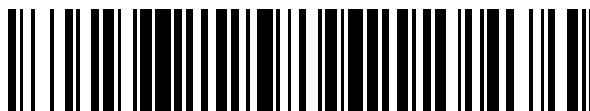


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 506**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61K 31/573** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2013 PCT/US2013/052049**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14022195**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2013 E 13745311 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2879666**

54 Título: **Composiciones congeladas fluidas que comprenden un agente terapéutico**

30 Prioridad:

**01.08.2012 US 201261678259 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.10.2020**

73 Titular/es:

**TAVAKOLI, ZAHRA (50.0%)**  
**350 New Street**  
**Lexington, KY 40507, US y**  
**OSTERTAG, ERIC (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TAVAKOLI, ZAHRA y**  
**OSTERTAG, ERIC**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 786 506 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

Composiciones congeladas fluidas que comprenden un agente terapéutico

### 5 Antecedentes de la invención

La administración de agentes terapéuticos a pacientes pediátricos se produce habitualmente. Desafortunadamente, el cumplimiento del tratamiento puede ser difícil debido, con frecuencia, al sabor u olor desagradable del producto terapéutico que debe administrarse por vía oral. Aunque pueden añadirse aditivos tales como aromatizantes y azúcar para ayudar a mejorar el sabor y la aceptación de los productos terapéuticos administrados por vía oral, esto con frecuencia no es suficiente para mejorar la palatabilidad de manera que un niño (o incluso un consumidor mayor) coopere con la administración. La incapacidad o falta de voluntad de un paciente para tomar medicamentos de la manera prescrita puede comprometer la salud y el bienestar del niño o, con respecto a enfermedades particularmente contagiosas, puede suponer un riesgo para la salud de quienes lo rodean. Por tanto, existe la necesidad de métodos mejorados para administrar agentes terapéuticos orales a niños y otros pacientes para quienes dicha administración es necesaria.

El documento CA 2 128 244 C divulga un proceso para la producción de microgránulos que contienen un compuesto activo (tal como prednisona o difenhidramina), donde el proceso comprende (a) disolver un agente formador de estructura en un disolvente, (b) dispersar el compuesto activo y (c) añadir la mezcla gota a gota a nitrógeno líquido para producir los microgránulos.

### Breve resumen de la invención

La invención está de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. En particular, se refiere a una composición fluida congelada que comprende un agente terapéutico y al menos un agente aromatizante para su uso en terapia, donde dicha composición comprende perlas que comprenden un ingrediente seleccionado entre yogur, leche, leche de coco, leche de soja, leche de almendras, leche de avellana, leche de avena, leche de cáñamo y leche de arroz, y donde la composición se obtiene mediante un método que comprende las etapas de:

- a) preparar una composición que comprende dicho agente terapéutico para congelar;
- b) hacer gotear dicha composición en una cámara de congelación;
- c) congelar dicha composición goteante en perlas;
- d) recoger dichas perlas de dicha cámara de congelación; y
- e) almacenar dichas perlas a una temperatura suficiente para mantener dichas perlas fluidas durante un período de tiempo prolongado; donde dichas perlas se administran después de haber sido almacenadas a una temperatura al menos tan baja como de  $-28,9\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $-20\text{ }^{\circ}\text{F}$ ) y después de haber sido llevadas a una temperatura de  $-28,9\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $-20\text{ }^{\circ}\text{F}$ ) a  $-23,3\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $-10\text{ }^{\circ}\text{F}$ ) antes de la administración de manera que dichas perlas sean fluidas cuando se sirvan; y donde dichas perlas se administran en una cantidad de manera que se administra una cantidad eficaz de dicho agente terapéutico.

### Breve descripción del dibujo

La FIG. 1 es una vista en sección transversal parcialmente esquemática de un aparato de ejemplo para preparar una composición congelada fluida como se divulga en el presente documento, como se enseña en el documento US 5.126.156, de Jones, presentada el 18 de septiembre de 1991.

### Descripción detallada de la invención

#### 50 Definiciones

Por conveniencia, se recopilan en el presente documento determinados términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben leerse a la luz del resto de la divulgación y comprenderse como lo hace un experto en la materia. A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que habitualmente entiende un experto habitual en la materia.

Los artículos "un" y "una" se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

Como se usa en el presente documento, el término "perlas" tiene por objeto abarcar gotitas que tienen un aspecto sustancialmente liso, esférico (redondo o en forma de bola), así como partículas de forma irregular (tales como las denominadas partículas con forma de "palomitas de maíz").

La expresión "terapia de combinación" se refiere a dos o más agentes activos diferentes que se administran

aproximadamente al mismo tiempo (por ejemplo, cuando los agentes activos están en una única preparación farmacéutica) o en diferentes momentos (por ejemplo, un agente se administra al sujeto antes que el otro). La diferencia horaria puede variar de horas a días, pero aún constituye una técnica de terapia de combinación.

- 5 La expresión "libre" o "sustancialmente libre" significa que la composición o el método seleccionados contienen o se refieren a menos de una cantidad funcional del ingrediente o característica, normalmente menos del 0,1 % en peso, y que también incluyen un cero por ciento en peso, de dicho ingrediente o característica. Las composiciones nutricionales y métodos del presente documento también pueden estar "libres" o "sustancialmente libres de" cualquier ingrediente u otra característica opcionales que se describen en el presente documento, a condición de  
10 que la composición restante todavía contenga los ingredientes o características requeridos como se describe en el presente documento.

El término "fluida" con respecto a las composiciones que se divulgan significa que la composición se caracteriza por la libertad de movimiento y puede verse de forma sustancialmente libre, por ejemplo, puede fluir como perlas individuales, con poca o ninguna aglomeración o adherencia entre sí, durante dicho vertido. Como se aplica a la  
15 presente divulgación, el término se refiere a las características de las composiciones del presente documento, en las que las composiciones fluidas comprenden una pluralidad de perlas que son sustancialmente capaces de separarse y moverse unas respecto de las otras.

20 La frase "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de una sustancia que produce algún efecto local o sistémico deseado en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad eficaz de dicha sustancia variará dependiendo del sujeto y la patología que se trata, del peso y la edad del sujeto, de la gravedad de la patología, de la forma de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por un experto habitual en la materia.

25 La expresión tratamiento "profiláctico" o "terapéutico" se reconoce en la técnica y se refiere a la administración al hospedador de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal hospedador), entonces el tratamiento es profiláctico, es decir, protege al hospedador contra el desarrollo de la afección no deseada, mientras  
30 que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, tiene por objeto disminuir, mejorar o mantener la afección no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

35 La expresión "agente terapéutico" se refiere a una sustancia, tal como un compuesto químico o complejo que tiene un efecto fisiológico beneficioso medible en el cuerpo, tal como un efecto terapéutico en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, cuando se administra en una cantidad eficaz. Cuando esta expresión o un agente activo particular se identifica específicamente por nombre o categoría, se entiende que dicha cita tiene por objeto incluir el agente activo en sí, así como derivados farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente activos del mismo, o compuestos relacionados significativamente con el mismo, incluyendo sin limitación, sales, sales farmacéuticamente  
40 aceptables, N-óxidos, profármacos, metabolitos activos, isómeros, fragmentos, análogos, solvatos, hidratos, radioisótopos, etc.

El término "tratamiento" se reconoce en la técnica y se refiere a curar así como a mejorar al menos un síntoma de cualquier afección o enfermedad.

## 45 COMPOSICIONES

La composición de la invención es la composición de la reivindicación 1. También se divulgan composiciones congeladas fluidas que pueden comprender uno o más agentes terapéuticos y al menos un agente aromatizante,  
50 donde la composición está congelada y es fluida. En un aspecto, la composición puede comprender perlas, donde las perlas pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 1,27 mm (0,05 pulgadas) a aproximadamente 12,7 mm (0,5 pulgadas) o menos, incluyendo 10,16 mm (0,4 pulgadas), 7,62 mm (0,3 pulgadas), 6,35 mm (0,25 pulgadas), 5,08 mm (0,2 pulgadas), 3,81 mm (0,15 pulgadas) y aproximadamente 2,54 mm (0,1 pulgadas) e intervalos que incluyen y están limitados por estas dimensiones. En un aspecto, el diámetro promedio de las perlas es de aproximadamente 3,175 mm (0,125 pulgadas) a aproximadamente 7,9375 mm (0,3125 pulgadas) o de entre  
55 aproximadamente 10 mm y aproximadamente 2 mm. Se describen a continuación agentes terapéuticos de ejemplo y pueden estar presentes en la composición solos o en combinación.

La composición congelada que se divulga puede tener una temperatura de aproximadamente -23,3 °C (-10 °F) a  
60 aproximadamente -15 °C (+5 °F) o aproximadamente -17,8 °C (0 °F). En otros aspectos, la composición puede almacenarse, durante al menos aproximadamente cuatro días o al menos aproximadamente 14 días, o más de 14 días, a una temperatura de aproximadamente -23,3 °C (-10 °F) a aproximadamente -15 °C (+5 °F), donde la composición es fluida durante dichos aproximadamente cuatro días a aproximadamente 14 días.

65 En un aspecto, la composición puede ser a base de lácteos. Las composiciones también pueden comprender un ingrediente seleccionado entre leche, leche de coco, leche de soja, leche de almendras, leche de avellana, leche de

avena, leche de cáñamo, leche de arroz o una combinación de las mismas. En un aspecto, la composición puede estar sustancialmente libre de lácteos, sustancialmente libre de frutos secos, sustancialmente libre de gluten o una combinación de los mismos. En un aspecto, la composición puede estar sustancialmente libre de alérgenos como se reconocen habitualmente en la técnica, tales como soja, trigo, pescado, huevo, leche o similares. La composición de la invención comprende perlas que comprenden un ingrediente seleccionado entre yogur, leche, leche de coco, leche de soja, leche de almendras, leche de avellana, leche de avena, leche de cáñamo y leche de arroz.

En un aspecto, la composición puede comprender un agente aromatizante seleccionado entre azúcar, un sustituto de azúcar o una combinación de los mismos. En otros aspectos, la composición puede comprender un agente aromatizante tal como un aroma a fruta artificial o similar. La composición de la invención comprende al menos un agente aromatizante.

En un aspecto, la composición puede tener un contenido total de sólidos de al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 26 %, al menos aproximadamente el 26,5 %, al menos aproximadamente el 27 %, al menos aproximadamente el 27,5 %, al menos aproximadamente el 28 %, al menos aproximadamente el 28,5 %, al menos aproximadamente el 29 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 31 %, al menos aproximadamente el 32 %, al menos aproximadamente el 33 %, al menos aproximadamente el 34 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 36 % o al menos aproximadamente el 37 %, donde los porcentajes indicados son en peso del peso de la formulación total incluyendo el agua.

En algunos aspectos, las composiciones pueden comprender grasa de leche. El contenido de grasa de leche puede ser de aproximadamente el 6 a aproximadamente el 14 %, incluyendo aproximadamente el 8-12 % y el 7 %, el 9 %, el 10 %, el 11 % y el 13 % e intervalos que abarcan y están limitados por estos valores; el contenido de sólidos de leche no grasos es preferentemente de aproximadamente el 4-24 %, incluyendo aproximadamente el 13-16 %, incluyendo aproximadamente el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 %, el 10 %, el 11 %, el 12 %, el 14 % y el 15 % e intervalos que abarcan y están limitados por estos valores; el contenido de azúcar es preferentemente de aproximadamente el 2-5 %, incluyendo aproximadamente el 2,5 %, el 3 %, el 3,5 %, el 4 % y el 4,5 % e intervalos que abarcan y están limitados por estos valores; el contenido total de uno o más edulcorantes sin azúcar o artificiales es preferentemente de aproximadamente el 0,01-0,1 %, incluyendo aproximadamente el 0,1-0,5 % y el 0,05 %, el 0,2 %, el 0,3 %, el 0,4 %, el 0,6 %, el 0,7 %, el 0,8 % y el 0,9 % e intervalos que abarcan y están limitados por estos valores; el contenido de estabilizador/emulsionante es preferentemente de aproximadamente el 0,1-4 %, incluyendo aproximadamente el 0,1 %, el 2 % y el 3 % e intervalos que abarcan y están limitados por estos valores; y el contenido de sólidos de suero es preferentemente del 4-8 %, incluyendo aproximadamente el 5 %, el 6 % y el 7 % e intervalos que abarcan y están limitados por estos valores. En una realización preferida de acuerdo con la Formulación II, la grasa de leche es aproximadamente el 8,4 %; los sólidos de leche no grasos son aproximadamente el 13 %; la sacarosa es aproximadamente el 3 %; el estabilizador/emulsionante combinado es aproximadamente el 0,3 %, la sucralosa es aproximadamente el 0,02 %; y los sólidos de suero son aproximadamente el 5,2 %; siendo el resto agua. Todos los porcentajes en este párrafo son en peso.

En un aspecto, las composiciones pueden comprender sólidos de leche no grasos. Los sólidos de suero de leche, incluyendo los productos de suero de leche modificados, también pueden sustituirse por sólidos de leche no grasos. También puede usarse yema de huevo como otra fuente de sólidos. En consecuencia, en un aspecto, de aproximadamente el 1 % al 25 %, incluyendo del 5 % al 20 % y del 10 % al 15 % de los sólidos de leche no grasos en una formulación comprenden sólidos de suero de leche y/o sólidos de yema de huevo.

Las composiciones pueden comprender adicionalmente un emulsionante. Los emulsionantes también pueden incluirse dentro de las diversas formulaciones, especialmente las que contienen grasa de leche. Los emulsionantes de ejemplo pueden incluir monoglicéridos, diglicéridos y polisorbatos. Pueden incluirse estabilizadores dentro de las diversas formulaciones. Los estabilizadores ayudan a controlar la viscosidad de las formulaciones, generalmente con más estabilizador se proporciona una mayor viscosidad, especialmente en aquellas realizaciones que tienen cantidades más bajas de grasas y sólidos. La viscosidad afecta a la velocidad de goteo de la formulación mientras se forma. Los estabilizadores pueden incluir guar, carragenanos, LBG y/o CMC y goma de celulosa.

En los aspectos en los que se usan tanto estabilizadores como emulsionantes, las formulaciones pueden incluir un estabilizador/emulsionante combinado y las cantidades citadas son el total combinado del estabilizador y el emulsionante presentes. No es necesario añadir el estabilizador/emulsionante combinado realmente como un único ingrediente cuando se prepara la formulación; los pesos de estos dos materiales se incluyen juntos porque en muchas realizaciones, se usan formulaciones comerciales de estabilizador/emulsionante combinado, que incluyen uno o más estabilizadores y uno o más emulsionantes. En consecuencia, el estabilizador/emulsionante puede ser una formulación comercial o patentada o puede ser una combinación o serie de uno o más estabilizadores y/o uno o más emulsionantes añadidos a la formulación.

También pueden añadirse uno o más agentes de formación de volumen a las formulaciones de acuerdo con determinadas realizaciones. Los agentes de formación de volumen incluyen compuestos poliméricos de alto peso molecular (tales como polisacáridos), que añaden viscosidad y volumen a los alimentos. Los agentes de formación de volumen preferidos incluyen, pero sin limitación, polidextrosa, dextranos, sólidos de jarabe de maíz y

maltodextrinas. En determinadas realizaciones preferidas, se usan maltodextrinas, incluyendo, pero sin limitación, las que tienen un ED de 5, 10, 15 y 20, donde ED se refiere a "equivalente de dextrosa". En una realización preferida, la cantidad total de agentes de formación de volumen es del 1 % al 20 % en peso, incluyendo del 1 %-15 % en peso, del 5 %-15 % en peso, incluyendo el 6 %, el 8 %, el 10 % y el 12 % en peso. Debido a que tanto los

5 agentes de formación de volumen como los estabilizadores contribuyen a la viscosidad de una formulación, las formulaciones que contienen un agente de formación de volumen pueden incluir o no un estabilizador o estabilizador/emulsionante.

La composición de la invención incluye uno o más aromatizantes. Estos incluyen, pero sin limitación, chocolate, fresa, vainilla y banana split. La cantidad de aromatizante añadida puede ser algo pequeña, de manera que las diferencias en la composición son relativamente pequeñas, de manera que el aromatizante no afecta sustancialmente a las características de almacenamiento de las perlas formadas a partir de las diversas formulaciones.

10

Las composiciones pueden incluir al menos algo de azúcar (sacarosa). La sacarosa puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 17 % en peso, incluyendo el 2-8 %, el 10-17 %, el 5-15 %, aproximadamente el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 %, el 10 %, el 11 %, el 12 % y el 13 % e intervalos que abarcan y están limitados por estos valores. Las formulaciones generalmente también incluyen algo de lactosa, ya que es una parte natural de la leche, la crema y los sólidos de leche no grasos. En una realización preferida, la lactosa en la formulación está al 2-15 % en peso, incluyendo el 2-8 %, el 5-10 %, el 5-15 %, aproximadamente el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 %, el 10 %, el 11 %, el 12 % y el 13 % e intervalos que abarcan y están limitados por estos valores. Las formulaciones pueden incluir otros edulcorantes sin azúcar en la formulación, tales como fructosa, alcoholes de azúcar también conocidos como polioles, tales como eritritol, xilitol y maltitol, edulcorantes artificiales incluyendo, pero sin limitación, sucralosa, aspartamo y sacarina, y combinaciones de uno o más edulcorantes. Debido a que los edulcorantes artificiales son mucho más dulces que el

15 20 25 30

azúcar para un peso dado, por ejemplo, la sucralosa es aproximadamente 600 veces más dulce que el azúcar, la cantidad de sucralosa puede ser muy pequeña (por ejemplo, del 0,01-0,4 % en peso, si está presente, incluyendo aproximadamente el 0,015, el 0,02, el 0,03, el 0,04, el 0,05, el 0,1, el 0,15, el 0,2, el 0,3 e intervalos que abarcan y están limitados por estos valores) y aún tener una dulzura eficaz. En consecuencia, la sustitución de azúcar por edulcorantes artificiales puede reducir la cantidad de sólidos y sacarosa en la formulación.

Agentes terapéuticos no limitantes de ejemplo:

"Enzimas convertidoras de angiotensina I (ECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA)";

35 "Antagonistas de los receptores de angiotensina II" (ARA). Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA) son bien conocidos e incluyen compuestos peptídicos y compuestos no peptídicos. La mayoría de los antagonistas de los receptores de angiotensina II son congéneres ligeramente modificados en los que la actividad agonista se atenúa mediante el reemplazo de fenilalanina en la posición 8 con algún otro aminoácido; la estabilidad puede potenciarse con otros reemplazos que retrasan la degeneración *in vivo*. Los ejemplos de

40 antagonistas de los receptores de angiotensina II incluyen: compuestos peptídicos (por ejemplo, saralasin y análogos relacionados); imidazol-2-ona N-sustituida (Patente de los EE.UU. N.º 5.087.634); derivados de acetato de imidazol incluyendo ácido 2-N-butil-4-cloro-1-(2-clorobencil)imidazol-5-acético (véase Long et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 247 (1), 1-7 (1988)); ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico y derivados análogos (Patente de los EE.UU. N.º 4.816.463); análogos de N2-tetrazol beta-glucuronido (Patente de los EE.UU. N.º 5.085.992); pirroles, pirazoles y triazoles sustituidos (Patente de los EE.UU. N.º 5.081.127); fenol y derivados heterocíclicos tales como 1,3-imidazoles (Patente de los EE.UU. N.º 5.073.566); heterociclos de anillo de 7 miembros condensados con imidazo (Patente de los EE.UU. N.º 5.064.825); péptidos (por ejemplo, Patente de los EE.UU. N.º 4.772.684); anticuerpos contra angiotensina II (por ejemplo, Patente de los EE.UU. N.º 4.302.386); y compuestos de aralquil imidazol tales como imidazoles sustituidos con bifenil-metil (por ejemplo, documento EP 253.310, 20 de enero de 1988); ES8891 (N-morfolinoacetil(-1-naftil)-L-alanil-(4, tiazolil)-L-alanil (35, 45)-4-amino-3-hidroxi-5-ciclohexapentanoil-N-hexilamida, Sankyo Company, Ltd., Tokio, Japón); SKF108566 (ácido E-alfa-2-[2-butil-1-(carboxifenil)metil] 1H-imidazol-5-il[metilano]-2-tiofenopropanoico, Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, Pa.); Losartán (DUP753/MK954, DuPont Merck Pharmaceutical Company); Remikirén (RO42-5892, F. Hoffman LaRoche A G); agonistas alfa-2 (Marion Merrill Dow) y determinados heterociclos no peptídicos (G. D. Searle and Company). Otros ejemplos no limitantes de ARA incluyen candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán y valsartán.

45 50 55

Inhibidores de la "enzima convertidora de angiotensina" (ECA). Los inhibidores de la ECA se han usado médicamente para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio y la enfermedad renal. Las clases de compuestos que se sabe que son útiles como inhibidores de la ECA incluyen acilmercapto y mercaptoalcanoil prolinas tales como captopril (Patente de los EE.UU. N.º 4.105.776) y zofenopril (Patente de los EE.UU. N.º 4.316.906), carboxialquil dipéptidos tales como enalapril (Patente de los EE.UU. N.º 4.374.829), lisinopril (Patente de los EE.UU. N.º 4.374.829), quinapril (Patente de los EE.UU. N.º 4.344.949), ramipril (Patente de los EE.UU. N.º 4.587.258) y perindopril (Patente de los EE.UU. N.º 4.508.729), miméticos de carboxialquil dipéptidos tales como cilazapril (Patente de los EE.UU. N.º 4.512.924) y benazapril (Patente de los EE.UU. 4.410.520), fosfinilalcanoil prolinas tales como fosinopril (Patente de los EE.UU. N.º 4.337.201) y

60 65

trandolopril. Otros ejemplos no limitantes de inhibidores de la ECA pueden incluir alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, ramiprilat, espirapril, temocapril, trandolapril.

5 Bloqueantes adrenérgicos. Los ejemplos no limitantes de bloqueantes adrenérgicos, bloqueantes adrenérgicos tanto alfa como beta, que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos que pueden incluir atenolol, acebutolol, alprenolol, befunolol, betaxolol, bunitrolol, carteolol, celiprolol, hedroxalol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metindolol, metoprolol, metrizoranolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, practolol, sotalol, nadolol, tiprenolol, tomalolol, timolol, bupranolol, penbutolol, trimepranol, yohimbina, HCl de 2-(3-(1,1-dimetiletil)-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-piridenocarbonitrilo, 1-butilamino-3-(2,5-diclorofenoxi)-2-propanol, 1-isopropilamino-3-(4-(2-ciclopropilmetoxietil)fenoxi)-2-propanol, 3-isopropilamino-1-(7-metilindan-4-iloxi)-2-butanol, 2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propiltio)-4-(5-carbamoiol-2-tienil)tiazol, 7-(2-hidroxi-3-t-butilaminopropoxi)ftalida. Los compuestos identificados anteriormente pueden usarse como mezclas isoméricas, o en sus respectivas formas de levógiras o dextrógiras.

15 Agonistas Adrenérgicos. Los ejemplos no limitantes de agonistas adrenérgicos, agonistas adrenérgicos tanto alfa como beta, que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen adrafinilo, adrenalona, albuterol, amidefrina, apraclonidina, bitolterol, budralazina, carbuterol, clenbuterol, clonidina, clorprenalina, clonidina, ciclopentamina, denopamina, detomidina, dimetofrina, dioxetedrina, dipivefrina, dopexamina, efedrina, epinefrina, etafedrina, etilnorepinefrina, fenoterol, fenoxazolina, formoterol, guanabenz, guanfacina, hexoprenalina, hidroxianfetamina, ibopamina, indanazolina, isotarina, isometepteno, isoproterenol, mabuterol, mefentermina, metaproterenol, metaraminol, metazolina, metoxamina, metilhexanoamina, metoxifenamina, midodrina, modafinilo, moxonidina, nafazolina, norepinefrina, norfenefrina, octodrina, octopamina, oxifedrina, oximetazolina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de fenilpropanolamina, fenilpropilmetilamina, foledrina, pirbuterol, prenalterol, procaterol, propilhexedrina, protoquilol, pseudoefedrina, reproterol, rilmenidina, rimiterol, ritodrina, salmeterol, solterol, sinefrina, talipexol, terbutalina, tetrahidrozolol, tiamenidina, tramazolol, tretoquinol, tuaminoheptano, tulobuterol, timazolol, tiramina, xamoterol, xilometazolol y mezclas de los mismos.

25 Los agentes para el feocromocitoma incluyen quimioterápicos.

30 Los agentes antianginosos incluyen besilato de amlodipino, maleato de amlodipino, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de bevantolol, clorhidrato de butoprozina, carvedilol, maleato de cinepazet, succinato de metoprolol, molsidomina, maleato de monatepilo, nitratos (incluyendo trinitrato de glicerilo (GTN, nitroglicerina, Nitro-Bid), isosorbida-5-mononitrato (5-ISMN, Ismo), nitrato de amilo y nicorandilo (Icorel)), primidolol, clorhidrato de ranolazina, tosifeno, clorhidrato de verapamilo).

35 Antiarrítmicos. Los ejemplos no limitantes de antiarrítmicos que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen acebutolol, acecainida, adenosina, ajmalina, alprenolol, amiodarona, amoproxano, aprindina, aprotinolol, atenolol, azimilida, bevantolol, bidisomida, tosilato de bretilio, bucumolol, butetolol, bunaftina, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butobendina, ácido capobénico, carazolol, carteolol, cifenlina, cloranolol, disopiramida, dofetilida, encainida, esmolol, flecainida, hidroquinidina, ibutilida, indecainida, indenolol, bromuro de ipratropio, lidocaína, lorajmina, lorcainida, meobentina, mexiletina, moricizina, nadoxolol, nifenaolol, oxprenolol, penbutolol, pentisomida, pilsicainida, pindolol, pirmenol, practolol, prajmalina, clorhidrato de procainamida, pronetalol, propafenona, propranolol, pirinolina, quinidina, sematilida, sotalol, talinolol, tilisolol, timolol, tocainida, verapamilo, viquidil, xibenolol y mezclas de los mismos.

Agentes antiplaquetarios. Los ejemplos no limitantes de agentes antiplaquetarios que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen clopidogrel, dipiridamol, abcixamab y ticlodipino.

50 Anticoagulantes. Los agentes anticoagulantes son agentes que inhiben la vía de coagulación repercutiendo negativamente en la producción, deposición, escisión y/o activación de factores esenciales en la formación de un coágulo sanguíneo. Los ejemplos no limitantes de anticoagulantes (es decir, terapia relacionada con la coagulación) que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen Aggrenox, Agrylin, Amicar, Anturane, Arixtra, Coumadin, Fragmin, heparina sódica, Lovenox, Mephyton, Miradon, Persantine, Plavix, Pletal, Ticlid, Trental, warfarina. Otros agentes "anticoagulantes" y/o "fibrinolíticos" incluyen plasminógeno (a plasmina a través de interacciones de precalicreína, cininógenos, factores XII, XIIIa, proactivador de plasminógeno y activador de plasminógeno tisular [TPA]) estreptocinasa; Urocinasa: Complejo activador de plasminógeno-estreptocinasa anisoiado; Pro-urocinasa; (Pro-UK); rTPA (alteplasa o activasa; r indica recombinante); rPro-UK; Abbokinase; Eminase; Estreptasa; Clorhidrato de anagrelida; Bivalirudina; Dalteparina sódica; Danaparoides sódico; Clorhidrato de dazoxibeno; Sulfato de efegatrán; Enoxaparina sódica; Ifetrobán; Ifetrobán sódica; Tinzaparina sódica; retaplasa; Trifenagrel; Warfarina; Dextranos.

65 Otros agentes anticoagulantes más pueden incluir Ancrod; Solución de citrato dextrosa anticoagulante; Solución de citrato fosfato dextrosa adenina anticoagulante; Solución de citrato fosfato dextrosa anticoagulante; Solución de heparina anticoagulante; Solución de citrato sódico anticoagulante; Ardeparina sódica; Bivalirudina; Bromindiona; Dalteparina sódica; Desirudina; Dicumarol; Heparina cálcica; Heparina sódica; Liapolato sódico; Mesilato de

nafamostat; Fenprocumón; Tinzaparina sódica.

Los inhibidores de la función plaquetaria son agentes que alteran la capacidad de las plaquetas maduras para realizar sus funciones fisiológicas normales (es decir, su función normal). Las plaquetas normalmente están implicadas en varios procesos fisiológicos, tales como la adhesión, por ejemplo, a entidades celulares y no celulares, la agregación, por ejemplo, con el fin de formar un coágulo sanguíneo, y la liberación de factores tales como factores de crecimiento (por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)) y componentes granulares plaquetarios. Una subcategoría de los inhibidores de la función plaquetaria son los inhibidores de la agregación plaquetaria, que son compuestos que reducen o impiden la capacidad de las plaquetas de asociarse físicamente a ellas mismas o a otros componentes celulares y no celulares, lo que impide la capacidad de una plaqueta para formar un trombo.

Los ejemplos de inhibidores útiles de la función plaquetaria incluyen acadesina, anagrelida (si se administra a dosis superiores a 10 mg/día), anipamilo, argatrobán, aspirina, clopidogrel, inhibidores de la ciclooxigenasa tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos y el compuesto sintético FR-122047, danaparoides sódico, clorhidrato de dazoxibeno, análogos de diadenosina 5',5''-P<sub>1</sub>,P<sub>4</sub>-tetrafosfato (Ap<sub>4</sub>A), difibrotida, diclorhidrato de dilazep, dinitrato de 1,2 y 1,3-glicerilo, dipiridamol, dopamina y 3-metoxitiramina, sulfato de efegatrán, enoxaparina sódica, glucagón, antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa tales como Ro-43-8857 y L-700.462, ifetrobán, ifetrobán sódico, iloprost, éster metílico de isocarbaciclina, isosorbida-5-mononitrato, itazigrel, ketanserina y BM-13.177, lamifibán, lifarizina, molsidomina, nifedipino, oxagrelato, PGE, antagonistas del factor activador de plaquetas tales como lexipafant, prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), pirazinas, carbamato de piridinol, ReoPro (es decir, abciximab), sulfonpirazona, compuestos sintéticos BN-50727, BN-52021, CV-4151, E-5510, FK-409, GU-7, KB-2796, KBT-3022, KC-404, KF-4939, OP-41483, TRK-100, TA-3090, TFC-612 y ZK-36374, 2,4,5,7-tetraoctano, 2,2-dióxido de 2,4,5,7-tetraoctano, 2,4,5-tritiahexano, teofilina, pentoxifilina, inhibidores del tromboxano y de la tromboxano sintetasa tales como picotamida y sulotrobán, ticlopidina, tirofibán, trapidil y ticlopidina, trifenagrel, trilinoleína, 5,6-bis(4-metoxifenil)-1,2,4-triazinas 3-sustituidas y anticuerpos contra la glucoproteína IIb/IIIa, así como los divulgados en la Patente de los EE.UU. N.º 5.440.020 y fármacos antiserotonina, Clopidogrel; Sulfonpirazona; Aspirina; Dipiridamol; Clofibrato; Carbamato de piridinol; PGE; Glucagón; Fármacos antiserotonina; Cafeína; Teofilina, Pentoxifilina; Ticlopidina.

Antihipertensivos. Los ejemplos no limitantes de antihipertensivos incluyen amlodipino, benidipino, benezepril, candesartán, captopril, darodipino, HCl de diltiazem, diazóxido, HCl de doxazosina, enalapril, eposartán, mesilato de losartán, felodipino, fenoldopam, fosenopril, acetato de guanabenz, irbesartán, isradipino, lisinopril, mecamilamina, minoxidil, HCl de nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, HCl de fenoxibenzamina, HCl de prazosina, quinapril, reserpina, HCl de terazosina, telmisartán y valsartán.

Agentes antilipémicos. Los ejemplos no limitantes de agentes antilipémicos incluyen acipimox, nicotinato de aluminio, atorvastatina, resina de colestiramina, colestipol, polidexida, beclobrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofibrato, etofibrato, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozilo, lovastatina, lipasa ácida lisosómica, icofibrato, niacina, pirifibrato, pravastatina sódica, ronifibrato, sinfibrato, toefibrato, simvastatina, niceritol, nicoclonato, nicomol, ácido oxiniácico, etiroxato, ácido tiopropico, tiroxina, acifrán, azacosterol, benfluorex, beta-benzalbutiramida, carnitina, sulfato de condroitina, clomestrona, detaxtrán, sulfato de dextrano sódico, ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, eritadenina, furazabol, meglutol, melinamida, mitatrienodiol, ornitina, gamma-orizanol, pantetina, tetraacetato de pentaeritritol, alfa-fenilbutiramida, pirozadil, probucol, beta-sitosterol, ácido sultosilico (sal de piperazina), tiadenol, triparanol, xenbucina y mezclas de los mismos.

Antidiabéticos. Los ejemplos no limitantes de antidiabéticos que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen biguanidas tales como buformina, metformina y fenformina; hormonas tales como la insulina; derivados de sulfonilurea tales como acetoexamida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, clorpropamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, gliburida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolazamida, tolbutamida, tolclclamida; agonistas de HDL; agonistas de PPAR $\alpha$  tales como tiazolidinonas tales como pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona; y otros incluyendo acarbosa, mesoxalato cálcico, miglitol y repaglinida.

Agentes antiinflamatorios. Los ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen Alclofenaco; Dipropionato de Alclometasona; Acetónido de Algostona; Alfa amilasa; Amcinafal; Amcinafida; Amfenaco sódico; Clorhidrato de Amiprilosa; Anakinra; Aniolaco; Anitrazafeno; Apazona; Balsalazida disódica; Bendazaco; Benoxaprofeno; Clorhidrato de Bendicamina; Bromelinas; Broperamol; Budesonida; Carprofeno; Cicloprofeno; Cintazona; Cliprofeno; Propionato de Clobetasol; Butirato de Clobetasona; Clopiraco; Propionato de Cloticasona; Acetato de Cormetasona; Cortodoxona; Deflazacort; Desonida; Desoximetasona; Dipropionato de Dexametasona; Diclofenaco potásico; Diclofenaco sódico; Diacetato de Diflorasona; Diflumidona sódica; Diflunisal; Difluprednato; Diftalona; Dimetilsulfóxido; Drocinonida; Endrisona; Enlimomab; Enolicam sódico; Epirizol; Etodolaco; Etofenamato; Felbinaco; Fenamol; Fenbufeno; Fenclofenaco; Fencloraco; Fendosal; Fempipalona; Fentiazaco; Flazalona; Fluazacort; Ácido Flufenámico; Flumizol; Acetato de Flunisolida; Flunixina; Flunixinina Meglumina; Fluocortina Butilo; Acetato de Fluorometolona; Flucuzazona; Flurbiprofeno; Fluretofenol; Propionato de Fluticasona; Furaprofeno; Furobufeno; Halcinonida; Propionato de Halobetasol; Acetato de Halopredona; Ibufenaco; Ibuprofeno; Ibuprofeno de aluminio; Ibuprofeno Piconol; Ilonidap;

Indometacina; Indometacina sódica; Indoprofeno; Indoxol; Intrazol; Acetato de Isoflupredona; Isoxepaco; Isoxicam; Ketoprofeno; Clorhidrato de Lofemizol; Lornoxicam; Etabonato de Loteprednol; Meclofenamato sódico; Ácido Meclofenámico; Dibutirato de Meclorisona; Ácido Mefenámico; Mesalamina; Meseclazona; Suleptanato de Metilprednisolona; Morniflumato; Nabumetona; Naproxeno; Naproxeno sódico; Naproxol; Nimazona; Olsalazina sódica; Orgoteína; Orpanoxina; Oxaprozina; Oxifenbutazona; Clorhidrato de Paranilina; Polisulfato de Pentosano sódico; Glicerato sódico de Fenbutazona; Pirfenidona; Piroxicam; Cinamato de piroxicam; Piroxicam Olamina; Pirprofeno; Prednazato; Prifelona; Ácido Prodrólico; Procuazona; Proxazol; Citrato de Proxazol; Rimexolona; Romazarit; Salcolex; Salnacedina; Salsalato; Salicilatos; Cloruro de Sanguinario; Seclazona; Sermetacina; Sudoxicam; Sulindaco; Suprofenol; Talmetacina; Talniflumato; Talosalato; Tebufelona; Tenidap; Tenidap sódico; Tenoxicam; Tesicam; Tesimida; Tetridamina; Tiopinaco; Pivalato de Tixocortol; Tolmetina; Tolmetina sódica; Triclonida; Triflumidato; Zidometacina; Glucocorticoides; Zomepiraco sódico.

Bloqueantes de los canales de calcio. Los ejemplos no limitantes de bloqueantes de los canales de calcio incluyen bepridil, clentiazem, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamilo, amlodipino, aranidipino, barnidipino, benidipino, cinidipino, efonidipino, elgodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, cinarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona, perhexilina y mezclas de los mismos.

#### Inhibidores de CETP

#### Inhibidores de COX-2

"Inhibidores directos de la trombina". Los ejemplos no limitantes de inhibidores directos de la trombina incluyen hirudina, hirugén, hirulog, agatrobán, PPACK y aptámeros de trombina.

Diuréticos. Los ejemplos no limitantes de diuréticos incluyen altiazida, bendroflumetiazida, benziazida, butiazida, clortalidona, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, indapamida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida, triclormetiazida, clormerodrina, meralurida, mercanfamida, mercaptomerina sódica, mercumatilina sódica, cloruro mercurioso, mersalilo, acefilina, 7-morfolinometil-teofilina, pamabrom, proteobromina, teobromina, canrenona, oleandrina, espirolactona, acetazolamida, ambulida, azosemida, bumetanida, butazolamida, clopamida, clrexolona, disufamida, etoxzolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torasemida, tripamida, xipamida, aminometradina, amisometradina, amanozina, amilorida, arbutina, clorazano, ácido etacrinico, etozolina, hidracarbazina, isosorbida, manitol, metocalcona, muzolimina, perhexilina, ticrinafeno, triamtereno, urea y mezclas de los mismos.

#### Antagonistas de los receptores de endotelina

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyen simvastatina (Patente de los EE.UU. N.º 4.444.784), lovastatina (Patente de los EE.UU. N.º 4.231.938), pravastatina sódica (Patente de los EE.UU. N.º 4.346.227), fluvastatina (Patente de los EE.UU. N.º 4.739.073), atorvastatina (Patente de los EE.UU. N.º 5.273.995), cerivastatina y muchos otros descritos en las Patentes de los EE.UU. N.º 5.622.985; 5.135.935; 5.356.896; 4.920.109; 5.286.895; 5.262.435; 5.260.332; 5.317.031; 5.283.256; 5.256.689; 5.182.298; 5.369.125; 5.302.604; 5.166.171; 5.202.327; 5.276.021; 5.196.440; 5.091.386; 5.091.378; 4.904.646; 5.385.932; 5.250.435; 5.132.312; 5.130.306; 5.116.870; 5.112.857; 5.102.911; 5.098.931; 5.081.136; 5.025.000; 5.021.453; 5.017.716; 5.001.144; 5.001.128; 4.997.837; 4.996.234; 4.994.494; 4.992.429; 4.970.231; 4.968.693; 4.963.538; 4.957.940; 4.950.675; 4.946.864; 4.946.860; 4.940.800; 4.940.727; 4.939.143; 4.929.620; 4.923.861; 4.906.657; 4.906.624 y 4.897.402. Otros ejemplos no limitantes de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, gemcabeno y probucol.

Agentes inotrópicos. Los ejemplos no limitantes de agentes inotrópicos incluyen acefilina, acetildigitoxinas, 2-amino-4-picolina, amrinona, hemisuccinato de benfurodil, bucladesina, canfotamida, convalatoxina, cimarina, denopamina, deslanósido, digitalina, digitalis, digitoxina, digoxina, dobutamina, docarpamina, dopamina, dopexamina, enoximona, eritrofleína, fenalsomina, gitalina, gitoxina, glicociamina, heptaminol, hidrastinina, ibopamina, lanatósidol, loprinina, milrinona, nerifolina, oleandrina, ouabaína, oxifedrina, pimobendán, prenalterol, proscilaridina, resibufogenina, scilareno, scilarenina, estrofantina, sulmazol, teobromina, vesnarinona, xamoterol y mezclas de los mismos.

"Inhibidores de la renina". Los inhibidores de la renina incluyen aminoácidos y derivados de los mismos, péptidos y derivados de los mismos y anticuerpos contra la renina. Los ejemplos de inhibidores de la renina incluyen derivados de urea de péptidos (Patente de los EE.UU. N.º 5.116.835); aminoácidos conectados por enlaces no peptídicos (Patente de los EE.UU. N.º 5.114.937); derivados de di y tripéptidos (Patente de los EE.UU. N.º 5.106.835); aminoácidos y derivados de los mismos (Patentes de los EE.UU. N.º 5.104.869 y 5.095.119); diol sulfonamidas y sulfinoilos (Patente de los EE.UU. N.º 5.098.924); péptidos modificados (Patente de los EE.UU. N.º 5.095.006); carbamatos de peptidil beta-aminoacil aminodiol (Patente de los EE.UU. N.º 5.089.471); pirolimidazolonas (Patente de los EE.UU. N.º 5.075.451); péptidos que contienen estatina o estatona de flúor y cloro (Patente de los EE.UU. N.º



5.066.643); peptidil amino dioles (Patentes de los EE.UU. N.º 5.063.208 y 4.845.079); derivados de N-morfolino (Patente de los EE.UU. N.º 5.055.466); derivados de pepstatina (Patente de los EE.UU. N.º 4.980.283); alcoholes N-heterocíclicos (Patente de los EE.UU. N.º 4.885.292); anticuerpos monoclonales contra renina (Patente de los EE.UU. N.º 4.780.401); y una diversidad de otros péptidos y análogos de los mismos (Patentes de los EE.UU. N.º 5.071.837, 5.064.965, 5.063.207, 5.036.054, 5.036.053, 5.034.512 y 4.894.437).

Vasodilatadores. Los ejemplos no limitantes de vasodilatadores incluyen benciclano, cinarizina, citicolina, ciclandelato, ciclonicato, dicloroacetato de diisopropilamina, eburnamonina, fasudil, fenoxedil, flunarizina, ibudilast, ifenprodil, dinitrato de isosorbida, lomerixina, nafronil, nicametato, nicergolina, nimodipino, papaverina, pentifilina, tinofedrina, vancamina, vinpocetina, viquidil, amotrifeno, bendazol, hemisuccinato de benfurodil, benziodarona, cloracizina, cromonar, clobenfurol, clonitrato, cloricromeno, dilazep, dipiridamol, droprenilamina, efloxato, tetranitrato de eritritilo, etafenona, fendilina, floredil, gangliefeno, extracto de músculo cardíaco, hexestrol bis(diethylaminoetil éter), hexobendina, hidralazina, tosílato de itramina, kelina, lidoflazina, hexanitrato de manitol, medibazina, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, y otros nitratos, tetranitrato de pentaeritritol, pentritinrol, perhexilina, pimefilina, prenilamina, nitrato de propatilo, piridofilina, trapidil, tricromil, trimetazidina, fosfato de trolnitrato, visnadina, nicotinato de aluminio, bametán, benciclano, betahistina, bradecinina, brovincamina, bufeniolo, buflomedil, butalamina, cetiedil, ciclonicato, cinepazida, cinarizina, ciclandelato, dicloroacetato de diisopropilamina, eledoisina, fenoxedil, flunazina, heproncato, ifenprodil, iloprost, niacinato de inositol, isoxxsuprina, kalidina, calicreína, moxisilíta, nafronil, nicametato de nicergolina, nicofurana, alcohol nicotínico, nilidrina, pentifilina, pentoxifilina, piribedil, prostaglandina E1, suloctidil, tolazolina, niacinato de xantol y mezclas de los mismos.

Vasopresores. Los ejemplos no limitantes de vasopresores incluyen metil sulfato de amezinio, angiotensin amida, dimetofrina, dopamina, etifelmina, etilefrina, gepefrina, metaraminol, metoxamina, midodrina, norepinefrina, foledrina, sinefrina y mezclas de los mismos.

Rompedores de la reticulación del AGE (rompedores de la reticulación del producto final de la glicosilación avanzada)

Inhibidores de la formación del AGE (inhibidores de la formación del producto final de la glicosilación avanzada)  
 agentes analgésicos y antiinflamatorios, tales como aloxiprina, auranofina, azapropazona, benorilato, capsacina, celecoxib, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, leflunomida, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, rofecoxib, sulindaco, tetrahidrocannabinol, tramadol y trometamina;  
 antihelmínticos, tales como albendazol, hidroxinaftoato de befenio, cambendazol, diclorofeno, ivermectina, mebendazol, oxamniquina, oxfendazol, embonato de oxantel, prazicuantel, embonato de pirantel y tiabendazol;  
 agentes antiasmáticos, tales como zileutón, zafirlukast, sulfato de terbutalina, montelukast y albuterol;  
 agentes antibacterianos, tales como alatrofloxacino, azitromicina, baclofeno, penicilina benzatina, cinoxacino, HCl de ciprofloxacino, claritromicina, clofazimina, cloxacilina, demeclociclina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, etionamida, furazolidona, grepafloxacino, imipenem, levofloxacino, loxifloxacino, HCl de moxifloxacino, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, norfloxacino, ofloxacino, rifampicina, rifabutina, rifapentina, esparfloxacino, espiramicina, sulfabenzamida, sulfadoxina, sulfamerazina, ulfacetamida, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfapiridina, tetraciclina, trimetoprim, trovafloxacino y vancomicina;  
 agentes antivíricos, tales como abacavir, amprenavir, delavirdina, efavirenz, indinavir, lamivudina, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir y estavudina;  
 antidepresivos, tales como amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, HCl de fluoxetina, HCl de maprotilina, HCl de mianserina, HCl de nortriptilina, HCl de paroxetina, HCl de sertralina, HCl de trazodona, maleato de trimipramina y HCl de venlafaxina;  
 antiepilépticos, tales como beclamida, carbamazepina, clonazepam, etotoína, felbamato, fosfenitoína sódica, lamotrigina, metoína, metsuximida, metilfenobarbitona, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenobarbitona, fenitoína, fensuximida, primidona, sultiamo, HCl de tiagabina, topiramato, ácido valproico y vigabatrina;  
 agentes antifúngicos, tales como anfotericina, HCl de butenafina, nitrato de butoconazol, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamicina, nistatina, nitrato de sulconazol, oxiconazol, HCl de terbinafina, terconazol, tioconazol y ácido undecenoico;  
 agentes antigotosos, tales como alopurinol, probenecid y sulfínpirazona;  
 antipalúdicos, tales como amodiaquina, cloroquina, HCl de clorproguanilo, HCl de halofantrina, HCl de mefloquina, HCl de proguanilo, pirimetamina y sulfato de quinina;  
 agentes antimigrañosos, tales como mesílato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, frovatriptán, maleato de metisergida, HCl de naratriptán, maleato de zolmitriptano, benzoato de rizatriptán, succinato de sumatriptán y zolmitriptán;  
 agentes antimuscarínicos, tales como atropina, HCl de benzhexol, biperideno, HCl de etopropazina, hiosciamina, bromuro de mepenzolato, HCl de oxifenciclina y tropicamida; agentes antineoplásicos e inmunosupresores, tales como aminoglutetimida, amsacrina, azatioprina, bicalutamida, bisantreno, busulfán, camptotecina, capecitabina, clorambucilo, ciclosporina, dacarbazina, elipticina, estramustina, etopósido, irinotecán, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, micofenolato de mofetilo, nilutamida, paclitaxel, HCl de procarbazona, sirolimus, tacrolimus, citrato de tamoxifeno, tenipósido, testolactona, HCl de topotecán y citrato de toremifeno;  
 agentes antiprotozoarios, tales como atovacuona, benznidazol, cloquinol, decoquinato, diyodohidroxiquinolina, furoato de diloxanida, dinitolmida, furazolidona, metronidazol, nimorazol, nitrofurazona, ornidazol y tinidazol;

antipsicóticos, tales como aripiprazol, clozapina, ziprasidona, haloperidol, molindona, loxapina, tioridazina, molindona, tiotixeno, pimozida, flufenazina, risperidona, mesoridazina, quetiapina, trifluoperazina, clorprotixeno, clorpromazina, perfenazina, trifluopromazina, olanzapina;

agentes antitiroideos, tales como carbimazol, paracalcitol y propiltiouracilo;

5 antitusivos, tales como benzonato;

ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, tales como alprazolam, amilobarbitona, barbitona, bentazepam, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbitona, carbromal, clordiazepóxido, clormetiazol, clorpromazina, clorprotixeno, clonazepam, clobazam, clotiazepam, clozapina, diazepam, droperidol, etinamato, flunanisona, flunitrazepam, trifluopromazina, decanoato de flupentixol, decanoato de flufentixol, flurazepam, gabapentina, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamato, mesoridazina, metacualona, metilfenidato, midazolam, molindona, nitrazepam, olanzapina, oxazepam, pentobarbitona, perfenazina pimozida, proclorperazina, pseudoefedrina, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, temazepam, tioridazina, triazolam, zolpidem y zopiclona;

10 corticoesteroides, tales como beclometasona, betametasona, budesonida, acetato de cortisona, desoximetasona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, fluocortolona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;

15 agentes antiparkinsonianos, tales como apomorfina, mesilato de bromocriptina, maleato de lisurida, pramipexol, HCl de ropinirol y tolcapona;

agentes gastrointestinales, tales como bisacodilo, cimetidina, cisaprida, HCl de difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, mesalazina, nizatidina, omeprazol, HCL de ondansetrón, rabeprazol sódico, HCl de ranitidina y sulfasalazina;

20 queratolíticos, tales como acetretina, calciprotieno, calcifediol, calcitriol, colecalciferol, ergocalciferol, etretinato, retinoides, targretina y tazaroteno;

agentes reguladores de lípidos, tales como atorvastatina, bezafibrato, cerivastatina, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozilo, pravastatina, probucol y simvastatina; relajantes musculares, tales como dantroleno sódico y HCl de tizanidina; agentes nutricionales, tales como calcitriol, carotenos, dihidrotaquisterol, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, fitonadiol, vitamina A, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina D, vitamina E y vitamina K, analgésicos opioides, tales como codeína, dextropropoxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, fentanilo, meptazinol, metadona, morfina, nalbufina y pentazocina;

30 hormonas sexuales, tales como citrato de clomifeno, acetato de cortisona, danazol, deshidroepiandrosterona, etinil estradiol, finasterida, fludrocortisona, fluoximesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, mestranol, metiltestosterona, noretisterona, norgestrel, estradiol, estrógenos conjugados, progesterona, rimexolona, estanozolol, estilbestrol, testosterona y tibolona;

estimulantes, tales como anfetamina, dexanfetamina, dexfenfluramina, fenfluramina y mazindol; fármacos para la artritis reumatoide tales como metotrexato, auranofina, aurotioglucosa y tiomalato de sodio y oro; fármacos para la osteoporosis tales como alendronato y raloxifeno; anestésicos locales; fármacos antiherpéticos tales como aciclovir, valaciclovir y famciclovir; antieméticos tales como ondansetrón y granisetron;

Los ejemplos adicionales de otros agentes activos que pueden ser adecuados incluyen: abecarnilo, acamprosato, acavir, acebutolol, aceclofenaco, acemetacina, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, acetohexamida, maleato de acetofenazina, acetofenazina, acetoxolona, acetoxipregnenolona, acetretina, acrisorcina, acrivastina, aciclovir, adinazolam, clorhidrato de adifenina, adrafinilo, adrenolona, agatrobán, ahnitrina, akatinol, alatrofloxacin, albendazol, albuterol, aldioxa, alendronato, alfentanilo, alibendol, alitretinoína, alopurinol, alilaminas, alilestrenol, alminoprofeno, almotriptán, alosetrón, aloxiprina, alprazolam, alprenolol, amantadina, ambucetamida, amidefina, amidinomicina, amilorida, derivados del ácido aminoarilcarboxílico, aminoglutetimida, aminoglucósidos, aminopentamida, aminopromazina, aminorex, amiodarona, amifenazol, amiprilosa, amisulprida, amitriptilina, amlexanox, amlodipino, amodiaquina, amosulalol, amotrifeno, amoxapina, amoxicilina, anfecloral, anfetamina, anfomicina, anfotericina, ampicilina, ampiroxica, amprenavir, amrinona, amacrina, nitrato de amilo, amilobarbitona, acetato de anagestona, anastrozol, andinocilina, androstenodiol, androstenodiol-17-acetato, androstenodiol-17-benzoato, androstenodiol-3-acetato, androstenodiol-3-acetato-17-benzoato, androstenodiona, acetato de androsterona, benzoato de androsterona, propionato de androsterona, androsterona, angiotensina, anidulaturgina, aniracetam, apazona, apiciclina, apatropina, apomorfina, apraclonidina, aprepitant, aprotinina, arbaprostilo, ardeparina, aripiprazol, arnikacina, arotinolol, arstiinol, derivados del ácido arilacético, arilalquilaminas, derivados del ácido arilbutírico, ácidos arilcarboxílicos, arilpiperazinas, derivados del ácido arilpropiónico, aspirina, astemizol, atenolol, atomoxetina, atorvastatina, atovacuona, atropina, auranofina, azapropazona, azatioprina, azelastina, azetazolamida, azitromicina, baclofeno, bambuterol, bameván, barbitona, barnidipino, basalazida, beclamida, beclorato, befimolol, bemegrada, benazepril, benciclanol, bendazaco, bendazol, bendroflumetiazida, penicilina benetamina, clorhidrato de benexato, hemisuccinato de benfurodil, benidipino, benorilato, bentazepam, benzhexol, benziodarona, benznidazol, benzocetamina, derivados de benzodiazepina, benzodiazepina, benzonatato, benzfetamina, bencilmorfina, beperideno, hidroxinaftoato de befenio, bepridil, betahistina, betametasona, betaxolol, bevantolol, metil sulfato de bevonio, bexaroteno, bezadoxifina, bezafibrato, bialamicol, biapenem, bicalutamida, bietamiverina, bifonazol, binedalina, binifibrato, biricodar, bisacodilo, bisantreno, bisoprolol, bitolterol, bopindolol, ácido boswélico, bradiconina, bretilio, bromazepam, bromocriptina, bromperidol, brotizolam, brovincamina, buclonato, ácido buclóxico, bucumolol, budralazina, buienoda, bufetolol, buflomedil, bufuralol, bumetanida, bunitrolol, bupranolol, buprenorfina, bupropión, buspirona, busulfán, butalamina, butarfenol, butaverina, butenafina, butenatme, clorhidrato de butidrina, butobarbitona, nitrato de butoconazol, butoconazol, butofilol, butorfenol, bromuro de butropio, cabergolina, calcifediol, calcipotriol, calcitriol, caldibina, cambendazol, camioxirrol, camostat, camposterol,

camptotecina, candesartán, candoxatrilo, capecitabina, caprato, capsaicina, captopril, carazolol, carbacefemos, carbamatos, carbamezepina, carbapenemas, carbarsona, carbatrol, carbenoxolona, carbimazol, carbromal, carbuterol, carisoprodol, carotenos, caroverina, carteolol, carvedilol, cefaclor, cefazolina, cefbuperazona, cefepima, cefoselis, ceftibuteno, celcoxib, celecoxib, celiprolol, cefaelina, cefalosporina C, cefalosporinas, cefamicinas, cerivastatina, certoparina, cetamolol, cetiedil, cetirizina, cetraxato, cloracizina, clorambucilo, clorbetamida, clordantoína, clordiazepóxido, acetato de clormadinona, clormetiazol, cloroquina, clortiazida, clorfeniramina, clorfenoxamida, clorfentermina, clorproguanilo, clorpromazina, clorpropamida, clorprotixeno, clortetraciclina, clortalidona, colecalciferol, cromonar, ciclesonida, ciclonicato, cidofivir, ciglitazona, cilanetrón, cilostazol, cimetidina, bromuro de cimetropro, maleato de cinepazet, cinamedrina, cinarizina, cinolazepam, cinoxacino, ciprofibrato, ciprofoxacino, cisaprida, cisplatino, citalopram, citicolina, claritromicina, cleboprida, clemastina, clenbuterol, clidanaco, clinofibrato, clioquinol, clobazam, clobenfurol, clobenzorex, clofazimina, clofibrato, ácido clofíbrico, cloforex, clomipramina, clonazepam, clonidina, clonitrato, clopidogrel, clopirac indometacina, cloranolol, cloricromeno, clorprenalina, clortermina, clotiazepam, clotrimazol, cloxacilina, clozapina, cmepazida, metil bromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, codeína, codeína, subcitrato de bismuto coloidal, cromafibán, cromolina, cropropamida, crotetamida, curcumina, cicandelato, ciclarbamato, ciclazocina, ciclexedrina, ciclizina, ciclobenzaprina, ciclodrina, yoduro de ciclonio, ciclopentamina, ciclosporina, cipionato, ciproheptadina, acetato de ciproterona, citarabina, dacarbazina, dalfopristina, dantroleno sódico, dapiprazol, darodipino, decanoato, decitabina, decoquinato, dehidroemetina, delavirdina, delaviridina, demeclociclina, denopamina, deramciclona, descitalopram, desipramina, desloratadina, 3ketodesogeskel, desomorfinina, desoximetasona, detomidina, dexanfetamina, dexanabinol, dexchlorfeniramina, dexfenfluramina, dexmetilfenidato, dexrazoxano, sulfato de dextroanfetamina, dextroanfetamina, dextropropoxifeno, DHEA, diacetato, diamorfina, diazemina, diazepam, diaziquinone, diazóxido, dibromopropamidina, diclorofeno, diclofenaco, dicumarol, didanosina, didesoxiadenosina, dietilpropión, difemerina, difenamizol, diflunisal, digitoxina, digoxina, dihidroergotamina, dihidrocodeína, enol acetato de dihidrocodeinona, mesilato de dihidroergotamina, dihidroergotamina, dihidrogesterona, dihidromorfina, derivados de dihidropiridina, dihidroestreptomina, dihidrotaquisterol, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, diyodohidroxiquinolina, diisopromina, dilazep, dilevalol, dilitazem, furoato de diloxanida, diloxanida, diltiazem, dimeflina, dimenhidrinato, dimetisterona, dimetotrina, dimorfolamina, dinitolmida, butirato de dioxafetilo, dioxetedrina, difemetoxidina, difenhidramina, difenoxilato, difetarsona, dipivefrina, bromuro de diponio, dipiridamol, diritromicina, disopiramida, divalproex sódico, dofetilida, domperidona, donepezilo, dopexamina, dopradilo, dosmalfato, doxapram, doxazosina, doxefazepam, doxepina, doxiciclina, drofenina, propionato de dromostanolona, dromostanolona, dronabinol, droperidol, droprenilamina, d-treo-metilfenidato, duloxetina, ebrotidina, eburnamonina, ecabet, ecenofloxacino, nitrato de econazol, edavarona, edoxudina, efavirenz, effivarenz, efloxato, eledoisina, eletriptán, elgodipino, elipticina, bromuro de emepromio, emetina, enalapril, enantato, encainida, enlopat, enoximona, enprostilo, entacapon, epanolol, efedrina, epinastina, epinefrina, epirubicina, eplerenona, eposartán, ergocalciferol, mesilatos ergoloides, ergotamina, ertapenem, eritromicina, tetranitrato de eritritol, esaprazol, escitalopram, esmolol, esomeprazol, esonarimod, estazolam, benzoato de estradiol, estramustina, succinato de eskol, acetato de estrona, sulfato de estrona, etafedrina, etafenona, ácido etacrínico, etamiván, etinamato, 3-acetato de etinileskadiol, 3-benzoato de etinileskadiol, etinilestradiol, etionamida, etisterona (17a-etiniltestosterona), etopropazina, etotoína, etoxifenamina, etilestrenol, etilmorfina, etilnorepinefrina, diacetato de etinodiol, etodolaco, etofibrato, etopósido, etoricoxib, etretinato, everolimus, exalamida, examestano, examorelina, ezemítiba, falecalcitriol, famciclovir, famotidina, fantofarona, farapenem, farglitazar, fasudil, felbamato, felodipino, fenalamida, fenbuleno, fenbutrazato, fendilina, fenfluramina, fenoldopam, fenopropeno, fenoterol, fenoverina, fenoxazolina, fenoxedil, fempirano, fenproporex, fenspirida, fentanilo, fexofenadina, flavoxato, flecainida, flopropiona, floedil, floxuridina, fluconazol, fluciclosina, fludarabina, fludiazepam, fludrocortisona, ácido flufenámico, flunanisona, flunarizina, flunisolida, flunitrazepam, fluocortolona, fluoxetina, decanoato de flupentixol, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, flufenazina, fluprocuazona, flurazepam, flurbiprofeno, acetato de flurogestona, propionato de fluticasona, fluvastatina, fluvoxamina, fominobén, formoterol, foscarnet, foscarnet, fosinopril, fosfenitoína, frovatirptán, fudosteína, fumagilina, furazolidona, furazolidona, furfurilmetil anfetamina, furosemida, gabapentina, gabexato, gaboxadol, galantamina, galopamil, gammaparina, ganciclovir, ganglefeno, gefarnato, gemcitabina, gemfibrozilo, gepirona, gestadeno, grelina, glatirámico, glaucarrubina, glibenclamida, gliclazida, gliclazida, glipirida, glipizida, ácido glucónico, glutámico, gliburida, trinitrato de glicerilo, glimepirida, granisetón, grepafloxacino, griseofulvina, guayazuleno, guanabenz, guanfacina, halofankina, decanoato de haloperidol, haloperidol, haloxazolam, heproncato, heptanoato, hexobendina, hexoprenalina, hidramitrazina, hidrazidas, hidrocortizida, hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxianfetamina, acetato de hidroximetilprogesterona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, hidroxiprogesterona, himecromona, hiosciamina, ibopamina, ibudilast, ibutenaco, ibuprofeno, ibutilida, idoxuridina, ifenprodil, igmesina, iloprost, imatinib, imidapril, imidazoles, imipenem, imipramina, imolamina, ácido incadrónico pergolida, indanazolina, indenolol, indinavir, indometacina, indoramina, inosinapranobex, niacinato de inositol, yodoquinol, ipidracina, iproniazida, irbesartán, irinotecán, isogladina, isobutirato, ésteres de isocaprato, isoetarina, isometepteno, isoproterenol, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, isoxsuprina, isradipino, itasetrón, itraconazol, itramintosilato, ivermectina, kalidina, caliceína, kanamicina, ketamina, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolaco, ketotifeno, labetalol, lafutidina, lamifibán, lamivudina, lamotrigina, lanatósido C, lansoprazol, lasofoxifeno, leflunomida, leminoprazol, lercanadipino, lesopitrón, letrozol, leucovorina, levalbuterol, levalorfano, levetiracetam, levetriacetam, levobunolol, levodopa, levofloxacino, levofacetoperano, levofranol, lidocaína, lidoflazina, lifibrol, liamprost, linezolid, lintitript, liranaftato, lisinopril, lisurida, lobelina, lobucavir, lodoxamida, lomefloxacino, lomerizina, lomustina, loperamida, lopinavir, loprazolam, loracarbef, loratadina, lorazepam, loxofloxacino, lormetazepam, losartán, lovasatína, lovastatina, succinato de loxapina,

loxapina, 1-treo metilfenidato, lumiracoxib, acetilsalicilato de lisina, liozima, lisurida, mabuterol, mafenida, acetilsalicilato de magnesio, malgramostin, hexanitrito de manitol, maprotilina, mazindol, mebendazol, meclizina, ácido meclofenámico, mecloxaminapentapiperida, medazepam, medibazina, medigoxina, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, ácido mefenámico, mefenorex, mefloquina, mefloquina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, mematina, bromuro de mepenzolato, meperidina, mefenoxalona, mefentermina, mepindolol, mepixanox, meprobamato, meptazinol, mercaptopurina, meropenem, mesalamina, mesalazina, besilato de mesoridazina, mesoridazina, metaclozapem, metamfepramona, metampicilina, metaproterenol, metaraminol, metaciclina, clorhidrato de metadona, metadona, metanfetamina, metacualona, metanfetamina, metoína, metotrexato, metoxamina, metsuximida, metilhexanoamina, metilfenidato d-treo-metilfenidato, metilfenidato, metilfenobarbitona, metilprednisolona, metisergida, ácido metiazínico, metizolina, metoclopramida, metolazona, metoprolol, metoxalona, metipranolol, metronidazol, mexiletina, mexilitena, metaxalona, mianserina, mibefradil, miconazol, midazolam, midodrina, miglitol, milnaciprán, milriona, minoxidil, mirtazapina, misoprostol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mizolastina, modafinilo, mofebutazona, mofetilo, clorhidrato de molindona, molindona, molsidomina, monatepilo, montelukast, monteplasa, moprolo, moricina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, morfina, salicilato de morfina, mosapramina, moxifloxacino, moxisilvita, moxonidina, micofenolato, nabumetona, nadolol, nadoxolol, nadroparina, nafamostat, nafronil, naftopidil, nalbufina, ácido nalidíxico, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, benzoato de nandrolona, ciclohexanocarboxilato de nandrolona, ciclohexano-propionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, furilpropionato de nandrolona, fenpropionato de nandrolona, nafazolina, naproxeno, naratriptán, natamicina, nateglinida, nebivalol, nedocromilo, nefazodona, nefopam, nefinavir, nemonaprida, undecilenato de neomicina, neomicina, neokofina, nesiritida, n-etilamfetamina, nevilbulol, nevirapina, nexopamilo, nicametato, nicardipino, nicergolina, nicofibrato, nicofuranosa, nicomorfina, nicorandil, alcohol nicotínico, nicumalona, nifedipino, nifenalol, niketamida, nilutamida, nilvadipino, nimodipino, nimorazol, nipradilol, nisoldipino, nitisonona, nitrazepam, nitrofurantoína, nitrofurazona, nitroglicerina, nizatidina, norastemizol, norepinefrina, noretinodrel, norfenefrina, norfloxacin, norgestimato, norgeskel, norgestrienona, normetadona, normetisterona, normorfina, norpseudofedrina, nortriptilina, novantrona, nilidrina, nistatina, octamilamina, octodrina, octopamina, ofloxacino, olanzapina, olanzapina, olatpatadina, olmesartán, olopatidina, olsalazina, omapatrilat, omeprazol, ondasetrón, opio, oprevelkin, orlistat, ornidazol, ornoprostilo, oseltamivir, oxaliplatino, oxamniquina, oxandrolona, embonato de oxantel, oxaprozina, oxatomida pemirolast, oxatomida, oxazepam, oxcarbazepina, oxfendazol, oxiconazol, oxiracetam, ácido oxolínico, oxprenol, oxicodona, oxifedrina, oximetazolina, oximorfona, oxifenbutazona, oxifenciclina, oxiprenolol, ozagrel, paclitaxel, palonosetrón, pantoprazol, papaverina, paracalcitol, parametadona, parecoxib, pariprazol, paromomicina, paroxetina, parsalmida, pazinaclona, pemolina, penbutolol, penciclovir, penicilina G benzatina, penicilina G procaína, penicilina V, penicilinas, tetranitrato de pentaeritritol, pentapiperida, pentazocina, pentofilina, pentigetida, pentobarbitona, pentorex, pentoxifilina, pentrinitrol, perbuterol, perenzepina, pergolida, perhexilina, perindopril erbumina, perospona, perfenazina pimozida, perfenazina, fanquinona, fenacetida, fenacetina, fenazopiridina, fencarbamida, fendimetrazina, fenelzina, fenindiona, fenmetrazina, fenobarbitona, fenoperidina, fenotiazinas, fenoxibenzamina, fensuximida, fentermina, fentolamina, fenilsalicilato, fenilacetato, fenilbutazona, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de fenilpropanolamina, clorhidrato de fenilpropanolamina, fenilpropil-metilamina, fenitoína, florglucinol, foledrina, salicilato de fisostigmina, fisostigmina, fitonadiol, fitosteroles, piapenem, piclorex, piclamilast, picrotoxina, picumast, pifarnina, piiscainida, pimagidina, pimeclona, pimecrolimus, pimefilina, pimozida, bromuro de pinaverio, pindolol, pioglitazona, piperacilina, sulfato de piperazina estrona, derivados de piperazina, piperilato, piracetam, pirbuterol, pirenzepina, piribedil, pirifibrato, piroxicam, pitavastatina, pizotilina, plaunotol, polaprecinc, polibenzarsol, fosfato de poliestrol, practolol, pralnacasán, pramipexol, pranlukast, pravastatina, prazepam, prazicuantel, prazosina, pregabalina, prenalterol, prenilamina, pridinol, bromuro de prifinio, primidona, primipramina, probenecid, probucol, procainamida, procarbazona, procateterol, proclorperazina, proguanilo, pronetolol, propafenona, propamidina, nitrato de propatilo, propentofilina, propionato, propiram, propoxifeno, propranolol, propilhexedrina, propiltiouracilo, protoquilol, protriptilina, proxazol, pseudoefedrina, purinas, embonato de pirantel, pirazoles, pirazonas, piridofilina, pirimetamina, pirimidinas, pirrolidonas, cuazepam, quetiapina, quetuapina, quinagolida, quinapril, quinestrol, quinfamida, quinidina, sulfato de quinina, quinolonas, quinupristina, rabalzotán, rabeprazol sódico, rabeprazol, racefimina, ramatrobán, ramipril, ranitidina, ranolazina, ransoprazol, rasagilina, rebamipida, refluclad, repaglinida, repinotán, repirinast, reproterol, reserpina, retinoides, ribavirina, rifabutina, rifampicina, rifapentina, rilmenidina, riluzol, rimantadina, rimiterol, rioprostilo, risperidona, ritanovir, ritapentina, ritipenem, ritodrina, ritonavir, rivastigmina, rizatriptán, rociverina, rofecoxib, rohypnol, rolipram, romoxiprida, ronifibrato, ropinirol, ropivacaína, rosaprostol, rosiglitazona, rosuvastatina, rotinolol, rotraxato, acetato de roxatidina, roxindol, rubitecán, salacetamida, salicina, salicilamida, derivados del ácido salicílico, salmeterol, saquinavir, saquinavir, escopolamina, secnidazol, selegilina, semotiadil, sertindol, sertralina, sibutramina, sildenafil, sinfibrato, simvastatina, siramesina, sirolimus, sitaxsentán, sofalcona, somotiadil, sorivudina, sotalol, soterenol, esparfloxacin, spasmolyt, espectinomocina, espiramicina, espizofurona, estavudina, estreptomocina, succinilsulfatiazol, sucralfato, sufentanilo, nitrato de sulconazol, sulfacetamida, sulfadiazina, ácido sulfalóxico, sulfarsida, sulfmalol, sulindaco, suloctidil, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfafurazol, sulfamerazina, sulfametoxazol, sulfapiridina, sulfasalazina, sulfapirazona, sulpirida, sultiamo, sultoprida, sulbroponio, sumanirol, sumatriptán, sunepitrón, superóxido dismutasa, suplast, suramina sódica, sinefrina, tacrina, tacrolimus, tacrolimus, tadalafilo, talinolol, talipexol, tamoxifeno, tamsulosina, targretina, tazanolest, tazaroteno, tazobactam, tecastimezol, teclozán, tedisamil, tegaserod, telenzepina, telmisartán, temazepam, tenipósido, teprenona, terazosina, terbenafina, terbinafina, sulfato de terbutalina, terbutalina, terconazol, terfenadina, terodilina, terofenamato, tertatolol, testolactona, 4-dihidrotestosterona, tetracíclicos, tetraciclina, tetrahidrocannabinol, tetrahidrozolina, talidomida, teofibrato, tiabendazol, tiazinacarboxamidas, tiocarbamatos, tiocarbamizina,

tiocarbarsona, tioridazina, tiotixeno, tiagabina, tiamenidina, tianeptina, ácido tiaprofénico, tiaramida, ticlopidina, tigloidina, tilisolol, timolol, tinidazol, tinofedrina, tinzaparina, tioconazol, tipranavir, tirapazamina, tirofibán, tiropramida, titaníceno, tizanadina, tizanidina, tizinadina, tocainida, tolazamida, tolazolina, tolbutamida, tolcapon, tolciclato, ácido tolfenámico, toliprolol, toleteridina, toleterodina, tonaberstat, topiramato, topotecán, torasemida, citrato de toremifeno, toremifeno, tosulfloxacin, tramadol, tramazolina, trandolapril, tranilast, tranilcipromina, trapidil, traxanox, trazodona, tretoquinol, triacetina, triamcinolona, triampterina, triamtereno, triazolam, clorhidrato de trifluoperazina, trifluoperazina, triflupromazina, trihexifenidilo, trimazosina, trimebutina, trimetazidina, trimetoprim, trimgestona, trimipramina, trimoprostilo, tritiozina, troglitazona, fosfato de trolnibrato, trometamina, tropicamida, trovafloxacin, troxipida, tuaminoheptano, tulobuterol, timazolina, tiramina, undecanoato, ácido undecanoico, urinastatina, valaciclovir, valdecoxib, valerato, valganciclovir, ácido valproico, valsartán, vancomicina, vardenafilo, venlafaxina, venorelbina, verapamilo, verapimilo, vidarabina, vigabakín, vincamina, vinpocetina, viomicina, viquidil, visnadina, derivados de vitamina A, vitamina a, vitamina b2, vitamina d, vitamina e, vitamina k, voglibosa, voriconazol, xaliprodeno, xamoterol, niacinato de xantínol, bromuro de xenitropio, xibenolol, ximelagatrán, xilometazolina, yohimbina, zacoprida, zafirlukast, zalcitabina, zaleplón, zanamivir, zatebradina, ziconotida, zidovudina, zileutón, zimeldina, propionato de cinc, ziprasidona, zolimidina, zolmitriptán, zolpidem, zonisamida, zopiclona y mezclas de los mismos.

La administración de las composiciones de la presente invención será en una cantidad suficiente para conseguir un efecto terapéutico como reconoce un experto en la materia.

La dosificación de cualquier composición de la presente invención variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y la gravedad del trastorno que se ha de tratar o prevenir, la vía de administración y la forma de la composición en cuestión. Cualquiera de las formulaciones en cuestión puede administrarse en una dosis única o en dosis divididas. Las dosis para las composiciones de la presente invención pueden determinarse fácilmente mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia o como se enseña en el presente documento.

#### Métodos de preparación de composiciones

La composición de la invención se prepara de acuerdo con la reivindicación 1.

También se divulgan métodos de preparación y almacenamiento de una composición fluida congelada que comprende un agente terapéuticamente activo, que puede comprender las etapas de: preparar una composición que comprende un agente terapéutico para congelar; hacer gotear la composición en una cámara de congelación; congelar la composición goteante en perlas; almacenar las perlas a una temperatura al menos tan baja como -28,9 °C (-20 °F) de manera de mantener las perlas fluidas durante un período de tiempo prolongado; y llevar las perlas a una temperatura entre sustancialmente -23,3 °C (-10 °F) y -28,9 °C (-20 °F) antes de la administración a un paciente que lo necesite; donde las perlas se administran a una temperatura entre aproximadamente -23,3 °C (-10 °F) y aproximadamente -28,9 °C (-20 °F) de manera que dichas perlas sean fluidas cuando se sirvan; y donde las perlas se administran en una cantidad de manera que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico. La temperatura dentro de la cámara de congelación puede mantenerse por debajo de aproximadamente -162,2 °C (-260 °F).

La etapa de goteo puede incluir la etapa de añadir dicha composición en una bandeja que tenga varias aberturas a través de las cuales dicha composición gotee en dicha cámara de congelación, teniendo dichas aberturas diámetros de tamaños predeterminados. Las perlas pueden recogerse de la cámara de congelación usando un tornillo sinfín, que puede colocarse a aproximadamente 45° con respecto a la horizontal e incluye vuelos que tienen un diámetro de aproximadamente 3,81 (1,5) a aproximadamente 8,89 cm (3,5 pulgadas). La etapa de recogida puede incluir la etapa de hacer girar dicho tornillo sinfín a aproximadamente 10 a aproximadamente 100 revoluciones por minuto. El método puede incluir adicionalmente la etapa de tamizar las perlas recogidas de la cámara de congelación. Las perlas que tienen un diámetro superior a aproximadamente 2 mm pueden recuperarse durante el tamizaje y colocarse dentro de un recipiente.

Puede utilizarse nitrógeno líquido para congelar la composición. El recipiente puede dejarse abierto durante un período de tiempo suficiente para permitir que se evapore el nitrógeno retenido en o sobre las perlas durante la congelación. El recipiente puede sellarse y las perlas pueden almacenarse a una temperatura de al menos -34,4 °C (-30 °F) o a una temperatura de aproximadamente -34,4 ° (-30 °) a -40 °C (-40 °F). Las perlas pueden llevarse a una temperatura de aproximadamente -26,1 °C (-15 °F), antes de servir.

En otros aspectos, las composiciones pueden prepararse de acuerdo con Jones, documento US 2008/0138487, N.º de serie 11/701.624 presentado el 2 de febrero de 2007, donde se enseñan métodos para la fabricación de composiciones congeladas fluidas que permanecen fluidas cuando se almacenan en un típico entorno de supermercado minorista o de congelación en el hogar.

Métodos de ejemplo

La etapa inicial del método puede ser la preparación de una composición que contiene uno o más agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente para la congelación.

5 Una vez preparada, la composición puede gotearse lentamente en una cámara de congelación. La composición que  
 contiene un agente terapéutico puede añadirse a una bandeja vertiendo desde una jarra o un recipiente de  
 suministro. Cole-Parmer Instrument Company fabrica una bomba adaptada para este fin con la marca registrada  
 MASTER-FLEX. La bandeja puede incluir varias aberturas a través de las cuales la composición que contiene un  
 agente terapéutico gotea en una cámara de congelación. En un aspecto, la abertura puede tener un diámetro de  
 10 aproximadamente 1,27 (0,05) a aproximadamente 12,7 mm (0,5 pulgadas) o de aproximadamente 1,78 (0,07) a  
 aproximadamente 17,8 mm (0,7 pulgadas), o de aproximadamente 3,175 (0,125) a aproximadamente 7,9375 mm  
 (0,3125 pulgadas). El tamaño de las aberturas puede variar para proporcionar gotitas de tamaño específico  
 dependiendo del espesor de la composición. A medida que las gotitas caen a través de la cámara de congelación, se  
 produce una congelación rápida, casi simultánea, y pueden formarse pequeñas perlas de producto congelado que  
 contienen un agente terapéutico.

15 En un aspecto, la cámara de congelación puede mantenerse a una temperatura inferior a aproximadamente -  
 162,2 °C (-260 °F). Esto puede lograrse, por ejemplo, usando nitrógeno líquido como refrigerante. Más  
 específicamente, las gotitas pueden caer hacia abajo en la cámara de congelación a través del refrigerante  
 vaporizado hasta que realmente entran en contacto con el refrigerante líquido en el fondo de la cámara. Este  
 20 procedimiento permite la extracción máxima de refrigeración disponible del nitrógeno líquido. La congelación rápida  
 resultante puede conducir a la formación de cristales de hielo más pequeños en el producto. Por consiguiente, el  
 producto es más suave, cremoso y presenta mejor sabor, lo que puede servir para aumentar el atractivo del producto  
 que contiene un agente terapéutico para el consumidor.

25 Después de que se forman las perlas congeladas de producto, las perlas pueden recogerse de la cámara de  
 congelación. Esto puede lograrse utilizando un tornillo sin fin. El tornillo sin fin puede colocarse en un ángulo de  
 aproximadamente 45° con respecto a la horizontal. El tornillo sin fin también puede incluir vuelos que tengan un  
 diámetro de aproximadamente 3,81 (1,5) a aproximadamente: 8,89 cm (3,5 pulgadas). Cuando un tornillo sin fin de  
 este tipo gira a aproximadamente 10 a aproximadamente 100 revoluciones por minuto, dependiendo del tamaño de  
 30 los vuelos, las perlas congeladas individuales pueden recuperarse con una pérdida mínima de refrigerante de la  
 cámara de congelación, lo que puede beneficiar la eficiencia global del procesamiento.

Las perlas recogidas de la cámara de congelación pueden tamizarse. En un aspecto, las perlas pueden colocarse en  
 un tamiz que se agite de manera que se recuperen las perlas que tengan un diámetro especificado. En un aspecto,  
 35 las perlas que tienen un diámetro superior a aproximadamente 2 mm se recuperan para su posterior procesamiento  
 y envasado. Después, las perlas más pequeñas pueden fundirse y reprocesarse como se ha descrito anteriormente  
 o usarse en otros productos que requieren o pueden usar las pequeñas perlas congeladas.

Las perlas grandes, que pueden tener entre aproximadamente 10 mm y aproximadamente 2 mm de diámetro,  
 40 recuperadas después de la etapa de tamizado, pueden colocarse dentro de un recipiente. Este recipiente puede  
 mantenerse abierto durante un período de tiempo suficiente, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 a  
 aproximadamente 10 minutos, para permitir que cualquier refrigerante residual retenido en o sobre las perlas durante  
 la congelación se vaporice. Después de esto, el recipiente puede sellarse para su almacenamiento. Después, el  
 recipiente puede colocarse en un congelador. La temperatura dentro del congelador puede mantenerse al menos tan  
 45 baja como de aproximadamente -28,9 °C (-20 °F) o entre aproximadamente -34,4 °C (-30 °F) y aproximadamente -  
 40 °C (-40 °F), si el producto ha de almacenarse durante períodos superiores a aproximadamente 30 horas. Esto es  
 necesario para garantizar que las perlas individuales permanezcan fluidas y que no se formen cristales de hielo  
 grandes durante los ciclos de descongelación/refrigeración.

50 Antes de administrar la composición, las perlas pueden llevarse a una temperatura de aproximadamente -28,9 °C (-  
 20 °F) o superior. En un aspecto, las perlas pueden mantenerse a una temperatura de aproximadamente -26,1 °C (-  
 15 °F) durante no más de aproximadamente 30 horas antes de servir. Si se mantiene a esta temperatura o a una  
 temperatura más cálida durante un período de tiempo más largo, las perlas pueden ponerse pegajosas y comenzar a  
 adherirse entre sí. Por tanto, la característica fluida puede perderse. Por tanto, puede evitarse el almacenamiento a  
 55 una temperatura de aproximadamente -26,1 °C (-15 °F) durante más de aproximadamente 30 horas. Para  
 determinadas composiciones, sin embargo, debe reconocerse que el tiempo crítico puede ser tan corto como de  
 aproximadamente diez a aproximadamente doce horas.

Ahora se hace referencia a la FIG. 1 que muestra un aparato 10 que puede utilizarse para producir composiciones  
 60 congeladas fluidas que contengan un agente terapéutico de acuerdo con el método que se divulga en el presente  
 documento. El aparato 10 se describe simplemente como un ejemplo de un tipo de aparato diseñado para este fin.  
 Pueden utilizarse otros diseños de acuerdo con el presente método para producir las composiciones congeladas  
 fluidas que se divulgan.

65 Como se muestra, el aparato 10 incluye una cámara de congelación 12 que tiene una pared interna 14 y una pared  
 externa 16. Ambas paredes pueden construirse a partir de acero inoxidable para proporcionar tanto rigidez como

resistencia a la corrosión. Se proporciona una capa gruesa de material aislante térmico 18 entre las paredes para mejorar la eficiencia de la cámara de congelación reduciendo la transferencia térmica a través de las paredes 14, 16 entre el interior de la cámara 12 y el entorno ambiental.

5 La cámara 12 se enfría mediante la adición directa de refrigerante desde una fuente de refrigerante 20 a través de la línea de suministro 22. Pueden utilizarse varios refrigerantes diferentes. En un aspecto, el refrigerante puede ser nitrógeno líquido. Este material está fácilmente disponible, es relativamente económico y relativamente inerte para productos alimenticios. También es suficientemente frío para permitir una congelación relativamente rápida del producto. Por tanto, está particularmente adaptado para su utilización en el procesamiento de composiciones fluidas que contienen un agente terapéutico.

15 La temperatura de la cámara de congelación, así como el nivel de líquido refrigerante, pueden mantenerse dentro de un intervalo especificado a través de la utilización de un medio 24 de control de temperatura tal como un termostato como se conoce en la técnica. Más específicamente, el medio 24 de control de temperatura puede conectarse a un termopar 26. El termopar 26 puede colocarse para que se extienda dentro de la cámara de congelación 12 a una altura seleccionada entre, por ejemplo, de 10,2 (4) a 45,8 cm (18 pulgadas) por encima del fondo de la cámara para detectar la temperatura dentro de la cámara. Cuando, por ejemplo, se utiliza nitrógeno líquido como refrigerante, el termostato se ajusta para mantener la temperatura dentro de la cámara 12 en el termopar 26 entre aproximadamente -184,4 ° (-300 °) y -195,6 °C (-320 °F). La colocación del termopar 26 entre 10,2 (4) y 45,8 cm (18 pulgadas) por encima del fondo de la cámara 12 puede proporcionar el depósito necesario de refrigerante para congelar rápidamente las gotitas de las composiciones. La temperatura ultrabaja del refrigerante limita la formación de cristales de hielo en el producto a medida que se congela. Ventajosamente, mediante la reducción del tamaño global de los cristales de hielo que se forman, el producto congelado resultante puede tener una textura más rica y cremosa y presentar un sabor global mejor.

25 Por ejemplo, cuando la temperatura dentro de la cámara 12 en el termopar 26 sube por encima del intervalo de funcionamiento establecido (es decir, de -184,4 ° (-300 °) a -195,6 °C (-320 °F)), esto es una indicación de que el nivel de refrigerante líquido ha caído por debajo del termopar. Como resultado del funcionamiento del medio 24 de control de temperatura, se abre una válvula 27 para permitir el suministro de nitrógeno líquido desde la fuente 20 a través de la línea 22 hasta la cámara 12. Una vez que el nivel de refrigerante líquido dentro de la cámara 12 alcanza y entra en contacto con el termopar 26, se restablece el nivel deseado de refrigerante líquido para congelar la composición y se cierra la válvula 27.

35 Pueden usarse sistemas alternativos de control de temperatura o nivel. Por ejemplo, pueden colocarse varios termopares 26 a diversas alturas dentro de la cámara 12. Después se selecciona el termopar 26 al nivel deseado de refrigerante líquido que ha de mantenerse y se utiliza como se ha descrito anteriormente. En otra alternativa, puede utilizarse un controlador de nivel de nitrógeno líquido tal como el fabricado y comercializado por Minnesota Valley Engineering, Inc. con la marca comercial CRYO-MED (Modelo LL-450).

40 Se proporcionan respiraderos 29 en las paredes 14, 16 cerca de la parte superior de la cámara de congelación 12. Estos respiraderos 29 sirven para liberar el vapor de nitrógeno ascendente de la cámara 12 y evitar la acumulación de presión en la cámara o cualquier disminución excesiva de temperatura cerca la parte superior de manera que el sistema cuentagotas se congele con el tiempo. Este escape de gases puede controlarse manualmente mediante ventilación a través de un tubo de salida controlado por un regulador. Como alternativa, el gas de escape puede recogerse al vacío mediante el uso de un ventilador de escape. Este vapor frío puede dirigirse a otras partes del proceso donde pueden utilizarse vapores fríos, tal como en espacios de almacenamiento o con máquinas de envasado.

50 La primera etapa del método se refiere a la preparación de una composición para congelar. La composición puede ser a base de lácteos y puede incluir ingredientes tales como crema, leche, mantequilla y/o huevos. En otros aspectos, la composición puede basarse en ingredientes no lácteos, tales como leche de coco, leche de soja o similares, y puede comprender ingredientes que tengan menos probabilidades de provocar una reacción alérgica o agravar la sensibilidad a alimentos en un paciente. Los ingredientes adicionales pueden incluir azúcar, extractos de frutas o algún otro componente aromatizante, tal como extracto de vainilla, a condición de que dichos ingredientes adicionales no comprometan la administración del agente terapéutico.

60 Después de preparar la composición viene la etapa de hacer gotear lentamente la composición en la cámara de congelación 12. Esto puede lograrse de varias maneras. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 1, la composición C puede bombearse desde un recipiente de suministro 30 a un sistema cuentagotas que incluye una bandeja 32 colocada a través del extremo superior de la cámara de congelación 12. Más específicamente, la bomba 31 bombea la composición a través del tubo 33 de manera de suministrarla a través de una entrada 35 en la parte superior de la bandeja que cierra la bandeja para evitar que cualquier suciedad residual o polvo en el aire caiga en la composición. El fondo de la bandeja 32 incluye una serie de aberturas 34 a través de las cuales la composición gotea en la cámara de congelación 12. Las aberturas pueden tener un diámetro de entre aproximadamente 3,175 (0,125) y aproximadamente 7,9375 mm (0,3125 pulgadas) de manera de proporcionar el tamaño deseado de gotitas de composición para congelar en perlas. El tamaño de las gotitas y el caudal estarán determinados no solo por el

tamaño de los agujeros, sino también por el espesor de la composición y, en algunos casos, el espesor de la bandeja.

5 A medida que las gotitas D de composición caen hacia abajo en la cámara de congelación, entran en contacto con el nitrógeno gaseoso frío que se evapora rápidamente desde el depósito de nitrógeno líquido P en el fondo de la cámara. Como resultado de la temperatura dentro del intervalo de  $-162,2^{\circ}$  ( $-260^{\circ}$ ) a  $-195,5^{\circ}$  ( $-320^{\circ}$ F) (para  $N_2$  líquido), se produce la congelación rápida de las gotitas de composición. Las pequeñas perlas B que se producen contienen solamente cristales de hielo relativamente pequeños. Las perlas B tienen un aspecto liso y esférico.

10 Un tornillo sinfín 36 para recoger las perlas se extiende hacia el fondo de la cámara 12. Como se muestra, el tornillo sinfín se coloca en un ángulo de aproximadamente  $45^{\circ}$  con respecto a la horizontal. E tornillo sin fin puede incluir vuelos que tengan un diámetro de aproximadamente 3,81 (1,5) a aproximadamente 8,89 cm (3,5 pulgadas). Haciendo girar un tornillo sinfín de este tipo a 10-100 revoluciones por minuto, es posible completar la recogida de las perlas de la cámara de congelación.

15 Más específicamente, a medida que gira el tornillo sinfín, las perlas B se arrastran hacia arriba en la dirección de la flecha de acción E en los vuelos 38. El refrigerante líquido, sin embargo, no se retira de la cámara de congelación ya que existe espacio suficiente entre los vuelos 38 y las paredes del tornillo sinfín 36 para permitir que el nitrógeno líquido se drene de nuevo al depósito P. Este espacio, por supuesto, no es lo suficientemente grande para permitir el paso de las perlas B.

20 Una vez que las perlas B alcanzan la parte superior del tornillo sinfín 36, se depositan por medio de un conducto 40 en un tamiz 42. El tamiz 42 está conectado a un aparato de agitación 44 como se conoce en la técnica. Este aparato 44 sirve para hacer vibrar las perlas B en el tamiz 42. Por tanto, el tamizaje de las perlas B puede producirse con perlas relativamente grandes que tengan un diámetro de, por ejemplo, aproximadamente 2 mm o más, que permanecen sobre la superficie del tamiz mientras que las perlas más pequeñas y porciones fragmentadas de perlas rotas caen a través del tamiz en el recipiente colector 46. El material recogido en el recipiente 46 puede, por supuesto, fundirse y reprocesarse mezclándolo nuevamente con la composición C que se añade a la bandeja 32 como se ha descrito anteriormente.

30 Las perlas más grandes pueden fluir sobre el tamiz a un conducto de descarga 48 donde se depositan en un recipiente (no se muestra). Este recipiente puede mantenerse abierto durante aproximadamente 1 a aproximadamente 10 minutos para permitir que cualquier refrigerante de nitrógeno residual retenido en o sobre la superficie de las perlas se evapore. Después, el recipiente puede sellarse y colocarse en un congelador para su almacenamiento.

35 Con el fin de evitar que las perlas B se adhieran entre sí durante el almacenamiento y, por tanto, mantengan su carácter fluido, deben mantenerse a una temperatura relativamente baja. Más específicamente, si las perlas B han de almacenarse durante más tiempo que un período de aproximadamente 30 horas, deben almacenarse en el frigorífico a una temperatura al menos tan baja como de  $-28,9^{\circ}$  ( $-20^{\circ}$ F). Las perlas pueden almacenarse a una temperatura entre  $-34,4^{\circ}$  ( $-30^{\circ}$ ) y  $-40^{\circ}$  ( $-40^{\circ}$ F).

40 Como alternativa, si las perlas B han de consumirse dentro de un período de 30 horas (o un período más corto de 10-12 horas para determinadas composiciones), deben almacenarse en el congelador a una temperatura de  $-28,9^{\circ}$  ( $-20^{\circ}$ F) o superior. En un aspecto, las perlas pueden llevarse a una temperatura entre aproximadamente  $-23,3^{\circ}$  ( $-10^{\circ}$ ) y aproximadamente  $-28,9^{\circ}$  ( $-20^{\circ}$ F). En un aspecto, las perlas pueden llevarse a una temperatura de aproximadamente  $-26,1^{\circ}$  ( $-15^{\circ}$ F). Las temperaturas más cálidas pueden provocar que las perlas se adhieran entre sí y que el producto pierda su propiedad fluida singular, que se suma a su atractivo para el consumidor.

50 Todos los porcentajes y relaciones se calculan en peso a menos que se indique lo contrario.

Todos los porcentajes y relaciones se calculan basándose en la composición total a menos que se indique lo contrario.

55 Debe comprenderse que cada limitación numérica máxima proporcionada a lo largo de la presente memoria descriptiva incluye cada limitación numérica inferior, como si dichas limitaciones numéricas inferiores se escribiesen expresamente en el presente documento. Cada limitación numérica mínima proporcionada a lo largo de la presente memoria descriptiva incluirá cada limitación numérica superior, como si dichas limitaciones numéricas superiores se escribiesen expresamente en el presente documento. Cada intervalo numérico proporcionado a lo largo de la presente memoria descriptiva incluirá cada intervalo numérico más estrecho que se encuentre dentro de dicho intervalo numérico más amplio, como si todos los intervalos numéricos más estrechos se escribiesen expresamente en el presente documento.

60 No deben entenderse las dimensiones y valores que se divulgan en el presente documento como si se limitasen estrictamente a los valores numéricos exactos citados. En cambio, a menos que se especifique otra cosa, cada una de dichas dimensiones tiene por objeto significar tanto el valor citado como un intervalo funcionalmente equivalente



que rodea ese valor. Por ejemplo, una dimensión divulgada como "20 mm" tiene por objeto significar "aproximadamente 20 mm".

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición fluida congelada que comprende un agente terapéutico y al menos un agente aromatizante para su uso en terapia, donde dicha composición comprende perlas que comprenden un ingrediente seleccionado entre yogur, leche, leche de coco, leche de soja, leche de almendras, leche de avellana, leche de avena, leche de cáñamo, y leche de arroz, y donde la composición se obtiene mediante un método que comprende las etapas de:
- a) preparar una composición que comprende dicho agente terapéutico para congelar;
  - b) hacer gotear dicha composición en una cámara de congelación;
  - c) congelar dicha composición goteante en perlas;
  - d) recoger dichas perlas de dicha cámara de congelación; y
  - e) almacenar dichas perlas a una temperatura suficiente para mantener dichas perlas fluidas durante un período de tiempo prolongado;
- donde dichas perlas se administran después de haber sido almacenadas a una temperatura al menos tan baja como de -28,9 °C (-20 °F) y después de haber sido llevadas a una temperatura de -28,9 °C (-20 °F) a -23,3 °C (-10 °F) antes de la administración de manera que dichas perlas sean fluidas cuando se sirvan; y donde dichas perlas se administran en una cantidad de manera que se administra una cantidad eficaz de dicho agente terapéutico.
2. La composición de la reivindicación 1, donde la temperatura dentro de dicha cámara de congelación se mantiene por debajo de -162,2 °C (-260 °F).
3. La composición de las reivindicaciones 1 y 2, donde el método comprende la etapa de hacer gotear dicha composición a través de una bandeja que tiene una serie de aberturas que tienen diámetros de tamaños predeterminados.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las perlas se recogen de dicha cámara de congelación usando un tornillo sinfín.
5. La composición de la reivindicación 4, donde dicho tornillo sinfín se coloca a aproximadamente 45° con respecto a la horizontal e incluye vuelos que tienen un diámetro de 3,81 (1,5) a 8,89 cm (3,5 pulgadas) y dicha etapa de recogida incluye la etapa de hacer girar dicho tornillo sinfín a 10 a 100 revoluciones por minuto.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el almacenamiento de dichas perlas a una temperatura suficiente para mantener dichas perlas fluidas durante un período de tiempo prolongado es a una temperatura de -32 °C a -40 °C.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dichas perlas tienen un diámetro de entre 2 mm y 10 mm.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dichas perlas tienen un diámetro de 3,17 (0,125) a 7,937 mm (0,3125 pulgadas).
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el nitrógeno líquido se utiliza para congelar dicha composición y el método incluye adicionalmente la etapa de mantener dicho recipiente abierto durante un período de tiempo suficiente para permitir que cualquier nitrógeno retenido en dichas perlas durante la congelación se evapore.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dichas perlas se llevan a una temperatura de -26,1 °C (-15 °F) antes de servir.
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, incluye una etapa de tamizar perlas recogidas de dicha cámara de congelación, donde se recuperan perlas que tienen un diámetro superior a 2 mm durante el tamizaje.
12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho agente terapéutico comprende un agente terapéutico adecuado para tratar uno o más síntomas de alergia seleccionados entre difenhidramina, loratadina, fexofenadina, cetirizina, montelukast y combinaciones de los mismos.
13. La composición de las reivindicaciones 1 a 11, donde dicho agente terapéutico comprende prednisona.
14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha composición contiene menos del 0,1 % en peso de uno o más de entre lácteos, frutos secos, azúcar y gluten.

FIG 1

