantidad que comprende

273809



273809

entre , aproximadamente, del 20 al 40% de la composición; el agua en dicho co-disolvente constituye entre, aproximadamente, un 1,5% y un 2% del total de la composición; y como componente impulsor licuado y atóxico, un alcano inferior halogenado que contenga por lo menos 1 átomo de fluor y no mas de 2 átomos de carbono, y que tenga una presión de vapor absoluta de entre 1,4 y 4,5 kg/cm<sup>2</sup> a 21,1°C., constituyen dicho componente propulsor licuado, prácticamente el resto de la composición.

2.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido en la reivindicación 1, en la que el componente de impulsión atóxico y licuado comprende una mezcla de dichos alcanos inferiores alogenados.

3.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido en la reivindicación 1, en la que el componente de impulsión, atóxico y licuado, tiene una presión de vapor absoluta de entre, aproximadamente, 1,4 y 2,8 kg/cm<sup>2</sup>, a 21,1°C.

4.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido en la reivindicación 1, en la que el componente de impulsión atóxico y licuado se selecciona del grupo que comprende el diclorodifluorometano y una mezcla de diclorodifluorometano y diclorotetrafluoroeta-

273809



273809

no.

5 5.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido en la reivindicación 1, en la que el medicamento comprende una sal ácida de adición, soluble en agua, de isoproterenol.

10 6.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido en la reivindicación 1, en la que el medicamento comprende una sal ácida de adición, soluble en agua, de epinefrina.

15 7.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido en la reivindicación 1, en la que el medicamento comprende un cloruro de isoproterenol.

20 8.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido en la reivindicación 1, en la que el medicamento comprende cloruro de epinefrina.

25 9.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido en la reivindicación 1, que contiene, aproximadamente, 0,2% de cloruro de isoproterenol, 2% de agua, 37,8% de etanol, 30% de tricloromonofluorometano licuado y 30% de diclorodifluorometano licuado.

30

273809

273809



- 5           10.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido en la reivindicación 1, que contiene, aproximadamente, 0,25% de epinefrina, 0,5% de una solución 3% normal de ácido clorhídrico, 0,15% de ácido ascórbico, 1% de agua adicional, 33,1% de etanol, 25% de diclorodifluorometano licuado y 40% de diclorotetrafluoroetano licuado.
- 10           11.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido en la reivindicación 1, que contiene, aproximadamente, 0,25% de cloruro de isoproterenol, 1,5% de agua, 15   33,25% de etanol, y el resto de un impulsor atóxico licuado como se ha definido en la reivindicación 1.
- 12.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido 20   en la reivindicación 11, que contiene, aproximadamente, 0,25% de cloruro de isoproterenol, 1,5 de agua, 33,25% de etanol, y el resto, de diclorodifluorometano licuado.
- 13.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, como se ha definido 25   en la reivindicación 11, que contiene 0,25% de cloruro de isoproterenol, 1,5% de agua, 33,25% de etanol, 40% de diclorotetrafluoroetano licuado y 25% de diclorodifluorometano licuado. 30

273809



14.- Un procedimiento para producir una dosis medida de medicamento en forma de aerosol, adecuado para la terapéutica por inhalación, que comprende: el formar una composición líquida de un medicamento en forma de una sal ácida de adición; soluble en agua, de una amina bronquodilatadora seleccionada de la clase constituida por isoproterenol y epinefrina, constituyen dicho medicamento, aproximadamente, entre el 0,1% y el 2% de la composición; dicho medicamento está disuelto en una mezcla de un co-disolvente y un componente impulsor, licuado y atóxico, constituyendo dicho co-disolvente una mezcla de etanol acuoso en una cantidad que constituya, aproximadamente, entre el 20% y el 40% del total de la composición; el agua en dicho co-disolvente constituye, aproximadamente, entre el 1,5% y el 2% del total de la composición; el citado componente de impulsión atóxico y licuado comprende un alcano inferior halogenado que contenga, por lo menos, 1 átomo de fluor y no mas de 2 átomos de carbono, y que tenga una presión absoluta de vapor de entre, aproximadamente, 1,4 y 4,5 kg/cm<sup>2</sup> a 21,12C., constituyendo el citado componente licuado de impulsión, prácticamente el resto de la composición; y el suministrar la composición líquida desde un recipiente estanco a presión, a través de una válvula de control, para el suministro auto-impulsado en forma de un aerosol, resultante de la vaporización rápida del impulsor.

15.- UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UNA DOSIS MEDIDA DE MEDICAMENTO EN FORMA DE AEROSOL, ADECUADO PA-

- 19 - 273809



273809

17 ENE. 1962

RA LA TERAPEUTICA POR INHALACION.

Todo conforme se describe en la memoria que antecede y se reivindica en su Nota.

Esta memoria consta de diez y nueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 de Enero de 1.962

RIKER LABORATORIES, INC.

P. A.

MANUEL MONTAÑA MONTAÑA