

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento o la mejoría de bradicardia o una enfermedad cardiovascular, en donde la composición farmacéutica comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina (teofilina o aminofilina), (ii) un bloqueador del canal 5 de calcio (nifedipina), (iii) un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, o un antagonista del receptor H_3 de histamina (betahistina o un metabolito de la misma), y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2 (levalbuterol o albuterol), y (v) un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en una forma de dosificación inyectable.

2. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento o la mejoría de bradicardia o una 10 enfermedad cardiovascular, en donde la composición farmacéutica comprende: (a) cualesquiera tres compuestos, en los cuales cada compuesto es de manera independiente (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina (teofilina o aminofilina), (ii) un bloqueador del canal de calcio (nifedipina), (iii) un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, o un antagonista del receptor H_3 de histamina (betahistina o un metabolito de la misma), o (iv) un agonista del 15 receptor adrenérgico β_2 (levalbuterol o albuterol); y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en una forma de dosificación inyectable u oral.

3. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde una o más composiciones farmacéuticas activas están enriquecidas con deuterio (enriquecimiento con 20 deuterio $\geq 50\%$), en la cual los compuestos deuterados incrementan el tiempo de vida media farmacocinético (incrementando la duración de acción) y reducen los efectos secundarios al permitir la reducción de los niveles de dosis.

4. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina es teofilina, aminofilina, 25 adibendan, amipizona, anagrelida, apremilast, arofilina, atizoram, avanafil, befuralina, bemarkinona, bemoradan, benafentrina, bucladesina, buflomedil, buquineran, carbazeran, catramilast, cilomilast, cilostazol, dipiridamol, drotaverina, enoximona, etamifilina, ibudilast, inamrinona, luteolina, mesembrenona, metescufilina, midaxifilina, milrinona, motapizona, papaverina, paragrelil, pelrinona, pentifilina, pentoxifilina, perbufilina, piclamilast, pimefilina, pimobendan, piroximona, prinoxodan, proxifilina, pumafentrina, roflumilast, rolipram, 30 sildenafil, tadalafil, teofilina, udenafil, vardenafil, vinpocetina, xantina, metilxantina, cafeína, doxofilina, difilina, oxtrifilina, paraxantina, pentoxifilina, o una variante isotópica de los mismos (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$); o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el bloqueador del canal de calcio es nifedipina, amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, 35 benidipina, cilnidipina, clevidipina, efonidipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, o dihidropiridina, cronidipina, darodipina, dextriguldipina, elgodipina, elnadipina, flordipina, furnidipina, iganidina, isradipina, lemildipina, levamlodipina, levniguldipina, niguldipina, niludipina, nivadipina, olradipina, oxodipina, palonidipina, riodipina, sagandipina, sornidipina, teludipina, tiamdipina, trombodipina, o vatanidipina, o una variante isotópica de los

mismos (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$); o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, o el antagonista del receptor H_3 de histamina es betahistina, betazol, impentamina, o un metabolito de los mismos, o una variante isotópica de los mismos (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$); o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el agonista del receptor adrenérgico β_2 es levalbuterol, albuterol, clorhidrato de albuterol, bambuterol, bitolterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoprenalina, metaproterenol, pirbuterol, procaterol, ritodrina, salbutamol, terbutalina, vilanterol, clorhidrato de levalbuterol, o una variante isotópica de los mismos (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$); o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la composición farmacéutica comprende el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina (teofilina o aminofilina) en una cantidad que varía de 1 a 900, de 1 a 800, de 1 a 600, de 2 a 500, de 10 a 300, de 10 a 200, de 10 a 100, o de 10 a 80 mg.

9. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la composición farmacéutica comprende el bloqueador del canal de calcio (nifedipina) en una cantidad que varía de 0.1 a 150, de 0.1 a 100, de 0.2 a 60, de 1 a 30, de 1 a 20, o de 1 a 10 mg.

10. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la composición farmacéutica comprende el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, o el antagonista del receptor H_3 de histamina (betahistina o un metabolito de la misma) en una cantidad que varía de 0.1 a 150, de 0.1 a 100, de 0.2 a 60, de 0.5 a 30, de 1 a 20, o de 1 a 10 mg.

11. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde la composición farmacéutica comprende el agonista del receptor adrenérgico β_2 (levalbuterol o albuterol) en una cantidad que varía de 0.01 a 60, de 0.05 a 40, de 0.05 a 20, de 0.1 a 10, de 0.1 a 5, o de 0.1 a 2 mg.

12. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende (i) teofilina, aminofilina, o una variante isotópica (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$) de las mismas en una cantidad que varía de 5 a 90% o de 5 a 35% en peso; (ii) nifedipina o una variante isotópica (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$) de la misma en una cantidad que varía de 1 a 20% o de 1 a 5% en peso; (iii) diclorhidrato de betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$) de la misma en una cantidad que varía de 0.1 a 20% o de 1 a 5% en peso; (iv) albuterol, clorhidrato de levalbuterol, o una variante isotópica (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$) de los mismos en una cantidad que varía de 0.01 a 5%, o de 0.1 a 0.5% en peso; y excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica comprende cualesquiera tres compuestos, en los cuales cada compuesto es de

manera independiente (i) teofilina, aminofilina, o una variante isotópica (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$) de las mismas en una cantidad que varía de 5 a 90% o de 5 a 35% en peso; (ii) nifedipina o una variante isotópica (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$) de la misma en una cantidad que varía de 1 a 20% o de 1 a 5% en peso; (iii) diclorhidrato de betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica (enriquecimiento

5 isotópico $\geq 50\%$) de la misma en una cantidad que varía de 0.1 a 20% o de 1 a 5% en peso; y (iv) albuterol, clorhidrato de levalbuterol, o una variante isotópica (enriquecimiento isotópico $\geq 50\%$) de los mismos en una cantidad que varía de 0.01 a 5%, o de 0.1 a 0.5% en peso; y excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en dosis simultáneas, separadas,

10 o secuenciales en dosis individuales o múltiples.

15. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en una forma intravenosa o intramuscular.

16. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15,

15 en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en una forma oral, y ésta está formulada como una forma de dosificación líquida, o forma de dosificación semisólida, o forma de dosificación sólida.

17. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la composición farmacéutica está formulada como una forma de dosificación de liberación

20 modificada, controlada, o extendida.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para usarse en el tratamiento o la mejoría de ritmo cardíaco anormal con bradicardia en un individuo, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable al individuo que lo necesite en una cantidad terapéuticamente efectiva.

25 19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para usarse en el incremento de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, o flujo sanguíneo cerebral en un individuo, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable al individuo que lo necesite en una cantidad terapéuticamente efectiva.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para usarse

30 en el tratamiento o la mejoría de una enfermedad cardiovascular en un individuo, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable al individuo que lo necesite en una cantidad terapéuticamente efectiva.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, para usarse en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular, en donde la enfermedad cardiovascular es bradicardia, bradicardia sinusal

35 sintomática, bradicardia ventricular, bradicardia atrial, bradicardia nodal, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, bloqueo atrial, bloqueo nodal, o bloqueo atrioventricular.