COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS PARA TRATAR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

CAMPO DE LA INVENCIÓN

En la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende dos o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2. En la presente solicitud también se provee un método para tratar, o mejorar una enfermedad cardiovascular en un individuo, que comprende administrar al individuo dos o más compuestos, en los cuales cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa (teofilina), un antagonista del receptor de adenosina (aminofilina), un bloqueador del canal de calcio (nifedipina), un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina (betahistina, o un metabolito de la misma), o un agonista del receptor adrenérgico β_2 (levalbuterol o albuterol), en el cual la composición farmacéutica se formula en una forma de dosificación para administración oral o inyectable

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son una clase de enfermedades que implican al corazón o los vasos sanguíneos. Mendis *et al., Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control -World Health Organization, World Heart Federation, and World Stroke Organization* **2011**. Las enfermedades cardiovasculares incluyen enfermedades de la arteria coronaria tales como angina de pecho e infarto al miocardio (comúnmente conocido como ataque cardiaco), apoplejía, enfermedad cardiaca hipertensiva, enfermedad cardiaca reumática, cardiomiopatía, arritmia cardiaca, enfermedad cardiaca congénita, enfermedad cardiaca valvular, carditis, aneurismas aórticos, enfermedad de arteria periférica, y trombosis venosa. Id.; *Lancet* **2014**, *385*, 117-171. Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de fallecimiento a nivel mundial. Mendis *et al., Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control - World Health Organization, World Heart Federation, and World Stroke Organization* **2011**. En 2013, las enfermedades cardiovasculares causaron 17.3 millones de fallecimientos (31.5%), frente a 12.3 millones (25.8%) en 1990. *Lancet* **2014**, *385*, 117-171. En los Estados Unidos de Norteamérica, 11% de la población entre 20 y 40 años de edad tienen una enfermedad cardiovascular, mientras que 37% entre 40 y 60 años de edad, 71% de la población entre 60 y 80 años de edad, y 85% de la población mayor de 80 años de edad tienen una enfermedad cardiovascular. Go *et al., Circulation* **2013**, *127*, e6-e245.

Una forma de arritmia cardiaca es la bradicardia, una condición de frecuencia cardiaca lenta, la cual puede causar desmayos, mareos, malestar general, debilidad general, fatiga excesiva, dolor de pecho, o falta de memoria. Al no haber una terapia farmacológica aprobada disponible para el tratamiento efectivo de bradicardia crónica, con frecuencia se debe instalar en un(a) paciente un marcapasos cardiaco para sostener su vida. Aunque varios estudios han investigado la terapia potencial con algunos fármacos (Alboni *et al., Am. J. Cardiol*. **1990**, *65*, 1037-1039; Ling *et al., Ann. Pharmacother*. **1998**, *32*, 837-839; Benditt *et al., Am. J. Cardiol*. **1983**, *52*, 1223-229), los efectos secundarios adversos a las dosis terapéuticas evitan el uso rutinario,

a largo plazo de estos candidatos farmacológicos previamente probados. Por lo tanto, en la actualidad, no existe un medicamento aprobado en todo el mundo para tratar la bradicardia. El tratamiento de elección para la bradicardia sintomática, crónica, se limita al implante de un marcapasos cardíaco. Se estima que los Estados Unidos y Europa, así como otros países avanzados, tienen una tasa de implante de marcapasos de aproximadamente 50-60/100,000 personas por año. Una encuesta mundial publicada en 2009 indica que se efectuaron aproximadamente un millón de implantes de marcapasos (aproximadamente 740,000 implantes nuevos) en los 61 países que respondieron la encuesta. Para el 2028, se estima que solo en los Estados Unidos se realizarán más de 700,000 nuevos implantes de marcapasos. La prevalencia a 10 años (EE.UU. 1999-2008) de bradicardia clínicamente definida (frecuencia cardíaca anormalmente lenta, frecuencia del pulso en reposo (RPR por sus siglas en inglés) <60 latidos/min) es de 15.2% para los adultos varones y 6.9% para las mujeres. *US National Health Statistics Reports* **2011**, *41*, 1-16. Debido a que la frecuencia del pulso humano está asociada inversamente con la edad y la población de edad avanzada está aumentando en todo el mundo, habrá un número cada vez mayor de pacientes con bradicardia que requieran implantes de marcapasos. Asimismo, debido a los efectos secundarios adversos y al alto costo de los marcapasos, muchos pacientes con bradicardia no pueden o eligen no implantarse un marcapasos incluso cuando es necesario desde una perspectiva médica.

Como se indicó, el tratamiento médico actual para bradicardia requiere una inserción quirúrgica de un marcapasos cardiaco. El primer uso de un marcapasos cardíaco oculto ocurrió en Suecia en 1958. Desde entonces, esta estrategia para el tratamiento de ritmos cardiacos anormales se ha diseminado gradualmente en todo el mundo. En años recientes, la calidad de los marcapasos ha mejorado; y como resultado, se ha incrementado en gran medida el uso de marcapasos para tratar bradicardia. Por desgracia, los marcapasos cardiacos tienen algunas limitaciones. Por ejemplo, los marcapasos requieren un procedimiento quirúrgico para la implantación en el cuerpo humano, y las infecciones que requieren la extracción del dispositivo ocurren con una frecuencia finita. Además, los marcapasos podrían no brindar una respuesta de frecuencia cardíaca fisiológica normal al esfuerzo o a un patrón contráctil normal. Debido a la respuesta inadecuada o inapropiada de la frecuencia cardíaca durante el esfuerzo, los pacientes podrían desarrollar síntomas significativos relacionados con gasto cardíaco inadecuado. Además, la estimulación del ventrículo derecho solamente (como ocurre con los marcapasos de cámara única o doble) podría llevar a una disfunción ventricular izquierda significativa y a un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en algunos pacientes. La insuficiencia del ventrículo izquierdo asociada con la estimulación del ventrículo derecho se puede mejorar con la implantación de un marcapasos biventricular, pero este procedimiento requiere mucho tiempo, es difícil y no siempre es posible debido a problemas técnicos. Como se ha observado recientemente, los marcapasos y los cables del marcapasos pueden fallar y están sujetos a retiros periódicos por parte de agencias reguladoras soberanas tal como la FDA. Por último, los costos del implante, reemplazo y seguimiento del marcapasos son altos. No obstante, en ausencia de un tratamiento alternativo razonable para la bradicardia, los médicos y los pacientes generalmente optan por utilizar un marcapasos cuando sea necesario. Asimismo, muchos pacientes con bradicardia retrasan o renuncian a la cirugía del marcapasos debido a las complicaciones potenciales discutidas en la presente solicitud y eligen vivir con bradicardia y los riesgos médicos potencialmente fatales asociados. Por lo tanto, existe una necesidad no satisfecha respecto a una terapia farmacológica efectiva para

tratar bradicardia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Para superar las deficiencias asociadas con los tratamientos actuales para bradicardia, en la presente solicitud se proveen métodos y composiciones farmacéuticas útiles para tratar bradicardia y enfermedades cardiovasculares asociadas.

En la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (a) dos o más compuestos, en la cual cada compuesto en la composición farmacéutica 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 receptor adrenérgico β_2 (levalbuterol o albuterol); y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la cual la composición farmacéutica se formulan una forma de dosificación para administración oral o inyectable.

En la presente solicitud también se provee una composición farmacéutica que comprende (a) tres o más compuestos, en la cual cada compuesto en la composición farmacéutica 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 receptor adrenérgico β_2 (levalbuterol o albuterol); y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la cual la composición farmacéutica se formulan una forma de dosificación para administración oral o inyectable.

Asimismo, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (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); y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2 (levalbuterol o albuterol), o en la cual la composición farmacéutica comprende uno o más compuestos deuterados (enriquecimiento de deuterio ≥ 50 %) que incrementa el tiempo de vida media farmacocinético (incrementando la duración de acción) y reduce los efectos secundarios al permitir la reducción de los niveles de dosis.

De manera adicional en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (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.

En la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) 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; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) un bloqueador del canal de calcio; (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; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (a) tres o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina, en una modalidad, teofilina, aminofilina, o una variante isotópica de las mismas (enriquecimiento isotópico ≥ 50%), en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 35% en peso; (ii) un bloqueador del canal de calcio, en una modalidad, nifedipina o una variante isotópica de la misma (enriquecimiento isotópico ≥ 50%), en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% en peso; (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, en una modalidad, diclorhidrato de betahistina o una variante isotópica del mismo (enriquecimiento isotópico ≥ 50%), en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20% o desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5% en peso; o (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2, en una modalidad, albuterol, clorhidrato de levalbuterol, o una variante isotópica de los mismos (enriquecimiento isotópico ≥ 50%), en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 5% o desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 0.5% en peso; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (a) cuatro o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina, en una modalidad, teofilina, aminofilina, o una variante isotópica de las mismas (enriquecimiento isotópico ≥ 50%), en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 35% en peso; (ii) un bloqueador del canal de calcio, en una modalidad, nifedipina o una variante isotópica de la misma (enriquecimiento isotópico ≥ 50%), en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% en peso; (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, en una modalidad, diclorhidrato de betahistina o una variante isotópica del mismo (enriquecimiento isotópico ≥ 50%), en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20% o desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5% en peso; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2, en una modalidad, albuterol, clorhidrato de levalbuterol, o una variante isotópica de los mismos (enriquecimiento isotópico ≥ 50%), en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 5% o desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 0.5% en peso; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la presente solicitud se provee un método para tratar, prevenir, o mejorar una enfermedad cardiovascular en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente

un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En la presente solicitud se provee un método para tratar, prevenir, o mejorar bradicardia sinusal sintomática en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En la presente solicitud se provee un método para tratar, prevenir, o mejorar apoplejía en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En la presente solicitud se provee un método para tratar, prevenir, o mejorar trombosis vascular cerebral en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En la presente solicitud se provee un método para tratar, prevenir, o mejorar ritmo cardiaco anormal en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En la presente solicitud se provee un método para incrementar la frecuencia cardiaca en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad efectiva de dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En la presente solicitud se provee un método para incrementar el gasto cardiaco en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad efectiva de dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En la presente solicitud se provee un método para incrementar el flujo sanguíneo cerebral en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad efectiva de dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Para facilitar el entendimiento de la descripción expuesta en la presente solicitud, a continuación se define una serie de términos.

En términos generales, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud y los procedimientos de laboratorio en química medicinal, bioquímica, biología, y farmacología descritos en la presente solicitud son aquellos bien conocidos y comúnmente utilizados en la técnica. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente solicitud en general tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por uno de habilidad ordinaria en la técnica a la cual pertenece esta descripción.

El término “individuo” se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitarse a, un primate (por ejemplo, humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata, o ratón. Los términos “individuo” y “paciente” se utilizan de manera intercambiable en la presente solicitud en referencia, por ejemplo, a un individuo mamífero, tal como un individuo humano, en una modalidad, un humano.

Los términos “tratar”, “que trata”, y “tratamiento” pretenden incluir aliviar o abolir un trastorno, enfermedad, o condición, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad, o condición; o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del trastorno, enfermedad o condición en sí.

Los términos “prevenir”, “que previene”, y “prevención” pretenden incluir un método para retrasar y/o excluir la aparición de un trastorno, enfermedad o condición, y/o sus síntomas concomitantes; impedir que un individuo adquiera un trastorno, enfermedad, o condición; o reducir el riesgo de un individuo de adquirir un trastorno, enfermedad, o condición.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” pretende incluir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto grado, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad, o condición que está siendo tratada. El término “cantidad terapéuticamente efectiva” también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una molécula biológica (por ejemplo, una proteína, enzima, ARN o ADN), célula, tejido, sistema, animal, o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico, o clínico.

El término “subcantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto se refiere a una dosis menor que la cantidad que es efectiva cuando el compuesto se administra solo.

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable”, “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “vehículo fisiológicamente aceptable”, o “excipiente fisiológicamente aceptable” se refiere a un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un material de relleno líquido o sólido, diluyente, solvente, o material encapsulante. En una modalidad, cada componente es “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y

apropiado para ser utilizado en contacto con el tejido u órgano de un individuo (por ejemplo, un humano o un animal) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, conmensurado con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22ª ed.; Allen Ed.: Filadelfia, PA, 2012; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7ª ed.; Rowe et al, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª ed.; Ash y Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2ª ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

El término “aproximadamente” significa un error aceptable para un valor particular tal como es determinado por uno de habilidad ordinaria en la técnica, lo cual depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En algunas modalidades, el término “aproximadamente” significa dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En algunas modalidades, el término “aproximadamente” significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, o 0.05% de un valor o intervalo dado.

Los términos “ingrediente activo”, “ingrediente farmacéutico activo”, “API”, y “sustancia activa” se utilizan de manera intercambiable en la presente solicitud con referencia a un compuesto, el cual se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un individuo para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad, o condición. Tal como se utiliza en la presente solicitud, “ingrediente activo”, “ingrediente farmacéutico activo”, “API”, y “sustancia activa” puede ser un metabolito y/o una variante isotópica y/o un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente solicitud.

El término “isotópicamente enriquecido” o “variante isotópica” se refiere a un compuesto que contiene una proporción no natural de un isótopo en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. En algunas modalidades, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero sin limitarse a, hidrógeno (^{1}H), deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), carbono 11 (^{11}C), carbono 12 (^{12}C), carbono 13 (^{13}C), carbono 14 (^{14}C), nitrógeno 13 (^{13}N), nitrógeno 14 (^{14}N), nitrógeno 15 (^{15}N), oxígeno 14 (^{14}O), oxígeno 15 (^{15}O), oxígeno 16 (^{16}O), oxígeno 17 (^{17}O), oxígeno 18 (^{18}O), flúor 17 (^{17}F), flúor 18 (^{18}F), fósforo 31 (^{31}P), fósforo 32 (^{32}P), fósforo 33 (^{33}P), azufre 32 (^{32}S), azufre 33 (^{33}S), azufre 34 (^{34}S), azufre 35 (^{35}S), azufre 36 (^{36}S), cloro 35 (^{35}Cl), cloro 36 (^{36}Cl), cloro 37 (^{37}Cl), bromo 79 (^{79}Br), bromo 81 (^{81}Br), yodo 123 (^{123}I), yodo 125 (^{125}I), yodo 127 (^{127}I), yodo 129 (^{129}I), y yodo 131 (^{131}I). En algunas modalidades, un compuesto isotópicamente enriquecido está en una forma estable, es decir, no radioactiva. En algunas modalidades, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero sin limitarse a, hidrógeno (^{1}H), deuterio (^{2}H), carbono 12 (^{12}C), carbono 13 (^{13}C), nitrógeno 14 (^{14}N), nitrógeno 15 (^{15}N), oxígeno 16 (^{16}O), oxígeno 17 (^{17}O), oxígeno 18 (^{18}O), flúor 17 (^{17}F), fósforo 31 (^{31}P), azufre 32 (^{32}S), azufre 33 (^{33}S), azufre 34 (^{34}S), azufre 36 (^{36}S), cloro 35 (^{35}Cl), cloro 37 (^{37}Cl), bromo 79 (^{79}Br), bromo 81 (^{81}Br), y yodo 127 (^{127}I). En algunas modalidades, un compuesto isotópicamente enriquecido está en una forma inestable, es decir, radioactiva. En algunas modalidades, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero sin limitarse a, tritio (^{3}H), carbono 11 (^{11}C), carbono 14 (^{14}C), nitrógeno 13 (^{13}N), oxígeno 14 (^{14}O), oxígeno 15 (^{15}O), flúor 18 (^{18}F), fósforo 32 (^{32}P), fósforo 33 (^{33}P), azufre 35 (^{35}S), cloro 36 (^{36}Cl), yodo 123 (^{123}I), yodo 125 (^{125}I), yodo 129 (^{129}I), y yodo 131 (^{131}I). Se entenderá que, en un compuesto como se provee en la presente

solicitud, cualquier hidrógeno puede ser ^{2}H, como ejemplo, o cualquier carbono puede ser ^{13}C, como ejemplo, o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N, como ejemplo, o cualquier oxígeno puede ser ^{18}O, como ejemplo, en donde sea factible de conformidad con el juicio de un experto.

En algunas modalidades, “ópticamente activo(a)” y “enantioméricamente activo(a)” se refiere a un grupo de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico de no menos de aproximadamente 50%, no menos de aproximadamente 70%, no menos de aproximadamente 80%, no menos de aproximadamente 90%, no menos de aproximadamente 91%, no menos de aproximadamente 92%, no menos de aproximadamente 93%, no menos de aproximadamente 94%, no menos de aproximadamente 95%, no menos de aproximadamente 96%, no menos de aproximadamente 97%, no menos de aproximadamente 98%, no menos de aproximadamente 99%, no menos de aproximadamente 99.5%, o no menos de aproximadamente 99.8%. En algunas modalidades, un compuesto ópticamente activo comprende aproximadamente 95% o más de un enantiómero y aproximadamente 5% o menos del otro enantiómero tomando como base el peso total de la mezcla enantiomérica en cuestión.

Al describir un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos R y S para denotar la configuración absoluta del compuesto alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos (+) y (-) se utilizan para denotar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la cual el compuesto ópticamente activo hace girar un plano de luz polarizada. El prefijo (-) indica que el compuesto es levorrotatorio, es decir, el compuesto hace girar el plano de luz polarizada hacia la izquierda o en sentido contrario a las manecillas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrorrotatorio, es decir, el compuesto hace girar el plano de luz polarizada hacia la derecha o en el sentido de las manecillas del reloj. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta del compuesto, R y S.

El término “enriquecimiento isotópico” se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos predominante (por ejemplo, D para hidrógeno) de un elemento en una posición dada en un molécula en lugar de un isótopo más predominante (por ejemplo, ^{1}H para hidrógeno) del elemento. Tal como se utiliza en la presente solicitud, cuando un átomo en una posición particular en una molécula está designado como un isótopo particular menos predominante, se entiende que la abundancia de dicho isótopo en dicha posición es sustancialmente mayor que su abundancia natural.

El término “factor de enriquecimiento isotópico” se refiere a la relación entre la abundancia isotópica en un compuesto isotópicamente enriquecido y la abundancia natural de un isótopo específico.

El término “hidrógeno” o el símbolo “H” se refieren a la composición de isótopos de hidrógeno presentes en la Naturaleza, la cual incluye protio (^{1}H), deuterio (^{2}H o D), y tritio (^{3}H), en sus abundancias naturales. El protio es el isótopo de hidrógeno más común con una abundancia natural de más de 99.98%. El deuterio es un isótopo de hidrógeno menos predominante con una abundancia natural de aproximadamente 0.0156%.

El término “enriquecimiento de deuterio” se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en lugar de hidrógeno. Por ejemplo, enriquecimiento de deuterio de 1% en una posición dada significa que 1% de las moléculas en una muestra dada contiene deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución de deuterio normalmente presente en la Naturaleza es de aproximadamente 0.0156% en promedio, el enriquecimiento de deuterio en cualquier posición en un compuesto que se sintetiza utilizando materiales de partida no enriquecidos es de aproximadamente 0.0156%

en promedio. Tal como se utiliza en la presente solicitud, cuando una posición particular en un compuesto isotópicamente enriquecido se designa como deuterada, se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición en el compuesto es sustancialmente mayor que su abundancia natural (0.0156%).

El término “carbono” o el símbolo “C” se refiere a la composición de isótopos de carbono normalmente presentes en la Naturaleza, los cuales incluyen carbono 12 (^{12}C) y carbono 13 (^{13}C) en sus abundancias naturales. El carbono 12 es el isótopo de carbono más común que tiene una abundancia natural de más de 98.89%. El carbono 13 es un isótopo de carbono menos predominante que tiene una abundancia natural de aproximadamente 1.11%.

El término “enriquecimiento de carbono 13” o “enriquecimiento de ^{13}C” se refiere al porcentaje de incorporación de carbono 13 en una posición dada en una molécula en lugar del carbono. Por ejemplo, enriquecimiento de carbono 13 de 10% en una posición dada significa que 10% de las moléculas en una muestra contienen carbono 13 en la posición especificada. Debido a que la distribución de carbono 13 normalmente presente en la Naturaleza es de aproximadamente 1.11% en promedio, el enriquecimiento de carbono 13 en cualquier posición en un compuesto que se sintetiza utilizando materiales de partida no enriquecidos es de aproximadamente 1.11% en promedio. Tal como se utiliza en la presente solicitud, cuando una posición particular en un compuesto isotópicamente enriquecido está designada como poseedora de carbono 13, se entiende que la abundancia de carbono 13 en esa posición en el compuesto es sustancialmente mayor que su abundancia natural (1.11%).

El término “solvato” se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto provisto en la presente solicitud, y una o más moléculas de un solvente, las cuales están presentes en cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Los solventes apropiados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, y ácido acético. En algunas modalidades, el solvente es farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el complejo o agregado está en una forma cristalina. En otra modalidad, el complejo o agregado está en una forma no cristalina. En donde el solvente es agua, el solvato es un hidrato. Los ejemplos de hidratos incluyen, pero no se limitan a, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y pentahidrato.

La frase “una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo tiene el mismo significado que la frase “(i) una variante isotópica del compuesto referenciado en la misma; o (ii) una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto referenciado en la misma, o (iii) una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de una variante isotópica del compuesto referenciado en la misma”.

<u>Composiciones farmacéuticas</u>

En una modalidad, en la presente solicitud se proveen composiciones farmacéuticas útiles para tratar bradicardia sinusal sintomática. En algunas modalidades, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende dos o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

La presente descripción describe un beneficio sorpresivo asociado con una combinación de dos o más

ingredientes farmacéuticos activos (API por sus siglas en inglés) provistos en la presente solicitud para tratar una enfermedad cardiovascular, por ejemplo, bradicardia. Específicamente, sin estar limitado por la teoría, la combinación de dos o más APIs provistos en la presente solicitud utiliza un efecto terapéutico secundario (por ejemplo, un efecto secundario indeseado asociado con la indicación o indicaciones actualmente aprobada(s) de cada API a una subcantidad terapéuticamente efectiva para provocar/mejorar un efecto terapéutico deseado, tal como frecuencia cardiaca incrementada y/o gasto cardiaco incrementado; y dicho efecto terapéutico deseado es útil para tratar una enfermedad cardiovascular, tal como insuficiencia cardiaca asociada con gasto cardiaco anormal o bradicardia. Sin estar limitado a la teoría, la combinación de dos o más APIs provistos en la presente solicitud aprovecha las ventajas de contrarrestar los efectos secundarios adversos de cada API tal como consumo de oxígeno incrementado/disminuido y presión sanguínea incrementada/reducida. Como resultado, los APIs cuando se toman en una combinación provista en la presente solicitud logran los efectos terapéuticos deseados, incluyendo frecuencia cardiaca y gasto cardiaco incrementados en pacientes con efectos secundarios adversos reducidos al mínimo o sin efectos secundarios adversos indeseados tales como consumo de oxígeno incrementado o presión sanguínea elevada asociados con un API cuando se toma solo. La combinación provista en la presente solicitud combina dos o más APIs que poseen los mismos efectos terapéuticos secundarios deseados de incrementar la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, en donde los efectos secundarios indeseados de un API son contrarrestados por los efectos secundarios de otro API en la combinación. Asimismo, al reducir la cantidad de cada API hasta una subcantidad terapéuticamente efectiva, también se reducen los efectos secundarios adversos indeseados de cada API.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (ii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (ii) 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. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un bloqueador del canal de calcio; y (ii) 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. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un bloqueador del canal de calcio; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) 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; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende tres compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de

fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (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. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un bloqueador del canal de calcio; (ii) 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; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) 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; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende cuatro compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende: (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) un bloqueador del canal de calcio; (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; y (iv) agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina es un sólido. En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina es un sólido cristalino. En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina es un sólido amorfo.

En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es un sólido. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es un sólido cristalino. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es un sólido amorfo.

En algunas modalidades, 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 un sólido. En algunas modalidades, 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 un sólido cristalino. En algunas modalidades, 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 un sólido amorfo.

En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es un sólido. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es un sólido cristalino. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es un sólido amorfo.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del

receptor de adenosina a (ii) el bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la

relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400, o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, aproximadamente 200, aproximadamente 220, aproximadamente 240, aproximadamente 260, aproximadamente 280, o aproximadamente 300.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde

aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) 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 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.6, aproximadamente 2.8, aproximadamente 3, aproximadamente 3.2, aproximadamente 3.4, aproximadamente 3.6, aproximadamente 3.8, o aproximadamente 4.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) 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 a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) 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 a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) 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 a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) 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 a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) 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 a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) 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 a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 800, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 600, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 300, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 800 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un

antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 600 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad de aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 150, aproximadamente 160, aproximadamente 170, aproximadamente 180, aproximadamente 190, o aproximadamente 200 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 80, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 80 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 30 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 60, desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 40, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg. En algunas modalidades,

una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 60 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 50 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 40 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad de aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, o aproximadamente 30 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 60, desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 30, desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10, o desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 60 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 40 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 30 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 20 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista

del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad de aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.5, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, o aproximadamente 5 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 80, desde aproximadamente 5 a 60, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 35% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 80% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 60% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 35% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, o aproximadamente 60% en peso.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30, desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 20% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un bloqueador del canal de calcio en la cantidad de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10% en peso.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.02 hasta aproximadamente 30, desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 20, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 15, o desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.02 hasta aproximadamente 30% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 20% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía de 0.1 hasta aproximadamente 15% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad que varía de 0.2 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende 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 en la cantidad de aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.5, aproximadamente 1.0, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3.0, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4.0, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5.0, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6.0, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7.0, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8.0, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9.0, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10% en peso.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.005 hasta aproximadamente 10, desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 8, desde aproximadamente 0.02 hasta aproximadamente 6, desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 5% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.005 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 8% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.02 hasta aproximadamente 6% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 5% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad de aproximadamente 0.05, aproximadamente 0.1, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3.0, aproximadamente

3.5, aproximadamente 4.0, aproximadamente 4.5, o aproximadamente 5% en peso.

Inhibidores de fosfodiesterasa o antagonistas del receptor de adenosina

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un API que es un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE por sus siglas en inglés) y/o un antagonista del receptor de adenosina. Los inhibidores de PDE y los antagonistas del receptor de adenosina se utilizan principalmente en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD por sus siglas en inglés) y asma. Un efecto terapéutico secundario de este API es que incrementa la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco. El mecanismo de acción molecular de este API como un inhibidor de fosfodiesterasa y/o receptor de adenosina es (i) inhibir competitivamente y de manera no selectiva una fosfodiesterasa, lo cual incrementa el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) intracelular, activa la proteína quinasa A (PKA), inhibe el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), inhibe la síntesis de leucotrieno, y reduce la inflamación y la inmunidad innata; y (ii) antagonizar de manera no selectiva un receptor de adenosina, antagonizando los receptores A_1, A_2, y A_3 de manera casi igual, lo cual explica muchos de sus efectos cardiacos. Al inhibir una fosfodiesterasa, se reduce la hidrólisis de cAMP cíclico, promoviendo por lo tanto la epinefrina endógena y controlando la liberación de norepinefrina. Un antagonista del receptor de adenosina puede antagonizar la adenosina y evitar la liberación excesiva de adenosina, incrementando en consecuencia el cAMP en las células del miocardio lo que da como resultado un incremento en la frecuencia cardiaca (HR por sus siglas en inglés) y el gasto cardiaco. Cuando se toma en una combinación de dos o más APIs provistos en la presente solicitud, los efectos secundarios indeseados de este API, lo cual incluye un incremento en la contractilidad miocárdica, metabolismo miocárdico, y consumo de oxígeno, pueden ser reducidos al mínimo o incluso eliminados por la reducción compensatoria del consumo de oxígeno y metabolismo miocárdico inducida por otro API tal como un bloqueador del canal de calcio descrito en la presente solicitud. Al mismo tiempo, se pueden incrementar los efectos deseados que incluyen, pero no se limitan a, frecuencia y gasto cardiaco incrementados utilizando una combinación de dos o más APIs provistos en la presente solicitud.

La presente descripción divulga un hallazgo sorpresivo que, cuando se utiliza como parte de una combinación de dos o más APIs provistos en la presente solicitud, un inhibidor de PDE y/o antagonista del receptor de adenosina es útil en el tratamiento de bradicardia al tiempo que se evitan o se reducen al mínimo ciertos efectos secundarios indeseados asociados.

En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) es un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un compuesto de metilxantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es cafeína, doxofilina, difilina, oxtrifilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, teofilina, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es aminofilina, cafeína, doxofilina, difilina, oxtrifilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, o teofilina. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es aminofilina, cafeína, doxofilina, difilina, oxtrifilina, pentoxifilina, o teofilina. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es aminofilina. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es cafeína. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es doxofilina. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es difilina. En algunas modalidades, el

inhibidor de PDE es oxtrifilina. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es pentoxifilina. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es teofilina.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE no selectivo. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE no selectivo competitivo. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE no selectivo es cafeína, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, teofilina, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE1. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor selectivo de PDE1. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE1 es vinpocetina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE2. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor selectivo de PDE2. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE2 es EHNA (eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina), BAY 60-7550 (2-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-7-[(1R)-1-hidroxietil]-4-fenilbutil]-5-metil-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(1H)-ona), oxindol, PDP (9-(6-fenil-2-oxohex-3-il)-2-(3,4-dimetoxibencil)-purin-6-ona), o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE3. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE3 selectivo. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE3 es anagrelida, cilostazol, enoximona, inamrinona, milrinona, pimobendan, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE4. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE4 selectivo. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE4 es apremilast, drotaverina, ibudilast, luteolina, mesembrina, piclamilast, roflumilast, rolipram, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE5. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE5 selectivo. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE5 es avanafil, dipiridamol, icariin, sildenafil, tadalafil, udenafil, vardenafil, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE5 es 4-metilpiperazina, pirazolo pirimidin-7-1, o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE7. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE7 selectivo. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE7 es quinazolina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE10. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE10 selectivo. En algunas modalidades, el inhibidor de PDE10 es papaverina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es adibendan, amipizona, anagrelida, apremilast, arofilina,

atizoram, avanafil, befuralina, bemarinona, bemoradan, benafentrina, bucladesina, buflomedil, buquineran, CC-1088, carbazeran, catramilast, cilomilast, cilostazol, crisaborol (AN2728), dipiridamol, drotaverina, enoximona, etamifilina, ibudilast, inamrinona, luteolina, mesembrenona, metescufilina, midaxifilina, milrinona, motapizona, papaverina, parogrelil, pelrinona, pentifilina, pentoxifilina, perbufilina, piclamilast, pimefilina, pimobendan, piroximona, prinoxodan, proxifilina, pumafentrina, roflumilast, rolipram, sildenafil, tadalafil, teofilina, udenafil, vardenafil, vinpocetina, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es AN2728, adibendan, aminofilina, dihidrato de aminofilina, amipizona, arofilina, atizoram, befuralina, clorhidrato de bemarinona, bemoradan, benafentrina, bucladesina, buflomedil, buquineran, CC-1088, carbazeran, catramilast, cilomilast, cilostamida, cilostazol, cipamfilina, daxalipram, denbufilina, dimabefilina, diniprofilina, dipiridamol, doxofilina, drotaverina, difilina, enoximona, etamifilina, etofilina, filaminast, flufilina, fluprofilina, furafilina, imazodan, clorhidrato de imazodan, inamrinona, lactato de inamrinona, isbufilina, lirimilast, lisofilina, lomifilina, medorinona, metescufilina, midaxifilina, milrinona, lactato de milrinona, motapizona, nanterinona, nestifilina, nitracuazona, oglemilast, oglemilast sódico, olprinona, oxagrelato, oxtrifilina, papaverina, clorhidrato de papaverina, sulfato de papaverina, parogrelil, clorhidrato de pelrinona, pentifilina, pentoxifilina, perbufilina, piclamilast, pimefilina, pimobendan, piroximona, prinoxodan, proxifilina, pumafentrina, cuazinona, cuazodina, revamilast, revizinona, roflumilast, rolipram, ronomilast, saterinona, senazodan, siguazodan, tetomilast, teofilina, tofimilast, trapidil, vesnarinona, o zardaverina.

En algunas modalidades, el inhibidor de PDE es aminotadalafil, avanafil, beminafil, dasantafil, gisadenafil, besilato de gisadenafil, mirodenafil, sildenafil, citrato de sildenafil, tadalafil, udenafil, vardenafil, diclorhidrato de vardenafil, clorhidrato de vardenafil trihidratado, o zaprinast.

En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es un compuesto de metilxantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es cafeína, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, teofilina, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es aminofilina, cafeína, doxofilina, difilina, oxtrifilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, o teofilina. En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es aminofilina. En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es teofilina.

En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es un antagonista del receptor de adenosina no selectivo. En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es un antagonista de A_1. En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es un antagonista de A_2. En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es un antagonista de A_3. En algunas modalidades, el antagonista del receptor de adenosina es un antagonista de los receptores A_1, A_2, y A_3.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente

aceptable del mismo; y (ii) uno o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) 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. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (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. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) 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; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) tres compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante

isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un bloqueador del canal de calcio; (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; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, el compuesto de xantina es una metilxantina. En algunas modalidades, el compuesto de xantina es cafeína, doxofilina, difilina, oxtrifilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, teofilina, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, el compuesto de xantina es aminofilina, cafeína, doxofilina, difilina, oxtrifilina, paraxantina, pentoxifilina, teobromina, o teofilina. En algunas modalidades, el compuesto de xantina es aminofilina. En algunas modalidades, el compuesto de xantina es teofilina.

En algunas modalidades, el compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es un sólido. En algunas modalidades, el compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es un sólido cristalino. En algunas modalidades, el compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es un sólido amorfo.

En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el compuesto de xantina a (ii) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el compuesto de xantina a (ii) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12,

aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400, o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, aproximadamente 200, aproximadamente 220, aproximadamente 240, aproximadamente 260, aproximadamente 280, o aproximadamente 300.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 800, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 600, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 300, o desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 800 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 600 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad de aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 150, aproximadamente 160, aproximadamente 170, aproximadamente 180, aproximadamente 190, o aproximadamente 200 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90, desde

aproximadamente 2 hasta aproximadamente 80, desde 5 hasta aproximadamente 60, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 35% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 80% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 60% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 35% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un compuesto de xantina en la cantidad de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, o aproximadamente 35% en peso.

Bloqueadores del canal de calcio

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un API que es un bloqueador del canal de calcio. Los bloqueadores del canal de calcio se utilizan comúnmente en el tratamiento de presión sanguínea alta. Mediante bloqueo de los canales de calcio, estos APIs relajan los sistemas de la arteria coronaria y previenen los espasmos de la arteria coronaria (dilatando por lo tanto las arterias coronarias principales y las arteriolas coronarias, tanto en la región normal como en la isquémica), y reducen también la utilización de oxígeno, con lo cual reducen la presión arterial dilatando las arteriolas periféricas y reduciendo la resistencia periférica total contra la cual trabaja el corazón. Los efectos secundarios indeseados incluyendo, pero sin limitarse a, inhibición de la contractilidad miocárdica y reducción en el metabolismo miocárdico, se reducen al mínimo o se eliminan contrarrestando los efectos inducidos por otro API en la combinación tal como un API que es un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina. Al mismo tiempo, se pueden incrementar los efectos deseados que incluyen, pero no se limitan a, frecuencia cardiaca y gasto cardiaco incrementados utilizando una combinación de dos o más APIs provistos en la presente solicitud.

La presente descripción divulga un hallazgo sorpresivo que, cuando se utilizan como parte de una combinación provista en la presente solicitud, los bloqueadores del canal de calcio son útiles en el tratamiento de bradicardia al tiempo que se evitan o se reducen al mínimo ciertos efectos secundarios indeseados asociados.

En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, fendilina, gabapentina, galopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, pregabalina, verapamil, ziconotida, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es bepridil, flunarizina, fluspirileno, mibefradil, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es una dihidropiridina o una variante

isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, efonidipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es amlodipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es aranidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es azelnidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es barnidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es benidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es bepridil o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es cilnidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es clevidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es diltiazem o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es efonidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es felodipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es fendilina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es flunarizina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es fluspirileno o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es galopamil o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es isradipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es lacidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es lercanidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es manidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es mibefradil o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el

bloqueador del canal de calcio es nicardipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es nifedipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es nilvadipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es nimodipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es nisoldipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es nitrendipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es pranidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es verapamil o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio es ziconotida o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) uno o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) 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. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un

agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina; y (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. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) 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; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) tres compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina; (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; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la dihidropiridina es amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, cronidipina, darodipina, dexniguldipina, efonidipina, elgodipina, elnadipina, felodipina, flordipina, furnidipina, iganidina, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, levamlodipina, levniguldipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nivadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, olradipina, oxodipina, palonidipina, pranidipina, riodipina, sagandipina, sornidipina, teludipina, tiamdipina, trombodipina, vatanidipina, o una variante isotópica de las mismas; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En algunas modalidades, la dihidropiridina es amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, efonidipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, levamlodipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nivadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, o una variante isotópica de las mismas; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En algunas modalidades, la dihidropiridina es amlodipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es aranidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es azelnidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la

dihidropiridina es barnidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es benidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es cilnidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es clevidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es efonidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es felodipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es isradipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es lacidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es lercanidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es levamlodipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es manidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es nicardipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es nifedipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es nivadipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es nimodipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es nisoldipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es nitrendipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la dihidropiridina es pranidipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas modalidades, la dihidropiridina o una variante isotópica de la misma, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma es un sólido. En algunas modalidades, la dihidropiridina o una variante isotópica de la misma, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma es un sólido cristalino. En algunas modalidades, la dihidropiridina o una variante isotópica de la misma, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma es un sólido amorfo.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) la dihidropiridina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) la dihidropiridina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 2,

aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) la dihidropiridina a (ii) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) la dihidropiridina a (ii) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) la dihidropiridina a (ii) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.6, aproximadamente 2.8, aproximadamente 3, aproximadamente 3.2, aproximadamente 3.4, aproximadamente 3.6, aproximadamente 3.8, o aproximadamente 4.

En algunas modalidades, la relación en peso de la dihidropiridina al agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de la dihidropiridina al agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 80, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una

dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 80 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 30 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30, desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 20% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende una dihidropiridina en la cantidad de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10% en peso.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) opcionalmente dos o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un agonista del receptor H_1 de

histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (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. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (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; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, o aproximadamente 20.

<u>Agonistas del receptor H_1 de histamina, agonistas del receptor H_2 de histamina, o antagonistas del receptor H_3 de histamina</u>

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un API que es un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, y/o un antagonista del receptor H_3 de histamina. Similar a los inhibidores de PDE, a los antagonistas del receptor de adenosina, y a los bloqueadores del canal de calcio, cuando se utilizan en una cantidad terapéuticamente efectiva, una variedad efectos secundarios indeseados están asociados con un agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2, o antagonista del receptor H_3 de histamina para su indicación o indicaciones actualmente aprobadas. Se sabe que 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 es útil en el tratamiento de vértigo. Sin desear estar limitado a la teoría, existen dos modos de acción potenciales para un agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina. Primero, algunos antagonistas del receptor H_3 de histamina pueden tener un efecto estimulador sobre los receptores H_1, dando origen a vasodilatación y permeabilidad local. Segundo, los efectos antagonistas sobre los receptores H_3 pueden causar un incremento en los niveles de histamina, acetilcolina, norepinefrina, serotonina, y ácido γ-aminobutírico (GABA) liberados desde las terminaciones nerviosas, causando efecto vasodilatador, incluyendo presión sanguínea reducida. Estos efectos secundarios indeseados pueden ser reducidos al mínimo o eliminados contrarrestando los efectos inducidos por otro API tal como un agonista del receptor adrenérgico β_2 (por ejemplo, albuterol o levalbuterol) provisto en la presente solicitud. Al mismo tiempo, se pueden incrementar efectos deseados que incluyen, pero no se limitan a, dilatación incrementada de las arterias pequeñas y vénulas periféricas, lo que da como resultado un incremento en HR y el gasto cardiaco utilizando una combinación de dos o más APIs provistos en la presente solicitud.

La presente descripción divulga un hallazgo sorpresivo que, cuando se utilizan como parte de una combinación de dos o más APIs provistos en la presente solicitud, 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 son útiles en el tratamiento de bradicardia al tiempo que se evitan algunos efectos secundarios indeseados asociados.

En algunas modalidades, el agonista del receptor H_1 de histamina es histamina, HTMT (trifluorometil-toluiduro de histamina), 2-piridiletilamina, 2-tiazoliletilamina, o una variante isotópica de las mismas; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas. En algunas modalidades, el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina es betahistina, betazol, impentamina, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina es betazol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina es impentamina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas modalidades, el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina es 4-metilhistamina, dimaprit, impromidina, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de

histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina es A-349,821, ABT-239, betahistina, burimamida, ciproxifan, clobenpropit, conessina, failproxifan, impentamina, indofenpropit, irdabisant, pitolisant, teioperamida, VUF-5681 (4-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]piperidina), o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina es betahistina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina es clorhidrato de betahistina.

En algunas modalidades, 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 un metabolito de betahistina. En algunas modalidades, el metabolito es 2-(2-aminoetil)piridina, 2-(2-hidroxietil)piridina, o ácido piridilacético. En algunas modalidades, 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 2-(2-aminoetil)piridina, 2-(2-hidroxietil)piridina, o ácido piridilacético.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) uno o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un bloqueador del canal de calcio. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o antagonista del receptor de adenosina; y (iii) un bloqueador del canal de calcio. En

otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o antagonista del receptor de adenosina; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) tres compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina; (iii) un bloqueador del canal de calcio; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma es un sólido. En algunas modalidades, la betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma es un sólido cristalino. En algunas modalidades, la betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma es un sólido amorfo.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) betahistina o un metabolito de la misma en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) betahistina o un metabolito de la misma en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) betahistina o un metabolito de la misma en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) betahistina o un metabolito de la misma en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3,

aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) betahistina o un metabolito de la misma en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.6, aproximadamente 2.8, aproximadamente 3, aproximadamente 3.2, aproximadamente 3.4, aproximadamente 3.6, aproximadamente 3.8, o aproximadamente 4.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) betahistina o un metabolito de la misma a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) betahistina o un metabolito de la misma a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 60, desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 40, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 60 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 50 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 40 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad de aproximadamente 1, aproximadamente 2,

aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 30 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.02 hasta aproximadamente 30, desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 20, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 15, o desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.02 hasta aproximadamente 30% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 20% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía de 0.1 hasta aproximadamente 15% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad que varía de 0.2 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o un metabolito de la misma en la cantidad de aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.5, aproximadamente 1.0, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3.0, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4.0, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5.0, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6.0, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7.0, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8.0, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9.0, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10% en peso.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un bloqueador del canal de calcio o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, o un

metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) un bloqueador del canal de calcio; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a betahistina o un metabolito de la misma en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a betahistina o un metabolito de la misma en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, o aproximadamente 30.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante

isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, y/o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la relación en peso de la dihidropiridina a betahistina o un metabolito de la misma en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de la dihidropiridina a betahistina o un metabolito de la misma en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de la dihidropiridina a betahistina o un metabolito de la misma en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 2.2, aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.6, aproximadamente 2.8, aproximadamente 3.0, aproximadamente 3.2, aproximadamente 3.4, aproximadamente 3.6, aproximadamente 3.8, o aproximadamente 4.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato

farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iv) opcionalmente un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Agonistas del receptor adrenérgico β_2

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un API que es un agonista del receptor adrenérgico β_2. Similar a los inhibidores de PDE, antagonistas del receptor de adenosina, bloqueadores del canal de calcio, agonistas del receptor H_1 de histamina; agonistas del receptor H_2 de histamina o antagonistas del receptor H_3 de histamina, cuando se utilizan en una cantidad terapéuticamente efectiva, una variedad de efectos secundarios indeseables se asocian con los agonistas del receptor adrenérgico β_2 para su indicación o indicaciones actualmente aprobadas. Se sabe que los agonistas del receptor adrenérgico β_2 son útiles en el tratamiento de asma. Un efecto terapéutico secundario de este API es que éste puede incrementar la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco. Albuterol es una mezcla racémica de R-albuterol y S-albuterol. El mecanismo de acción molecular de este API incluye, pero no se limita a, que (i) el (R)-enantiómero (levalbuterol) es responsable de la actividad farmacológica y (ii) el (S)-enantiómero bloquea las rutas metabólicas. El API es conocido como un agonista del receptor adrenérgico β_2 de acción corta originalmente utilizado para el alivio de broncoespasmos. De manera adicional, este API también puede estimular al receptor B_1 del corazón. El miocardio cardiaco también tiene al receptor B_2. Mediante excitación de los receptores B_2 y B_1, se puede incrementar la frecuencia cardiaca. Los efectos secundarios de este API incluyen el incremento de la presión sanguínea. El efecto secundario indeseado se puede reducir al mínimo o eliminar contrarrestando los efectos inducidos por otro API tal como un agonista del receptor H_1 y/o H_2 de histamina y/o un antagonista del receptor H_3 de histamina (por ejemplo, betahistina) provisto en la presente solicitud. Al mismo tiempo, se pueden incrementar efectos deseados que incluyen, pero no se limitan a, frecuencia cardiaca y gasto cardiaco incrementados utilizando una combinación de dos o más APIs provistos en la presente solicitud.

La presente descripción divulga un hallazgo sorpresivo que, cuando se utiliza como parte de una combinación de dos o más APIs provistos en la presente solicitud, un agonista del receptor adrenérgico β_2 es útil en el tratamiento de bradicardia al tiempo que se evitan o se reducen al mínimo ciertos efectos secundarios indeseados asociados.

En una modalidad, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es un agonista β_2 de acción corta. En otra modalidad, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es un agonista β_2 de acción prolongada. Incluso en otra modalidad, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es un agonista β_2 de acción ultra-prolongada.

En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es albuterol, bambuterol, bitolterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoprenalina, levalbuterol, metaproterenol, olodaterol, pirbuterol, procaterol, ritodrina, salbutamol, terbutalina, vilanterol, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es albuterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es bambuterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es bitolterol o una variante isotópica

del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es clenbuterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es fenoterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es formoterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es indacaterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es isoprenalina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es levalbuterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es metaproterenol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es olodaterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es pirbuterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es procaterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es ritodrina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es salbutamol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es terbutalina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es vilanterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es arfomoterol, buferina, dopexamina, epinefrina, isoestarina, isoproterenol, levosalbutamol, orciprenalina, salmeterol, o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es arfomoterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es buferina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es dopexamina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es epinefrina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es isoestarina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es isoproterenol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o

solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es levosalbutamol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es orciprenalina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 es salmeterol o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) uno o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, 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.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) un compuesto que es un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, 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.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) un bloqueador del canal de calcio. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) 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.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, 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.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (ii) un inhibidor de PDE o antagonista del receptor de adenosina; y (iii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los

mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (ii) un inhibidor de PDE o antagonista del receptor de adenosina; y (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. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (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.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) tres compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, 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.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina; (iii) un bloqueador del canal de calcio; y (iv) 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.

En algunas modalidades, el albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; es un sólido. En algunas modalidades, el albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; es un sólido cristalino. En algunas modalidades, el albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; es un sólido amorfo.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400, o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, aproximadamente 200, aproximadamente 220, aproximadamente 240, aproximadamente 260, aproximadamente 280, o aproximadamente 300.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) albuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 5

hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) 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 a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) 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 a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol (micronizado o no micronizado) en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 60, desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 30, desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 20, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10, o desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 60 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 30 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 20 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad de aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.5, aproximadamente 1.0, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3.0, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4.0, aproximadamente 4.5, o aproximadamente 5 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.005 hasta aproximadamente 10, desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 8, desde aproximadamente 0.02 hasta

aproximadamente 6, desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 5% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.005 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 8% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.02 hasta aproximadamente 6% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 5% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol o levalbuterol en la cantidad de aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.5, aproximadamente 1.0, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2.0, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3.0, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4.0, aproximadamente 4.5, o aproximadamente 5% en peso.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio, 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.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un bloqueador del canal de calcio, 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.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (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.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio, 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.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (iii) un bloqueador del canal de calcio; y (iv) 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.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el compuesto de xantina a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400, o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el compuesto de xantina a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, aproximadamente 200, aproximadamente 220, aproximadamente 240, aproximadamente 260, aproximadamente 280, o aproximadamente 300.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, 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.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina; y (iv) 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.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (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.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, 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.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (iv) 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.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) la dihidropiridina a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) la dihidropiridina a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 30.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, o un bloqueador del canal de calcio.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, o un bloqueador del canal de calcio.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un bloqueador del canal de calcio.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) dos compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, o un bloqueador del canal de calcio.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende (i) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (iv) un bloqueador del canal de calcio.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) betahistina o un metabolito de la misma a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) betahistina o un metabolito de la misma a (ii) albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6,

aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iv) opcionalmente 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.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iv) opcionalmente un bloqueador del canal de calcio.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iv) opcionalmente un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iv) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, el compuesto de xantina es aminofilina o teofilina. En otra modalidad, la dihidropiridina es nifedipina.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende aminofilina o teofilina. En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina. Incluso en otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende betahistina o clorhidrato de betahistina. Incluso en otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i)

aminofilina o teofilina y (ii) nifedipina.

En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) aminofilina o teofilina y (ii) betahistina o clorhidrato de betahistina.

Incluso en otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) aminofilina o teofilina y (ii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

Incluso en otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) nifedipina y (ii) betahistina o clorhidrato de betahistina.

Incluso en otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) nifedipina y (ii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

Incluso en otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) betahistina o clorhidrato de betahistina; y (ii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) aminofilina o teofilina; (ii) nifedipina; y (iii) betahistina o clorhidrato de betahistina.

En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) aminofilina o teofilina; (ii) nifedipina; y (iii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

Incluso en otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) nifedipina; (ii) betahistina o clorhidrato de betahistina; y (iii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) aminofilina o teofilina; (ii) nifedipina; (iii) betahistina o clorhidrato de betahistina; y (iv) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

En algunas modalidades, la aminofilina es un sólido. En algunas modalidades, la aminofilina es un sólido cristalino. En algunas modalidades, la aminofilina es un sólido amorfo. En algunas modalidades, la teofilina es un sólido. En algunas modalidades, la teofilina es un sólido cristalino. En algunas modalidades, la teofilina es un sólido amorfo.

En algunas modalidades, la nifedipina es un sólido. En algunas modalidades, la nifedipina es un sólido cristalino. En algunas modalidades, la nifedipina es un sólido amorfo.

En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en una

composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a betahistina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a betahistina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 200, o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a albuterol o levalbuterol en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, aproximadamente 200, aproximadamente 220, aproximadamente 240, aproximadamente 260, aproximadamente 280, o aproximadamente 300.

En algunas modalidades, la relación en peso de nifedipina a betahistina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de nifedipina a betahistina en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10.

En algunas modalidades, la relación en peso de betahistina a albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de betahistina a albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11,

aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 800, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 600, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 300, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 800 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 600 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad de aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, o aproximadamente 200 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende aminofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 800, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 600, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 300, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 800 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 600 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la

cantidad de aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, o aproximadamente 200 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina (micronizada o no micronizada) en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200, aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100, aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 80, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 80 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 80, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 60, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 35% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 80% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 60% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 35% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende teofilina en la cantidad de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30, o aproximadamente 35% en peso.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30, desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 20% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende nifedipina en la cantidad de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10% en peso.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg y (ii) un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg. En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 35% en peso y (ii) un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5 mg. En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) un agonista del receptor H_1 y/o H_2 de histamina, y/o un antagonista del receptor H_3 de histamina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 10% en peso y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 5% en peso.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina, en una modalidad, teofilina, aminofilina, o un clorhidrato de las mismas, en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 35% en peso; (ii) un bloqueador del canal de calcio, en una modalidad, nifedipina, en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% en peso; (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, en una modalidad, betahistina, o un metabolito de la misma, o un clorhidrato de la misma, en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20% o

desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% en peso; (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2, en una modalidad, albuterol, levalbuterol, o un clorhidrato de los mismos, en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 5% o desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 0.5% en peso; y (v) un excipiente farmacéuticamente aceptable, en una modalidad, un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, un deslizante, un lubricante, un conservador, o una mezcla de los mismos.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg; (iii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg; y (iv) albuterol, levalbuterol, o una variante isotópica de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5 mg. En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% en peso; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso; (iii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20% en peso; y (iv) albuterol, levalbuterol, o una variante isotópica de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 5% en peso.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg; (ii) nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg; (iii) betahistina o un clorhidrato de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20 mg; y (iv) albuterol, levalbuterol, o un clorhidrato de los mismos en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5 mg. En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% en peso; (ii) nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso; (iii) betahistina o un clorhidrato de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20% en peso; y (iv) albuterol, levalbuterol o un clorhidrato de los mismos en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 5% en peso.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) un compuesto de xantina, o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg; y (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente

aceptable de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg; En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% en peso; y (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) un compuesto de xantina, o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg; y (iii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg; En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% en peso; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso; y (iii) betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20% en peso.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg; (ii) nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg; (iii) betahistina o un clorhidrato de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20 mg; En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% en peso; (ii) nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso; (iii) betahistina o un clorhidrato de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20% en peso.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg; (ii) nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg; y (iii) albuterol, levalbuterol, o un clorhidrato de los mismos en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5 mg. En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% en peso; (ii) nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso; (iii) albuterol, levalbuterol, o un clorhidrato de los mismos en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 5% en peso.

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200 mg; (ii) betahistina o un clorhidrato de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20 mg; y (iii) albuterol, levalbuterol, o un clorhidrato de los mismos en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5 mg. En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende (i) teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% en peso; (ii) betahistina o un clorhidrato de la misma en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20% en peso; (iii) albuterol, levalbuterol, o un clorhidrato de los mismos en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 5% en peso.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, un deslizante, un lubricante, o un conservador, o una mezcla de los mismos. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, un deslizante, un lubricante, y un conservador.

En algunas modalidades, la cantidad del diluyente en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 60, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 45, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 35% en peso. En algunas modalidades, la cantidad del diluyente en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, aproximadamente 30, aproximadamente 32, aproximadamente 34, o aproximadamente 35% en peso.

En algunas modalidades, la cantidad del aglutinante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 65, aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50, aproximadamente 10 hasta aproximadamente 45, o aproximadamente 10 hasta aproximadamente 35% en peso. En algunas modalidades, la cantidad del aglutinante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, aproximadamente 30, aproximadamente 32, aproximadamente 34, o aproximadamente 35% en peso.

En algunas modalidades, la cantidad del desintegrante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5%, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3% en peso. En algunas modalidades, la cantidad del desintegrante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, o aproximadamente 3% en peso.

En algunas modalidades, la cantidad del deslizante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 0.5, desde aproximadamente 0.02 hasta aproximadamente 0.3% en peso. En algunas modalidades, la cantidad del deslizante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 0.02, aproximadamente 0.05, aproximadamente 0.10, aproximadamente 0.15, aproximadamente 0.20, aproximadamente 0.25, o

aproximadamente 0.3% en peso.

En algunas modalidades, la cantidad del lubricante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 0.8 o desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 0.5% en peso. En algunas modalidades, la cantidad del lubricante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.15, aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.25, aproximadamente 0.3, aproximadamente 0.35, aproximadamente 0.4, aproximadamente 0.45, o aproximadamente 0.5% en peso.

En algunas modalidades, la cantidad del conservador en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 2 o desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 1% en peso. En algunas modalidades, la cantidad del conservador en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es de aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.3, aproximadamente 0.4, aproximadamente 0.5, aproximadamente 0.6, aproximadamente 0.7, aproximadamente 0.8, aproximadamente 0.9, o aproximadamente 1% en peso.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un diluyente en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 65% en peso; el aglutinante está en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 65% en peso; el desintegrante está en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% en peso; el deslizante está en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 0.5% en peso; el lubricante está en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 0.8% en peso; y/o el conservador está en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 2% en peso.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende también un diluyente en la cantidad que varía desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 450 mg, un aglutinante en la cantidad que varía desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 450 mg, un desintegrante en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 25 mg, un deslizante en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 2 mg, un lubricante en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 3 mg, y un conservador en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5 mg.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, un deslizante, un lubricante, o un conservador, o una mezcla de los mismos. En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud comprende un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, un deslizante, un lubricante, y un conservador.

En algunas modalidades, el diluyente en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es celulosa microcristalina, lactosa, o almidón de maíz. En algunas modalidades, el diluyente en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es celulosa microcristalina. En algunas modalidades, el aglutinante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es manitol. En algunas modalidades, el desintegrante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es almidón-glicolato de sodio o crospovidona. En algunas modalidades, el desintegrante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es almidón-glicolato de sodio. En algunas modalidades, el

deslizante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es dióxido de silicio coloidal. En algunas modalidades, el lubricante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es estearato de magnesio. En algunas modalidades, el conservador en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud es ácido cítrico.

En algunas modalidades, en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud, el diluyente es celulosa microcristalina; el aglutinante es manitol; el desintegrante es almidón-glicolato de sodio; el deslizante es dióxido de silicio coloidal; el lubricante es estearato de magnesio; y el conservador es ácido cítrico.

Sin estar limitado a ninguna teoría, una solución provista en la presente solicitud para el tratamiento de bradicardia es aprovechar los efectos secundarios (por ejemplo, incremento en la frecuencia cardiaca y/o gasto cardiaco) de ciertos agentes terapéuticos a sus dosis prescritas para la indicación o indicaciones aprobadas. Por ejemplo, uno de los efectos secundarios conocidos de la teofilina es un latido cardíaco rápido, junto con un incremento en el consumo de oxígeno. Uno de los efectos secundarios conocidos de la nifedipina también es un latido cardíaco rápido, junto con una reducción en el consumo de oxígeno. Por lo tanto, la teofilina y la nifedipina se juntan para lograr el incremento deseado en la frecuencia cardiaca sin un efecto sustancial sobre el consumo de oxígeno. Uno de los efectos secundarios conocidos de la betahistina es un latido cardíaco rápido, junto con una reducción en la presión sanguínea. Uno de los efectos secundarios conocidos del levalbuterol es un latido cardíaco rápido, junto con un incremento en la presión sanguínea. Por lo tanto, la betahistina y el levalbuterol se juntan para lograr el incremento deseado en la frecuencia cardiaca sin un efecto sustancial sobre la presión sanguínea.

Los compuestos provistos en la presente solicitud pretenden abarcar todos los estereoisómeros posibles, a menos que se especifique una estereoquímica particular. En casos en los que un compuesto provisto en la presente solicitud contiene un grupo alquenilo, el compuesto puede existir como un isómero o una mezcla de isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). En casos en que los isómeros estructurales son inter-convertibles, el compuesto puede existir como un tautómero individual o una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomerismo protónico en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima; o el denominado tautomerismo de valencia en el compuesto que contiene una porción aromática.

Un compuesto provisto en la presente solicitud puede ser enantioméricamente puro, tal como un enantiómero individual o un diastereómero individual, o puede ser mezclas estereoisoméricas, tal como una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica de dos enantiómeros; o una mezcla de dos o más diastereómeros. Por lo tanto, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S). Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis a partir de un precursor ópticamente puro apropiado, síntesis asimétrica a partir de materiales de partida aquirales, o resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sal diastereomérica, o derivatización en aductos diastereoméricos seguido por separación.

Cuando un compuesto provisto en la presente solicitud contiene una porción ácida o básica, éste

también se puede proveer como una sal farmacéuticamente aceptable (Véase, Berge *et al., J. Pharm. Sci*. **1977**, *66*, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stahl y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2011).

Los ácidos apropiados para ser utilizados en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexansulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α-oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maléico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

Las bases apropiadas para ser utilizadas en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables , incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc, o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias, y cuaternarias, alifáticas y aromáticas, incluyendo L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, di-isopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina.

El compuesto provisto en la presente solicitud también se puede proveer como un profármaco, el cual es un derivado funcional de un compuesto, por ejemplo, de la Fórmula I y puede ser convertido fácilmente en el compuesto progenitor *in vivo*. Los profármacos con frecuencia son útiles porque, en algunas situaciones, éstos pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto progenitor. Por ejemplo, éstos pueden ser biodisponibles mediante administración oral mientras que el compuesto progenitor no lo es. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el compuesto progenitor. Un profármaco puede ser convertido en el compuesto progenitor mediante diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, *4*, 221-294; Morozowich et al. en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs", Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al., Curr. Pharm. Design* **1999**, *5*, 265-287; Pauletti *et al., Adv. Drug. Delivery Rev*. **1997**, *27*, 235-256; Mizen *et al.,*

Pharm. Biotech. **1998**, *11*, 345-365; Gaignault *et al., Pract. Med. Chem*. **1996**, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems", Amidon *et al.*, Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant *et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet*. **1990**, *15*, 143-53; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev*. **1999**, *39*, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol*. **1997**, *20*, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem*. **1979**, *86*, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, *17*, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev*. **1992**, *8*, 1-38; Fleisher *et al., Adv. Drug Delivery Rev*. **1996**, *19*, 115-130; Fleisher et al., *Methods Enzymol*. **1985**, *112*, 360-381; Farquhar *et al., J. Pharm. Sci*. **1983**, *72*, 324-325; Freeman *et al., J. Chem. Soc, Chem. Commun*. **1991**, 875-877; Friis y Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci*. **1996**, *4*, 49-59; Gangwar *et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* **1993**, *45*, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev*. **1996**, *19*, 241-273; Stella *et al., Drugs* **1985**, *29*, 455-73; Tan *et al., Adv. Drug Delivery Rev*. **1999**, *39*, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev*. **1996**, *19*, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev*. **1999**, *39*, 63-80; y Waller *et al., Br. J. Clin. Pharmac*. **1989**, *28*, 497-507.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente solicitud se pueden formular en diversas formas de dosificación para administración oral, parenteral, y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas de dosificación de liberación modificada, incluyendo formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, por pulsos, controlada, acelerada, rápida, dirigida, programada, y formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar de conformidad con métodos y técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2ª edición, Rathbone *et al*., Eds., Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2008).

En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se formula en una forma de dosificación para administración oral. En una modalidad, una composición farmacéutica oral provista en la presente solicitud comprende también uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, una composición farmacéutica oral provista en la presente solicitud se formula como una cápsula. En otra modalidad, una composición farmacéutica oral provista en la presente solicitud se formula como una tableta.

En otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se formula en una forma de dosificación para administración parenteral. En una modalidad, la composición farmacéutica parenteral se formula en una forma de dosificación para administración intravenosa. En otra modalidad, la composición farmacéutica parenteral se formula en una forma de dosificación para administración intramuscular. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica parenteral se formula en una forma de dosificación para administración subcutánea.

Incluso en otra modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se formula en una forma de dosificación para administración tópica.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente solicitud se proveen en una forma de dosificación unitaria o en una forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en la presente solicitud, se refiere a una unidad físicamente discreta apropiada para administración a un humano y a un individuo animal, y envasada de manera individual como se conoce en la

técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente o ingredientes activo(s) suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolleta, jeringa, y tableta y cápsula envasadas individualmente. Una forma de dosificación unitaria se puede administrar en fracciones o en múltiplos de la misma. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasadas en un contenedor individual para ser administradas en forma de dosificación unitaria segregada. Los ejemplos de una forma de dosificación múltiple incluyen un vial, botella de tabletas o cápsulas, o botella de 473 ml o contenedores de 3.785 litros (galones).

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente solicitud se pueden administrar en una sola vez, o varias veces en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y duración del tratamiento pueden variar con la edad, peso, y condición del paciente que está siendo tratado, y se pueden determinar empíricamente utilizando protocolos de análisis conocidos o mediante extrapolación a partir de datos de diagnóstico o de prueba *in vivo* o *in vitro*. Se entiende también que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos deben ser ajustados con el tiempo de conformidad con la necesidad del individuo y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

En algunas modalidades, cada compuesto activo en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud está micronizado.

A. Administración oral

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración oral se puede proveer en formas de dosificación sólidas, semisólidas, o líquidas para administración oral. Tal como se utiliza en la presente solicitud, administración oral también incluye administración bucal, lingual, y sublingual. Las formas de dosificación oral apropiadas incluyen, pero no se limitan a, tabletas, tabletas de fusión rápida (fastmelts), tabletas masticables, cápsulas, píldoras, tiras, trociscos, caramelos medicados, pastillas, obleas, comprimidos, goma de mascar medicada, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, nebulizaciones orales, soluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, chispitas (sprinkles), elíxires, y jarabes. Además del o los ingrediente(s) activo(s), una composición farmacéutica provista en la presente solicitud puede contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitarse a, aglutinantes, materiales de relleno, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de migración de colorante, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes emulsificantes, agentes para suspensión y dispersión, conservadores, disolventes, líquidos no acuosos, ácidos orgánicos, y fuentes de dióxido de carbono.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesividad a una tableta para asegurar que la tableta permanezca intacta después de la compactación. Los aglutinantes o granuladores apropiados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa, y almidón pre-gelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas, y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma panwar (*Cassia tora*), goma ghatti, mucílago de cascarillas de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo, y goma guar; celulosas,

tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetil-celulosa cálcica, carboximetil-celulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Los materiales de relleno apropiados incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. La cantidad de un aglutinante o material de relleno en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. El aglutinante o material de relleno puede estar presente desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 99% en peso en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud.

Los diluyentes apropiados incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunas tabletas comprimidas que permiten la desintegración en la boca mediante masticación. Dichas tabletas comprimidas se pueden utilizar como tabletas masticables. La cantidad de un diluyente en las composiciones farmacéuticas provistas en la presente solicitud varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica.

Los desintegrantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de la madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas entrelazadas, tal como croscarmelosa; polímeros entrelazados, tal como crospovidona; almidones entrelazados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como almidón-glicolato de sodio; polacrilina potásica; almidones, tal como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de tapioca, y almidón pre-gelatinizado; arcillas; alginas; y mezclas de los mismos. La cantidad de un desintegrante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. La cantidad de un desintegrante en una composición farmacéutica provista en la presente solicitud varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud puede contener desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 15% o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% en peso de un desintegrante.

Los lubricantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurilsulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soya; estearato de zinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y mezclas de los mismos. Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud puede contener aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Los deslizantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot

Co. de Boston, MA), y talco libre de asbesto. Los agentes colorantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los colorantes FD&C solubles en agua, y de los colorantes FD&C insolubles en agua certificados, aprobados, suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de color y mezclas de los mismos. Una laca de color es la combinación mediante adsorción de un colorante soluble en agua a un óxido hidratado de un metal pesado, lo que da como resultado una forma insoluble del colorante. Los agentes saborizantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, sabores naturales extraídos a partir de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos las cuales producen una agradable sensación de sabor, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina, y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartame. Los agentes emulsificantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y agentes tensoactivos, tales como mono-oleato de polioxietilen-sorbitán (TWEEN® 20), mono-oleato de polioxietilen-sorbitán 80 (TWEEN® 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes para suspensión y dispersión apropiados incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa sódica, hidroxipropil-metilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los conservadores apropiados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, metilparabeno y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilenglicol, mono-oleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, y éter laurílico de polioxietileno. Los solventes apropiados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, alcohol etílico, y jarabe. Los líquidos no acuosos apropiados utilizados en emulsiones incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos apropiados incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono apropiadas incluyen, pero no se limitan a, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Se debe entender que muchos vehículos y excipientes pueden cumplir varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración oral se puede proveer como tabletas comprimidas, triturados de tableta, caramelos medicados masticables, tabletas que se disuelven rápidamente, tabletas comprimidas múltiples, o tabletas con recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con azúcar, o tabletas recubiertas con película. Las tabletas con recubrimiento entérico son tabletas comprimidas recubiertas con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal pero que se disuelven o se desintegran en el intestino, protegiendo por lo tanto los ingredientes activos contra el entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniacal, y ftalatos de acetato de celulosa. Las tabletas recubiertas con azúcar son tabletas comprimidas rodeadas por un recubrimiento de azúcar, el cual puede ser benéfico para cubrir sabores u olores objetables y para proteger las tabletas contra la oxidación. Las tabletas recubiertas con película son tabletas comprimidas que están cubiertas con una capa fina o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000, y ftalato de acetato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Las tabletas comprimidas múltiples son tabletas comprimidas elaboradas mediante más de un ciclo de compactación, incluyendo tabletas estratificadas, y tabletas recubiertas a presión o tabletas recubiertas en seco.

Las formas de dosificación de tableta se pueden preparar a partir del ingrediente activo en forma de polvo, forma cristalina, o forma granulada, sólo o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en la presente solicitud, incluyendo aglutinantes, desintegrantes, polímeros para liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de tabletas y caramelos medicados masticables.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración oral se puede proveer como cápsulas blandas o duras, las cuales se pueden elaborar a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón, o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como la cápsula llenada en seco (DFC por sus siglas en inglés), consiste de dos secciones, una deslizándose sobre la otra, por lo tanto encierra completamente al ingrediente activo. La cápsula elástica blanda (SEC por sus siglas en inglés) es una cubierta globular, blanda, tal como una cubierta de gelatina, la cual se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservadores apropiados son aquellos descritos en la presente solicitud, incluyendo metilparabeno y propilparabeno, y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semi-sólidas y sólidas provistas en la presente solicitud pueden ser encapsuladas en una cápsula. Las formas de dosificación líquidas y semi-sólidas apropiadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales, o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones se pueden preparar como se describe en las patentes E.U.A. Nos. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Como es sabido por los expertos en la técnica, las cápsulas también se pueden recubrir con el fin de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración oral se puede proveer en formas de dosificación líquidas y semi-sólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elíxires, y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el cual un líquido está disperso en forma de glóbulos pequeños a lo largo de otro líquido, la cual puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o solvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsificante, y conservador. Las suspensiones pueden incluir un agente para suspensión farmacéuticamente aceptable y conservador. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquilo inferior)-acetal de un aldehído de alquilo inferior, por ejemplo, dietil-acetal de acetaldehído; y un solvente miscible en agua que tenga uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elíxires son soluciones claras, endulzadas, e hidroalcólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden también contener un conservador. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol puede ser diluida con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para que se mida de manera conveniente para la administración.

Otras formas de dosificación líquidas y semi-sólidas útiles incluyen, pero no se limitan a, aquellas que contienen el ingrediente o ingredientes activos provistos en la presente solicitud, y un mono-alquilenglicol o poli-alquilenglicol dialquilado, incluyendo, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-éter dimetílico, polietilenglicol-550-éter dimetílico, polietilenglicol-750-éter dimetílico, en los cuales 350, 550, y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones también

pueden comprender uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración oral también se puede proveer en las formas de liposomas, micelas, microesferas, o nanosistemas. Las formas de dosificación micelares se pueden preparar como se describe en la patente E.U.A. no. 6,350,458.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración oral se puede proveer como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, para ser reconstituidos como una forma de dosificación líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes, y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y saborizantes se pueden utilizar en todas las formas de dosificación anteriores.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración oral se puede formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

B. Administración parenteral

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se puede administrar por vía parenteral mediante inyección, infusión, o implantación, para administración local o sistémica. Administración parenteral, tal como se utiliza en la presente solicitud, incluye administración intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical, y subcutánea.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración parenteral se puede formular en cualesquiera formas de dosificación que sean apropiadas para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas, y formas sólidas apropiadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas de dosificación se pueden preparar de conformidad con los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

Una composición farmacéutica pretendida para administración parenteral puede incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitarse a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes anti-microbianos o conservadores contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, mejoradores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes para suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsificantes, agentes para complejación, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes para ajuste de pH, y gases inertes.

Los vehículos acuosos apropiados incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de Ringer con dextrosa y lactato. Los

vehículos no acuosos apropiados incluyen, pero no se limitan a, aceites no volátiles de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuate, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de soya, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soya hidrogenado, y triglicéridos de cadena media de aceite de coco, y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua apropiados incluyen, pero no se limitan a, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, y sulfóxido de dimetilo.

Los agentes antimicrobianos o conservadores apropiados incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetonio), metilparabeno y propilparabeno, y ácido sórbico. Los agentes isotónicos apropiados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina, y dextrosa. Los agentes amortiguadores apropiados incluyen, pero no se limitan a, fosfato y citrato. Los antioxidantes apropiados son aquellos que se describen en la presente solicitud, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales apropiados incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de procaína. Los agentes para suspensión y dispersión apropiados son aquellos que se describen en la presente solicitud, incluyendo carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil-metilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsificantes apropiados son aquellos descritos en la presente solicitud, incluyendo monolaurato de polioxietilen-sorbitán, mono-oleato de polioxietilen-sorbitán 80, y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes apropiados incluyen pero no se limitan a EDTA. Los agentes para ajuste de pH apropiados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, y ácido láctico. Los agentes para complejación apropiados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, incluyendo α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, sulfobutiléter-β-ciclodextrina, y sulfobutiléter 7-β-ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Cuando una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se formula para administración de dosis múltiples, las formulaciones parenterales para dosis múltiples deben contener un agente anti-microbiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y se practica en la técnica.

En una modalidad, la composición farmacéutica para administración parenteral se provee como soluciones estériles listas para usar. En otra modalidad, la composición farmacéutica se provee como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y tabletas hipodérmicas, para ser reconstituidos con un vehículo antes de usar. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica se provee como suspensiones estériles listas para usar. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica se provee como productos insolubles secos estériles que se van a reconstituir con un vehículo antes de usar. Incluso en otra modalidad, la composición farmacéutica se provee como emulsiones estériles listas para usar.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración parenteral se puede formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración parenteral se puede formular como una suspensión, sólido, semi-sólido, o líquido tixotrópico, para administración como un depósito

implantado. En una modalidad, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud está dispersa en una matriz interior sólida, la cual está rodeada por una membrana polimérica exterior que es insoluble en los fluidos corporales pero permite que el ingrediente activo en la composición farmacéutica se difunda a través de la misma.

Las matrices interiores apropiadas incluyen, pero no se limitan a, polimetil-metacrilato, polibutil-metacrilato, policloruro de vinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, hule natural, poli-isopreno, poli-isobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, hules de silicón, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicón, polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágena, alcohol polivinílico entrelazado, y poliacetato de vinilo entrelazado parcialmente hidrolizado.

Las membranas poliméricas exteriores apropiadas incluyen pero no se limitan a, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, hules de silicón, polidimetil-siloxanos, hule de neopreno, polietileno clorado, policloruro de vinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, iónomero de tereftalato de polietileno, hule de butilo, hules de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se puede administrar tópicamente a la piel, orificios, o mucosas. La administración tópica, tal como se utiliza en la presente solicitud, incluye administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria, y rectal.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se puede formular en cualesquiera formas de dosificación que sean apropiadas para administración tópica para efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos medicados para uso externo, apósitos, elíxires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, aspersiones, supositorios, vendajes, y parches dérmicos. La formulación tópica de una composición farmacéutica provista en la presente solicitud también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas, y mezclas de los mismos.

Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para ser utilizados en las formulaciones tópicas provistas en la presente solicitud incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes anti-microbianos o conservadores contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, mejoradores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes para suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsificantes, agentes para complejación, agentes secuestrantes o quelantes, mejoradores de penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, y gases inertes.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud también se puede administrar tópicamente mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis, o inyección con microaguja o inyección sin aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical

Technologies Inc., Tualatin, OR).

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se puede proveer en forma de ungüentos, cremas, y geles. Los vehículos para ungüento apropiados incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburo, incluyendo manteca de cerdo, manteca de cerdo benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, y otros aceites, petrolato blanco; vehículos emulsificables o de absorción, tales como petrolato hidrofílico, sulfato de hidroxiestearina, y lanolina anhidra; vehículos que se pueden eliminar con agua, tal como ungüento hidrofílico; vehículos para ungüento solubles en agua, incluyendo polietilenglicoles de peso molecular variable; vehículos para emulsión, ya sea emulsiones agua en aceite (W/O) o emulsiones aceite en agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina, y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra). Estos vehículos son emolientes pero por lo general requieren la adición de antioxidantes y conservadores.

La base para crema apropiada puede ser aceite en agua o agua en aceite. Los vehículos para crema apropiados pueden ser lavables con agua, y contener una fase oleosa, un emulsificante, y una fase acuosa. La fase oleosa también es llamada la fase “interna”, la cual por lo general está constituida por petrolato y un alcohol de ácido graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa habitualmente, aunque no necesariamente, supera a la fase oleosa en volumen, y por lo general contiene un humectante. El emulsificante en una formulación de crema puede ser un agente tensoactivo no iónico, aniónico, catiónico, o anfotérico.

Los geles son sistemas semisólidos, tipo suspensión. Los geles de fase individual contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme a través del vehículo líquido. Los agentes gelificantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, polímeros de ácido acrílico entrelazados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, y CARBOPOL®; polímeros hidrofílicos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, y metilcelulosa; gomas, tales como goma tragacanto y goma xantano; alginato de sodio; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden agregar agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar mediante trituración, mezclado mecánico, y/o agitación.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se puede administrar por vía rectal, uretral, vaginal, o perivaginal en forma de supositorios, óvulos vaginales, bujías, emplastes o cataplasma, pastas, polvos, apósitos, cremas, yesos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, aspersiones, o enemas. Estas formas de dosificación se pueden fabricar utilizando procedimientos convencionales como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.

Los supositorios rectales, uretrales, y vaginales son cuerpos sólidos para inserción en los orificios corporales, los cuales son sólidos a las temperaturas comunes pero se funden o ablandan a la temperatura corporal para liberar el ingrediente o ingredientes activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de rigidez, los cuales producen un punto de fusión en la cercanía de la temperatura del cuerpo, cuando se formulan con una composición farmacéutica provista en la presente solicitud; y antioxidantes como se describen en la presente solicitud, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos apropiados

incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilen-glicol), espermaceti, parafina, cera blanca y cera amarilla, y mezclas apropiadas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos, e hidrogeles, tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo, y ácido poliacrílico. También se pueden utilizar combinaciones de los diversos vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar mediante compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3 g.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se puede administrar por vía oftálmica en forma de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones formadoras de gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares, e implantes.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se puede administrar por vía intranasal o mediante inhalación al tracto respiratorio. Una composición farmacéutica se puede proveer en forma de un aerosol o solución para suministro utilizando un contenedor presurizado, bomba, aspersión, atomizador, tal como un atomizador que utiliza electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o nebulizador, sólo o en combinación con un propelente apropiado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Una combinación farmacéutica también se puede proveer como un polvo seco para insuflación, sólo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosán o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para ser utilizadas en un contenedor presurizado, bomba, aspersión, atomizador, o nebulizador se pueden formular para que contengan etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo apropiado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo provisto en la presente solicitud; un propelente como solvente; y/o un agente tensoactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se puede micronizar hasta un tamaño apropiado para suministro mediante inhalación, tal como aproximadamente 50 micras o menos, o aproximadamente 10 micras o menos. Las partículas de dichos tamaños se pueden preparar utilizando un método de trituración conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por aspersión.

Las cápsulas, ampollas (blíster), y cartuchos para ser utilizados en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de una composición farmacéutica provista en la presente solicitud; una base en polvo apropiada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de desempeño, tal como *l*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato. Otros excipientes o vehículos apropiados incluyen, pero no se limitan a, dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa, y trehalosa. Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración inhalada/intranasal también puede comprender un sabor apropiado, tal como mentol y levomentol; y/o edulcorantes, tales como sacarina y sacarina sódica.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para administración tópica se puede formular para que sea de liberación inmediata o de liberación modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

D. Liberación modificada

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se puede formular como una forma de dosificación de liberación modificada. Tal como se utiliza en la presente solicitud, el término “liberación modificada” se refiere a una forma de dosificación en la cual la velocidad o lugar de liberación del ingrediente o ingredientes activos es diferente de la de una forma de dosificación inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a, liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, por pulsos, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada, y formas de dosificación de retención gástrica. Se puede preparar una composición farmacéutica en las formas de dosificación de liberación modificada utilizando una variedad de dispositivos y métodos de liberación modificada conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada multi-particulados, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de capas múltiples, microesferas, liposomas, y combinaciones de los mismos. También se puede modificar la velocidad de liberación del ingrediente o ingredientes activos variando los tamaños de partícula y el polimorfismo del ingrediente o ingredientes activos.

Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes E.U.A. Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; y 6,699,500.

1. Dispositivos de liberación controlada de matriz

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud en una forma de dosificación de liberación modificada se puede fabricar utilizando un dispositivo de liberación controlada de matriz conocido por los expertos en la técnica (véase, Takada *et al*. en “Encyclopedia of Controlled Drug Delivery”, Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud en una forma de dosificación de liberación modificada se formula utilizando un dispositivo de matriz erosionable, la cual son polímeros expandibles en agua, erosionables, o solubles, incluyendo, pero sin limitarse a, polímeros sintéticos, y polímeros y derivados de origen natural, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a, quitina, quitosán, dextrano, y pululano; goma agar, goma arábiga, goma karaya, goma de algarrobo, goma tragacanto, carrageninas, goma ghatti, goma guar, goma xantano, y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrofílicos, tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágena; celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metiletil-celulosa (MEC), carboximetil-celulosa (CMC), CMEC, hidroxietil-celulosa (HEC), hidroxipropil-celulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato-butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato-trimelitato de hidroxipropil-metilcelulosa (HPMCAT), y etil-hidroxietil-celulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; poliacetato de vinilo; ésteres de ácido graso y glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido

metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); poliláctidos; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de butilmetacrilato, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se formula con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente o ingredientes activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y es/son liberado(s) principalmente mediante difusión a través de la matriz inerte una vez que se administra(n). Los materiales apropiados para ser utilizados como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poli-isopreno, poli-isobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, policloruro de vinilo, copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de tereftalato de polietileno, hules de butilo, hules de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílíco, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, copolímero de etileno/viniloxietanol, policloruro de vinilo, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, hule natural, hules de silicón, polidimetilsiloxanos, y copolímeros de carbonato de silicón; polímeros hidrofílicos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y poliacetato de vinilo parcialmente hidrolizado entrelazado; y compuestos de ácido graso, tales como cera carnauba, cera microcristalina, y triglicéridos.

En un sistema de matriz de liberación controlada, se puede controlar la cinética de liberación deseada, por ejemplo, mediante el tipo de polímero utilizado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o del ingrediente o ingredientes activos, la relación del ingrediente o ingredientes activos contra el polímero, y otros excipientes o vehículos en las composiciones.

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud en una forma de dosificación de liberación modificada se puede preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco o en húmedo seguido por compresión, y granulación en estado fundido seguido por compresión.

2. <u>Dispositivos de liberación controlada osmóticos</u>

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud en una forma de dosificación de liberación modificada se puede fabricar utilizando un dispositivo de liberación controlada osmótico, incluyendo, pero sin limitarse a, sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT por sus siglas en inglés), y sistema de centro que extruye (ECS por sus siglas en inglés). En general, dichos dispositivos tienen por lo menos dos componentes: (a) un centro que contiene un ingrediente activo; y (b) una membrana semipermeable con por lo menos un orificio de suministro, la cual encapsula al centro. La membrana semipermeable controla el influjo de agua hacia el centro desde un ambiente acuoso de uso para ocasionar la liberación del fármaco mediante extrusión a través del orificio u orificios de suministro.

Además del ingrediente o ingredientes activos, el centro del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, el cual crea una fuerza impulsora para transporte del agua desde el ambiente de uso

hacia el centro del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos es la de polímeros hidrofílicos expandibles en agua, los cuales también son referidos como “osmopolímeros” e “hidrogeles”. Los polímeros hidrofílicos expandibles en agua apropiados como agentes osmóticos incluyen, pero no se limitan a, polímeros hidrofílicos de vinilo y acrílico, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(2-hidroxietil metacrilato), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP entrelazada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrofóbicos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrofílicos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa sódica, carragenina, hidroxietil-celulosa (HEC), hidroxipropil-celulosa (HPC), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), carboximetil-celulosa (CMC) y carboxietil-celulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofil, gelatina, goma xantano, y almidón-glicolato de sodio.

La otra clase de agentes osmóticos es la de los osmógenos, los cuales son capaces de embeber agua para afectar un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos apropiados incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido succínico, y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Se pueden emplear agentes osmóticos de diferentes velocidades de disolución para influir en qué tan rápidamente el o los ingredientes activos son liberados inicialmente desde la forma de dosificación. Por ejemplo, se pueden utilizar azúcares amorfos, tal como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proveer suministro más rápido durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y gradualmente y de manera continua la liberación de la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico a través de un período de tiempo extendido. En este caso, el ingrediente o ingredientes activos es/son liberado(s) a una velocidad tal para reemplazar la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

El centro también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos como los descritos en la presente solicitud para incrementar el desempeño de la forma de dosificación o para promover la estabilidad o procesamiento.

Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diversos grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres, y derivados celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a valores de pH fisiológicamente relevantes o que son susceptibles de hacerse insolubles en agua mediante alteración química, tal como entrelazamiento. Los ejemplos de polímeros apropiados útiles para formar el recubrimiento, incluyen acetato de celulosa (CA por sus siglas en inglés) plastificado, no plastificado, y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato-butirato de celulosa (CAB por sus siglas en inglés), etil-carbamato de CA, CAP, metil-carbamato de CA, succinato de de CA, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etil-carbonato de CA, cloroacetato de CA, etil-oxalato de CA, metil-sulfonato de CA, butil-sulfonato de CA, p-toluensulfonato de

CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, dimetilacetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarrobo, etileno-vinilacetato hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos poli(acrílicos) y sus ésteres y ácidos poli-(metacrílicos) y sus ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosán, colágena, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, polihalogenuros de vinilo, ésteres y éteres polivinílicos, ceras naturales, y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrofóbica, en la cual los poros están sustancialmente llenos con un gas y no son humectados por el medio acuoso pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente E.U.A. no. 5,798,119. Dicha membrana hidrofóbica pero permeable al vapor de agua típicamente está constituida por polímeros hidrofóbicos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, polihalogenuros de vinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales, y ceras sintéticas.

El orificio u orificios de suministro en la membrana semipermeable se pueden formar mediante perforación mecánica o láser después del recubrimiento. El orificio u orificios de suministro también se pueden formar in situ mediante erosión de un tapón de material soluble en agua o por ruptura de una porción más delgada de la membrana a través de una indentación en el centro. Además, los orificios de suministro se pueden formar durante el procedimiento de recubrimiento, como en el caso de recubrimientos de membrana asimétricos del tipo descrito en las patentes E.U.A. Nos. 5,612,059 y 5,698,220.

La cantidad total del ingrediente o ingredientes activos liberados y la velocidad de liberación se pueden modular sustancialmente a través del espesor y porosidad de la membrana semipermeable, la composición del centro, y el número, tamaño, y posición de los orificios de suministro.

Una composición farmacéutica en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica también puede comprender excipientes o vehículos convencionales adicionales como los descritos en la presente solicitud para promover el desempeño o procesamiento de la formulación.

Las formas de dosificación de liberación controlada osmóticas se pueden preparar de conformidad con métodos y técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Santus y Baker, *J. Controlled Release* **1995**, *35*, 1-21; Verma *et al., Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, *26*, 695-708; Verma *et al., J. Controlled Release* **2002**, *79*, 7-27).

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se formula como forma de dosificación de liberación controlada de AMT, la cual comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un centro que comprende el ingrediente o ingredientes activos y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Véase, patente E.U.A. No. 5,612,059 y el documento WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada de AMT se pueden preparar de conformidad con métodos y técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo, y un método de recubrimiento por inmersión.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica provista en la presente solicitud se formula como forma de dosificación de liberación controlada de ESC, la cual comprende una membrana osmótica que cubre un centro que comprende el ingrediente o ingredientes activos, una hidroxiletil-celulosa, y otros

excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada multi-particulados

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud en una forma de dosificación de liberación modificada se puede fabricar como un dispositivo de liberación controlada multi-particulado, el cual comprende una multiplicidad de partículas, gránulos, o comprimidos, que varían desde aproximadamente 10 µm hasta aproximadamente 3 mm, aproximadamente 50 µm hasta aproximadamente 2.5 mm, o desde aproximadamente 100 µm hasta aproximadamente 1 mm de diámetro. Dichos multi-particulados se pueden elaborar mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillo, congelamiento en estado fundido, y mediante recubrimiento por aspersión de los centros de semilla. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Se pueden mezclar otros excipientes o vehículos como los descritos en la presente solicitud con una composición farmacéutica provista en la presente solicitud para ayudar en el procesamiento y formación de los multi-particulados. Las partículas resultantes por sí mismas pueden constituir el dispositivo multi-particulado o pueden estar recubiertas por diversos materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros expandibles en agua, y polímeros solubles en agua. Los multi-particulados también se pueden procesar como una cápsula o una tableta.

4. Suministro dirigido

Una composición farmacéutica provista en la presente solicitud también se puede formular para que sea dirigida hacia un tejido, receptor, u otra área particular del cuerpo del individuo a ser tratado, incluyendo sistemas de suministro basados en liposomas, en eritrocito resellado, y en anticuerpo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes E.U.A. Nos. 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736; 6,039,975; 6,004,534; 5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542; y 5,709,874.

Métodos de uso

En una modalidad, en la presente solicitud se provee un método para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad cardiovascular en un individuo, que comprende administrar al individuo dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la enfermedad cardiovascular es infarto agudo al miocardio, aneurismas aórticos, ateroesclerosis, ateroesclerosis, fibrilación atrial, aleteo atrial, cardiomiopatía, carditis, una enfermedad cerebrovascular, dolor de pecho (angina de pecho), una enfermedad cardíaca congénita, una enfermedad de la arteria coronaria, endocarditis, apoplejía hemorrágica, arritmia cardiaca, ataque cardiaco, bloqueo cardiaco, insuficiencia cardiaca, una enfermedad cardiaca hipertensiva, una enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía isquémica, disfunción ventricular izquierda, fibrosis miocárdica, infarto miocárdico (ataque cardiaco), isquemia miocárdica, miocarditis, una enfermedad de la arteria periférica, una enfermedad vascular periférica, una enfermedad cardiaca reumática, apoplejía, una enfermedad cardiaca valvular, o trombosis

venosa.

En una modalidad, la enfermedad cardiovascular es ataque cardiaco. En otra modalidad, la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardiaca. Incluso en otra modalidad, la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardiaca asociada con gasto cardiaco anormal. Incluso en otra modalidad, la enfermedad cardiovascular es apoplejía. Incluso en otra modalidad, la enfermedad cardiovascular es arritmia cardiaca. Incluso en otra modalidad, la enfermedad cardiovascular es trombosis venosa.

En una modalidad, la enfermedad cardiovascular es arritmia cardiaca. En otra modalidad, la enfermedad cardiovascular es bradicardia. Incluso en otra modalidad, la enfermedad cardiovascular es bradicardia sinusal, paro sinusal, bloqueo de la salida sinusal, bloqueo atrioventricular (AV por sus siglas en inglés). Incluso en otra modalidad, la enfermedad cardiovascular es bradicardia sinusal grave, bloqueo sinoatrial, paro sinusal, o síndrome de bradicardia-taquicardia.

En algunas modalidades, la enfermedad cardiovascular es bloqueo cardiaco. En algunas modalidades, el bloqueo cardiaco es bloqueo AV. En algunas modalidades, el bloqueo AV es bloqueo AV de primer grado, de segundo grado, o de tercer grado. En algunas modalidades, el bloqueo AV es bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo I o II.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de bradicardia en un individuo, que comprende administrar al individuo dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la bradicardia es bradicardia atrial, bradicardia nodal atrioventricular, bradicardia infantil, o bradicardia ventricular. En otra modalidad, la bradicardia es arritmia sinusal respiratoria, bradicardia sinusal, o bradicardia de seno enfermo (SS por sus siglas en inglés).

En una modalidad, la bradicardia es bradicardia asintomática. En otra modalidad, la bradicardia es bradicardia sintomática.

En una modalidad, la bradicardia es bradicardia de etapa temprana. En otra modalidad, la bradicardia es bradicardia grave. En una modalidad, la bradicardia es bradicardia sintomática debida a síntoma de seno enfermo.

En algunas modalidades, la bradicardia está asociada con bloqueo AV. En algunas modalidades, la bradicardia está asociada con bloqueo AV de primer grado, de segundo grado, o de tercer grado. En algunas modalidades, la bradicardia está asociada con bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo I o II.

En algunas modalidades, el individuo a ser tratado con una composición farmacéutica o método provisto en la presente solicitud no tiene enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En algunas modalidades, el individuo después de ser tratado con una composición farmacéutica o método provisto en la presente solicitud tiene un incremento en la frecuencia del pulso en reposo de aproximadamente 28-45 latidos por minuto (BPM por sus siglas en inglés) hasta aproximadamente 40-68 latidos por minuto.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para tratar, prevenir, o mejorar

uno o más síntomas de apoplejía en un individuo, que comprende administrar al individuo dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, la apoplejía es apoplejía hemorrágica. En otra modalidad, la apoplejía es apoplejía isquémica. Incluso en otra modalidad, la apoplejía es apoplejía asociada con gasto cardiaco anormal. Incluso en otra modalidad, la apoplejía es apoplejía asociada con bradicardia.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de trombosis vascular cerebral en un individuo, que comprende administrar al individuo dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Sin estar limitado a ninguna teoría, un individuo normalmente tiene latidos cardiacos más lentos cuando duerme en la noche. Por consiguiente, un individuo con bradicardia está propenso a la trombosis durante el sueño debido a los latidos cardiacos más lentos.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para tratar, prevenir, o mejorar el ritmo cardiaco anormal (por ejemplo, frecuencia cardiaca ≤ 50 latidos por minuto (BPM)) en un individuo después de una cirugía cardiaca, que comprende administrar al individuo dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, el individuo después de ser tratado con una composición farmacéutica o método provisto en la presente solicitud tiene un ritmo cardiaco normal. En una modalidad, el individuo después de ser tratado con una composición farmacéutica o método provisto en la presente solicitud tiene una frecuencia del pulso en reposo (RPR) que varía desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 130, desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 120, desde aproximadamente 45 hasta 110, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100, o desde aproximadamente 60 hasta aproximadamente 100. En otra modalidad, el individuo después de ser tratado con una composición farmacéutica o método provisto en la presente solicitud tiene una RPR de aproximadamente 40, aproximadamente 42, aproximadamente 44, aproximadamente 46, aproximadamente 48, aproximadamente 50, aproximadamente 52, aproximadamente 54, aproximadamente 56, aproximadamente 58, aproximadamente 60, aproximadamente 62, aproximadamente 64, aproximadamente 66, aproximadamente 68, o aproximadamente 70. Incluso en otra modalidad, el individuo después de ser tratado con una composición farmacéutica o método provisto en la presente solicitud tiene una RPR de aproximadamente 51, aproximadamente 52, aproximadamente 53, aproximadamente 54, aproximadamente 55, aproximadamente 56, aproximadamente 57, aproximadamente 58, aproximadamente 59, aproximadamente 60, aproximadamente 61,

aproximadamente 62, aproximadamente 63, aproximadamente 64, aproximadamente 65, aproximadamente 66, aproximadamente 67, aproximadamente 68, aproximadamente 69, aproximadamente 70, aproximadamente 71, aproximadamente 72, aproximadamente 73, aproximadamente 74, o aproximadamente 75.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para incrementar la frecuencia cardiaca en un individuo, que comprende administrar al individuo dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee un método para incrementar la frecuencia cardiaca sin un cambio sustancial en el consumo de oxígeno en un individuo, que comprende administrar al individuo: (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (ii) un bloqueador del canal de calcio.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para incrementar la frecuencia cardiaca sin un cambio sustancial en el consumo de oxígeno en un individuo, que comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para incrementar la frecuencia cardiaca sin un cambio sustancial en el consumo de oxígeno en un individuo, que comprende administrar al individuo: (i) teofilina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) nifedipina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para incrementar la frecuencia cardiaca sin un cambio sustancial en el consumo de oxígeno en un individuo, que comprende administrar al individuo: (i) aminofilina o teofilina; y (ii) nifedipina.

Sin estar limitado a ninguna teoría, un inhibidor de fosfodiesterasa o antagonista del receptor de adenosina se puede juntar con un bloqueador del canal de calcio para reducir al mínimo el o los efectos secundarios indeseados. Por ejemplo, se sabe que la teofilina tiene el efecto secundario de causar un incremento en el consumo de oxígeno, mientras que se sabe que la nifedipina tiene el efecto secundario de causar un decremento en el consumo de oxígeno. También se sabe que ambos tienen el efecto secundario de causar un incremento en la frecuencia cardiaca. Por lo tanto, la teofilina se puede juntar con la nifedipina para causar un incremento en la frecuencia cardiaca sin un cambio sustancial en el consumo de oxígeno.

En una modalidad, en la presente solicitud se provee un método para incrementar la frecuencia cardiaca sin un cambio sustancial en la presión sanguínea en un individuo, que comprende administrar al individuo: (i) 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; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2; en el cual el individuo no tiene cambio sustancial en la presión sanguínea.

En otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para incrementar la frecuencia cardiaca sin un cambio sustancial en la presión sanguínea en un individuo, que comprende administrar al individuo: (i) betahistina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para incrementar la frecuencia cardiaca sin un cambio sustancial en la presión sanguínea en un individuo, que comprende administrar al individuo: (i) clorhidrato de betahistina; y (ii) clorhidrato de albuterol o clorhidrato de levalbuterol.

Sin estar limitado a ninguna teoría, 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 se puede juntar con un agonista del receptor adrenérgico β_2 para reducir al mínimo el o los efectos secundarios indeseados. Por ejemplo, se sabe que la betahistina tiene el efecto secundario de causar un incremento en la presión sanguínea, mientras que se sabe que cada uno de albuterol y levalbuterol tiene el efecto secundario de causar un decremento en la presión sanguínea. También se sabe que betahistina, albuterol, y levalbuterol tienen el efecto secundario de causar un incremento en la frecuencia cardiaca. Por lo tanto, la betahistina se puede juntar con albuterol o levalbuterol para causar un incremento en la frecuencia cardiaca sin un cambio sustancial en la presión sanguínea.

En una modalidad, el individuo después de ser tratado con una composición farmacéutica o método provisto en la presente solicitud tiene un incremento en una RPR que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 25, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10. En otra modalidad, el individuo después de ser tratado con una composición farmacéutica o método provisto en la presente solicitud tiene un incremento en una RPR de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para incrementar el gasto cardiaco en un individuo, que comprende administrar al individuo dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, el individuo después de ser tratado con una composición farmacéutica o método provisto en la presente solicitud tiene un incremento en el gasto cardiaco en reposo que varía desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 2,000, desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1,000, o desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 mL/min.

Incluso en otra modalidad, en la presente solicitud se provee un método para incrementar el flujo sanguíneo cerebral en un individuo, que comprende administrar al individuo dos o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, el individuo después de ser tratado con una composición farmacéutica o método provisto en la presente solicitud tiene un incremento en el flujo sanguíneo cerebral que varía desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 750, desde aproximadamente 250 hasta aproximadamente 600, o desde aproximadamente 300 hasta aproximadamente 500 mL/min.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (ii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (ii) 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. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un bloqueador del canal de calcio; y (ii) 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. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un bloqueador del canal de calcio y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) 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; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo tres compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (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. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) 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; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo cuatro compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; (ii) un bloqueador del canal de calcio; (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; y (iv) agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400, o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160,

aproximadamente 180, aproximadamente 200, aproximadamente 220, aproximadamente 240, aproximadamente 260, aproximadamente 280, o aproximadamente 300.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200, desde aproximadamente 5

hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 800, o desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 600 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 1,000 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 800 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad que varía desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 600 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina en la cantidad de aproximadamente 20, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 125, aproximadamente 150, aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 225, aproximadamente 250, aproximadamente 275, aproximadamente 300, aproximadamente 325, aproximadamente 350, aproximadamente 375, aproximadamente 400, aproximadamente 425, aproximadamente 450, aproximadamente 475, aproximadamente 500, aproximadamente 525, aproximadamente 550, aproximadamente 575, o aproximadamente 600 mg por día.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un bloqueador del canal de calcio en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 60 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 200 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un bloqueador del canal de calcio en la cantidad que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 60 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un bloqueador del canal de calcio en la cantidad de aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, o aproximadamente 60 mg por día.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo 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 en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un

método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 50 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo 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 en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo 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 en la cantidad de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28 o aproximadamente 30 mg por día.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un agonista del receptor adrenérgico β_2 en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un agonista del receptor adrenérgico β_2 en la cantidad de aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.5, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10 mg por día.

En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina en un método provisto en la presente solicitud se administra una vez al día (QD) o dividido en dosis diarias

múltiples tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día, o seis veces al día. En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina en un método provisto en la presente solicitud se administra QD. En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina en un método provisto en la presente solicitud se administra BID. En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina en un método provisto en la presente solicitud se administra TID. En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina en un método provisto en la presente solicitud se administra QID.

En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud se administra una vez al día (QD) o dividido en dosis diarias múltiples tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día, o seis veces al día. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud se administra QD. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud se administra BID. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud se administra TID. En algunas modalidades, el bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud se administra QID.

En algunas modalidades, 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 en un método provisto en la presente solicitud se administra una vez al día (QD) o dividido en dosis diarias múltiples tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día, o seis veces al día. En algunas modalidades, 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 en un método provisto en la presente solicitud se administra QD. En algunas modalidades, 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 en un método provisto en la presente solicitud se administra BID. En algunas modalidades, 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 en un método provisto en la presente solicitud se administra TID. En algunas modalidades, 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 en un método provisto en la presente solicitud se administra QID.

En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud se administra una vez al día (QD), o dividido en dosis diarias múltiples tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día, o seis veces al día. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud se administra QD. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud se administra BID. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud se administra TID. En algunas modalidades, el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud se administra QID.

En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el bloqueador del canal de calcio, 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, y el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un

método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden. En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa y/o el antagonista del receptor de adenosina en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el bloqueador del canal de calcio. En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa y/o el antagonista del receptor de adenosina en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud. En algunas modalidades, 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 en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, 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 en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud. En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el bloqueador del canal de calcio, 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, y el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente. En algunas modalidades, el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el bloqueador del canal de calcio, 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, y el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud se administran en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) uno o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (iii) un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) 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; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) tres compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un bloqueador del canal de calcio; (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; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la

presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al bloqueador del canal de calcio en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el compuesto de xantina a (ii) 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 en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el compuesto de xantina a (ii) 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 en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400, o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina al agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, aproximadamente 200, aproximadamente 220, aproximadamente 240, aproximadamente 260, aproximadamente 280, o aproximadamente 300.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 800, o desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 600 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 1,000 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 800 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un compuesto de xantina en la cantidad que varía desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 600 mg

por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo un compuesto de xantina en la cantidad de aproximadamente 20, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 125, aproximadamente 150, aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 225, aproximadamente 250, aproximadamente 275, aproximadamente 300, aproximadamente 325, aproximadamente 350, aproximadamente 375, aproximadamente 400, aproximadamente 425, aproximadamente 450, aproximadamente 475, aproximadamente 500, aproximadamente 525, aproximadamente 550, aproximadamente 575, o aproximadamente 600 mg por día.

En algunas modalidades, el compuesto de xantina en un método provisto en la presente solicitud se administra una vez al día (QD), o dividido en dosis diarias múltiples tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día, o seis veces al día. En algunas modalidades, el compuesto de xantina en un método provisto en la presente solicitud se administra QD. En algunas modalidades, el compuesto de xantina en un método provisto en la presente solicitud se administra BID. En algunas modalidades, el compuesto de xantina en un método provisto en la presente solicitud se administra TID. En algunas modalidades, el compuesto de xantina en un método provisto en la presente solicitud se administra QID.

En algunas modalidades, el compuesto de xantina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el bloqueador del canal de calcio, el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, el antagonista del receptor H_3 de histamina, y el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, el compuesto de xantina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el bloqueador del canal de calcio. En algunas modalidades, el compuesto de xantina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el bloqueador del canal de calcio en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud. En algunas modalidades, el compuesto de xantina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el bloqueador del canal de calcio, el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, el antagonista del receptor H_3 de histamina, y el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, el compuesto de xantina en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el bloqueador del canal de calcio, el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, el antagonista del receptor H_3 de histamina, y el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) uno o más compuestos, en la cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente

aceptable de la misma; y (ii) un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) 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. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina; y (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. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) 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; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) tres compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina; (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; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) la dihidropiridina a (ii) 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 en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) la dihidropiridina a (ii) 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 en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10.

En algunas modalidades, la relación en peso de la dihidropiridina al agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de la dihidropiridina al agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo una dihidropiridina en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo una dihidropiridina en la cantidad que varía desde

aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 60 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 200 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo una dihidropiridina en la cantidad que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo una dihidropiridina en la cantidad de aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, o aproximadamente 60 mg por día.

En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra una vez al día (QD) o dividido en dosis diarias múltiples tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día, o seis veces al día. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra QD. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra BID. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra TID. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra QID.

En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa o antagonista del receptor de adenosina. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina o el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato

farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (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. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un agonista del receptor H_1 de histamina, un agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (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; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud varía desde

aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el compuesto de xantina, el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, el antagonista del receptor H_3 de histamina, o el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el compuesto de xantina. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el compuesto de xantina en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el compuesto de xantina, el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el compuesto de xantina, el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, un antagonista del receptor H_3 de histamina, o el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) uno o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, y un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un bloqueador del canal de calcio. Incluso en otra modalidad,

un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o antagonista del receptor de adenosina; y (iii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o antagonista del receptor de adenosina; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) tres compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina; (iii) un bloqueador del canal de calcio; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) betahistina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) betahistina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) betahistina en

un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) betahistina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) betahistina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) betahistina a (ii) el agonista del receptor adrenérgico β_2 en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo betahistina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo betahistina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo betahistina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 50 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo betahistina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo betahistina en la cantidad de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, o aproximadamente 20 mg por día.

En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra una vez al día (QD) o dividido en dosis diarias múltiples tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día, o seis veces al día. En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra QD. En algunas modalidades, la betahistina en un

método provisto en la presente solicitud se administra BID. En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra TID. En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra QID.

En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el bloqueador del canal de calcio, y/o el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud. En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el bloqueador del canal de calcio, y/o el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el bloqueador del canal de calcio, y/o el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un bloqueador del canal de calcio o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) un bloqueador del canal de calcio; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a betahistina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso del compuesto de xantina a betahistina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el compuesto de xantina, el bloqueador del canal de calcio, o el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el compuesto de xantina, el bloqueador del canal de calcio, y el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el compuesto de xantina, el bloqueador del canal de calcio, y el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al

individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, y un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iii) dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, o un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (iv) un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la relación en peso de la dihidropiridina a betahistina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de la dihidropiridina a betahistina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10.

En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, la dihidropiridina, o el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, la dihidropiridina, y el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se

administra en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, la dihidropiridina, y el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iv) opcionalmente un agonista del receptor adrenérgico β_2.

En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el compuesto de xantina, la dihidropiridina, o el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la betahistina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el compuesto de xantina, la dihidropiridina, y el agonista del receptor adrenérgico β_2. En algunas modalidades, la dihidropiridina en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente con el compuesto de xantina, la dihidropiridina, y el agonista del receptor adrenérgico β_2 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) uno o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, 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.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, 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.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) un bloqueador del canal de calcio. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) 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.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, 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.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (ii) un inhibidor de PDE o antagonista del receptor de adenosina; y (iii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (ii) un inhibidor de PDE o antagonista del receptor de adenosina; y (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. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (ii) un bloqueador del canal de calcio; y (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.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) tres compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de PDE, un antagonista del receptor de adenosina, un bloqueador del canal de calcio, 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.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (ii) un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina; (iii) un bloqueador del canal de calcio; y (iv) 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.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 200, o desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 150, aproximadamente 160,

aproximadamente 170, aproximadamente 180, aproximadamente 190, o aproximadamente 200.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el bloqueador del canal de calcio a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) 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 a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, el antagonista del receptor H_3 de histamina a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levabuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo albuterol o levalbuterol (micronizado o no micronizado) en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 10 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 20 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo albuterol o levalbuterol en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 10 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo albuterol o levalbuterol en la cantidad de aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.5, aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 6,

aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10 mg por día.

En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra una vez al día (QD) o dividido en dosis diarias múltiples tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día, o seis veces al día. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra QD. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra BID. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra TID. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra QID.

En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el bloqueador del canal de calcio, 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. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con 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. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con 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 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el bloqueador del canal de calcio, 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. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, el bloqueador del canal de calcio, 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 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio, 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.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al

individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un bloqueador del canal de calcio, 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.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un bloqueador del canal de calcio. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (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.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un bloqueador del canal de calcio, 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.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (iii) un bloqueador del canal de calcio; y (iv) un agonista del receptor H_1 y/o H_2 de histamina, y/o un antagonista del receptor H_3 de histamina.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el compuesto de xantina a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400, o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) el compuesto de xantina a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, aproximadamente 200, aproximadamente 220, aproximadamente 240, aproximadamente 260, aproximadamente 280, o aproximadamente 300.

En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el compuesto de xantina, el

bloqueador del canal de calcio, 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. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el compuesto de xantina, el bloqueador del canal de calcio, 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. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el compuesto de xantina, el bloqueador del canal de calcio, el agonista del receptor H_1 de histamina, el agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, un agonista del receptor H_1 de histamina, agonista del receptor H_2 de histamina, o antagonista del receptor H_3 de histamina.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, 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.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (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.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato

farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, 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.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (iv) 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.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) la dihidropiridina a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) la dihidropiridina a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, la dihidropiridina, 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. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, la dihidropiridina, 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. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina, la dihidropiridina, 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 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) opcionalmente uno o más compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, o un bloqueador del canal de calcio.

En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, o un bloqueador del canal de calcio.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) un bloqueador del canal de calcio.

Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iii) dos compuestos, en el cual cada compuesto es de manera independiente un inhibidor de fosfodiesterasa, un antagonista del receptor de adenosina, o un bloqueador del canal de calcio.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; (iii) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina; y (iv) un bloqueador del canal de calcio.

En algunas modalidades, la relación en peso de (i) betahistina a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de (i) betahistina a (ii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente

1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10.

En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina; el bloqueador del canal de calcio, o la betahistina. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con betahistina. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con betahistina en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina; el bloqueador del canal de calcio, y la betahistina. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el inhibidor de fosfodiesterasa, el antagonista del receptor de adenosina; el bloqueador del canal de calcio, y la betahistina en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iv) opcionalmente un agonista del receptor H_1 y/o H_2 de histamina, y/o un antagonista del receptor H_3 de histamina.

En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el compuesto de xantina, la dihidropiridina, 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. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el compuesto de xantina, la dihidropiridina, 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. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el compuesto de xantina, la dihidropiridina, 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 en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iv) opcionalmente un bloqueador del canal de calcio.

En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se

administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el compuesto de xantina, el bloqueador del canal de calcio, o la betahistina. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el compuesto de xantina, el bloqueador del canal de calcio, y la betahistina. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el compuesto de xantina, el bloqueador del canal de calcio, y la betahistina en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (iv) opcionalmente un inhibidor de PDE o un antagonista del receptor de adenosina.

En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el inhibidor de PDE, el antagonista del receptor de adenosina, la dihidropiridina, o la betahistina. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el inhibidor de PDE, el antagonista del receptor de adenosina, la dihidropiridina, y la betahistina. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el inhibidor de PDE, el antagonista del receptor de adenosina, la dihidropiridina, y la betahistina en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo: (i) un compuesto de xantina o una variante isotópica del mismo; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) una dihidropiridina o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) betahistina, un metabolito de la misma, o una variante isotópica de la misma; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y (iv) albuterol, o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros; o levalbuterol; o una variante isotópica de los mismos; o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administra en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden con el compuesto de xantina, la dihidropiridina, o la betahistina. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el compuesto de xantina, la dihidropiridina, y la betahistina. En algunas modalidades, el albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud se administran en forma concurrente con el compuesto de xantina, la dihidropiridina, y la betahistina en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo aminofilina o teofilina. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo nifedipina. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende

administrar al individuo betahistina o clorhidrato de betahistina. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) aminofilina o teofilina y (ii) nifedipina. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) aminofilina o teofilina y (ii) betahistina o clorhidrato de betahistina. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) aminofilina o teofilina y (ii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) nifedipina y (ii) betahistina o clorhidrato de betahistina. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) nifedipina y (ii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) betahistina o clorhidrato de betahistina; y (ii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) aminofilina o teofilina; (ii) nifedipina; y (iii) betahistina o clorhidrato de betahistina. En otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) aminofilina o teofilina; (ii) nifedipina; y (iii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol. Incluso en otra modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) aminofilina o teofilina; (ii) betahistina o clorhidrato de betahistina; y (iii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

En una modalidad, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) aminofilina o teofilina; (ii) nifedipina; (iii) betahistina o clorhidrato de betahistina; y (iv) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol.

En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 180. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a nifedipina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a betahistina en un método provisto en la

presente solicitud varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a betahistina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 22, aproximadamente 24, aproximadamente 26, aproximadamente 28, o aproximadamente 30.

En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400, o desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300. En algunas modalidades, la relación en peso de teofilina a albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 40, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 120, aproximadamente 140, aproximadamente 160, aproximadamente 180, aproximadamente 200, aproximadamente 220, aproximadamente 240, aproximadamente 260, aproximadamente 280, o aproximadamente 300.

En algunas modalidades, la relación en peso de nifedipina a betahistina en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En algunas modalidades, la relación en peso de nifedipina a betahistina en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 1.5, aproximadamente 2, aproximadamente 2.5, aproximadamente 3, aproximadamente 3.5, aproximadamente 4, aproximadamente 4.5, aproximadamente 5, aproximadamente 5.5, aproximadamente 6, aproximadamente 6.5, aproximadamente 7, aproximadamente 7.5, aproximadamente 8, aproximadamente 8.5, aproximadamente 9, aproximadamente 9.5, o aproximadamente 10.

En algunas modalidades, la relación en peso de nifedipina a albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de nifedipina a albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, la relación en peso de betahistina a albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20. En algunas modalidades, la relación en peso de betahistina a albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente

16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, o aproximadamente 20.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo aminofilina en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo aminofilina (micronizada o no micronizada) en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200 mg/día, desde aproximadamente hasta aproximadamente 1,000 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 800 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 700 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 600 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 400 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 300 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 90 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 80 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 70 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 60 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 mg/día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg/día, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg/día.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo teofilina (micronizada o no micronizada) en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200, desde aproximadamente hasta aproximadamente 1,000, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 800, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 600 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,200 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1,000 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 800 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo teofilina en la cantidad que varía desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 600 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo teofilina en la cantidad de aproximadamente 20, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 125, aproximadamente 150, aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 225, aproximadamente 250, aproximadamente 275, aproximadamente 300, aproximadamente 325, aproximadamente 350, aproximadamente 375, aproximadamente 400, aproximadamente 425, aproximadamente 450, aproximadamente 475, aproximadamente 500, aproximadamente 525, aproximadamente 550, aproximadamente 575, o aproximadamente 600 mg por día.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo nifedipina (micronizada o no micronizada) en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas

modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo nifedipina en una subcantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100, o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 60 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 200 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo nifedipina en la cantidad que varía desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 60 mg por día. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo nifedipina en la cantidad de aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, o aproximadamente 60 mg por día.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo (i) aminofilina o teofilina, (ii) nifedipina, (iii) betahistina, y (iv) albuterol o levalbuterol; en el cual la cantidad de aminofilina o teofilina es de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1000 mg/día, la cantidad de nifedipina es de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 180 mg/día, la cantidad de betahistina es de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/día, y en el cual la cantidad de albuterol o levalbuterol es de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 32 mg/día.

En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) nifedipina y (iii) betahistina en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden. En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) nifedipina, y (iii) betahistina en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente. En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) nifedipina, y (iii) betahistina en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) nifedipina y (iii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden. En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) nifedipina, y (iii) albuterol o levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente. En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) nifedipina, y (iii) albuterol o levabuterol en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) betahistina, y (iii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden. En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) betahistina, y (iii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente. En algunas modalidades, se

administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) betahistina, y (iii) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) nifedipina, (iii) betahistina o clorhidrato de betahistina, y (iv) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente o secuencialmente en cualquier orden. En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) nifedipina, (iii) betahistina o clorhidrato de betahistina, y (iv) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente. En algunas modalidades, se administran (i) aminofilina o teofilina, (ii) nifedipina, (iii) betahistina o clorhidrato de betahistina, y (iv) albuterol, clorhidrato de albuterol, levalbuterol, o clorhidrato de levalbuterol en un método provisto en la presente solicitud en forma concurrente en una composición farmacéutica individual provista en la presente solicitud.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo una composición farmacéutica provista en la presente solicitud. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra una vez al día (QD), o dividida en dosis diarias múltiples tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día, o seis veces al día. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra QD. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra BID. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra TID. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra QID. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra por vía oral. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra por vía oral como una cápsula.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo cada compuesto activo antes de un alimento. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud comprende administrar al individuo cada compuesto activo después de un alimento.

En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud para tratar trombosis vascular cerebral comprende administrar al individuo cada compuesto activo a la hora de dormir. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud para tratar trombosis vascular cerebral comprende administrar al individuo cada compuesto activo en la mañana y a la hora de dormir. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud para tratar trombosis vascular cerebral comprende administrar al individuo cada compuesto activo en la mañana y al mediodía y a la hora de dormir. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud para tratar trombosis vascular cerebral comprende administrar al individuo cada compuesto activo aproximadamente a las 6 AM, 2 PM, y 10 PM. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud para tratar trombosis vascular cerebral comprende administrar al individuo cada compuesto activo en la mañana aproximadamente a las 4 AM a 8 AM. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud para tratar trombosis vascular cerebral comprende administrar al individuo cada compuesto activo al mediodía desde el mediodía hasta las 4 PM. En algunas modalidades, un método provisto en la presente solicitud para tratar trombosis vascular cerebral comprende administrar al individuo cada compuesto activo a la hora de dormir de las 8 PM hasta la media noche.

En algunas modalidades, el individuo es un mamífero. En algunas modalidades, el individuo es un

humano.

Los métodos provistos en la presente solicitud abarcan tratar a un individuo independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. Dependiendo de la enfermedad a ser tratada y de la condición del individuo, cada compuesto activo se puede administrar de manera independiente mediante las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica o local) y se pueden formular, solos o juntos, en dosis unitarias apropiadas con vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración.

Se entenderá, sin embargo, que se puede variar el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto activo específico utilizado, la estabilidad metabólica y longitud de acción de dicho compuesto activo, la edad, peso corporal, salud general, género, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la condición particular, y del hospedero sometido a terapia.

En algunas modalidades, en la presente solicitud se proveen kits los cuales, cuando son utilizados por el practicante médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de los ingredientes activos a un individuo. En algunas modalidades, el kit provisto en la presente solicitud incluye un contenedor y una forma de dosificación de un compuesto activo provisto en la presente solicitud o una composición farmacéutica provista en la presente solicitud, en un contenedor que comprende uno o más de otros agentes terapéuticos descritos en la presente solicitud.

Los kits provistos en la presente solicitud también pueden incluir dispositivos que son utilizados para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, inyectores sin agujas bolsas de goteo, parches, e inhaladores. Los kits provistos en la presente solicitud también pueden incluir condones para administración de los ingredientes activos.

Los kits provistos en la presente solicitud también pueden incluir vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se provee en una forma sólida que debe ser reconstituida para administración parenteral, el kit puede comprender un contenedor sellado de un vehículo apropiado en el cual se puede disolver el ingrediente activo para formar una solución estéril libre de materia particulada que es apropiada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: vehículos acuosos, incluyendo, pero sin limitarse a, agua para inyección USP, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua, incluyendo, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, incluyendo, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

La descripción se entenderá mejor mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Una combinación de dos API

Cuando se prescriben aminofilina (un inhibidor de fosfodiesterasa y antagonista del receptor de adenosina comúnmente utilizados en el tratamiento de asma) y clenbuterol (un agonista β_2 útil en el tratamiento de asma) para tratar a un paciente en necesidad de broncodilatación, se observa que la combinación de 2 fármacos, como efectos secundarios indeseados para el tratamiento prescrito, incrementa significativamente la frecuencia cardiaca del paciente. La observación de los efectos secundarios no deseados lleva a la hipótesis que una combinación de aminofilina y clenbuterol podría ser útil para tratar a un paciente con bradicardia. Para probar esta hipótesis, se lleva a cabo un experimento, en el cual se administra una combinación de aminofilina y clenbuterol a un grupo pequeño de individuos voluntarios. Después de aproximadamente 2-3 horas, las frecuencias cardiacas de los individuos se incrementan en 5-6 latidos por minuto. El efecto dura aproximadamente 6 a 8 horas. Para cada individuo en este ejemplo, se utiliza un electrocardiograma (ECG) para monitorear la frecuencia cardiaca y las anomalías de la conducción A-V.

Aún cuando un incremento de 5-6 latidos por minuto en la frecuencia cardiaca observado en este ejemplo no es tan grande como un incremento típicamente obtenido con una implantación de marcapasos, dicho incremento es significativo, especialmente cuando no existe ningún fármaco aprobado incluso hoy en día para tratar pacientes con bradicardia quienes no recibieron o no pudieron recibir un marcapasos. La combinación de fármacos se prueba en pacientes con bradicardia, y se observa que los pacientes tratados con la combinación de 2 tienen un incremento en la frecuencia cardiaca de 5-6 latidos por minuto en promedio en este ejemplo.

EJEMPLO 2

Combinaciones de tres API

Para mejorar adicionalmente el efecto de la combinación de aminofilina y clenbuterol sobre la frecuencia cardiaca, se investigan diversas combinaciones con ingredientes farmacéuticos activos. Sin estar limitado a la teoría, la hipótesis en este experimento es utilizar una combinación de API con mecanismos de acción similares o el mismo efecto secundario (un efecto terapéutico secundario) sobre el corazón que aminofilina y clenbuterol. Se prueban orizanol, nicotinamida, o anisodamina en combinación con aminofilina y clenbuterol en un grupo pequeño de individuos voluntarios. Sin embargo, no se observa ninguna mejora adicional.

Después se selecciona y prueba nifedipina (un bloqueador del canal de calcio). Aunque la indicación primaria de nifedipina es angina vasoespástica y angina estable crónica, cuando se prueba nifedipina combinada con aminofilina y clenbuterol, en un grupo pequeño de individuos voluntarios, lleva a efectos mejorados sobre la frecuencia cardiaca en comparación con los resultados del ejemplo 1. Después de dos a tres horas tras la administración de la combinación de 3 APÏ, las frecuencias cardiacas de los individuos se incrementan en 7-9 latidos por minuto. El efecto de frecuencia cardiaca incrementada dura aproximadamente 6 a 8 horas. La combinación de 3 API después se prueba en pacientes con bradicardia sinusal sintomática. Se observa que los pacientes con bradicardia tratados con la combinación de 3 fármacos tienen un incremento en la frecuencia cardiaca de 7-9 latidos por minuto en promedio.

EJEMPLO 3

Combinaciones de cuatro API

Durante el tratamiento de un paciente con vértigo, se observa que la frecuencia cardiaca del paciente se incrementa notablemente después de administrar betahistina. Aunque la betahistina comúnmente se prescribe para pacientes con trastornos del equilibrio o para aliviar los síntomas de vértigo asociados con la enfermedad de Ménière, ésta no se había utilizado para tratar bradicardia. Tomando como base esta observación, se selecciona betahistina como uno de los potenciales API en combinación para tratar bradicardia. Después se prepara una combinación de betahistina con aminofilina, clenbuterol, y nifedipina y se prueba en un grupo pequeño de individuos voluntarios sanos. Los resultados provenientes de los individuos voluntarios sanos muestran un incremento en la frecuencia cardiaca de 10 latidos por minuto o incluso más alta. Esta combinación de 4 API también se prueba en pacientes con bradicardia. Los resultados provenientes de los pacientes con bradicardia muestran un incremento en la frecuencia cardiaca de 10 latidos por minuto o mayor.

Durante la prueba de la combinación de 4 API en pacientes con bradicardia, se observaron unos cuantos efectos secundarios adversos en algunos pacientes. Dichos efectos secundarios incluyen temblores de las manos y convulsiones gastrocnemias. Por lo tanto, se realiza un estudio adicional para determinar cómo evitar o reducir dichos efectos secundarios. Después de investigación cuidadosa, se descubrió que dichos efectos secundarios se relacionan con clenbuterol. Para confirmar este descubrimiento, se reemplaza clenbuterol con albuterol en la combinación de 4 API, el cual tiene un efecto terapéutico secundario similar sobre la frecuencia cardiaca. Se descubrió que los efectos secundarios (temblores de las manos y convulsiones gastrocnemias) se reducen significativamente o se eliminan como resultado de sustituir clenbuterol con albuterol. Se utilizan electrocardiogramas diarios para monitorear los pacientes con bradicardia. Los pacientes tratados con la nueva combinación de 4 API muestran un incremento en la frecuencia cardiaca de 10 latidos por minuto o mayor. Con esta mejora, se retiene la efectividad del tratamiento en pacientes con bradicardia al tiempo que se reducen al mínimo o se eliminan los efectos secundarios indeseados.

Se realizan modificaciones adicionales para mejorar las combinaciones de 4 API: (1) la aminofilina se reemplaza con teofilina ya que la aminofilina ocasiona la degradación de otro API y afecta la estabilidad de una formulación de composición de 4 API; (2) el albuterol (50% de *R*-albuterol y 50% *S*-albuterol) se reemplaza con levalbuterol equivalentemente activo (pureza 100% de *R*-albuterol) debido a que (*S*)-albuterol es ya sea inerte o tiene algunos efectos adversos; se cree que solamente (*R*)-albuterol tiene las actividades farmacológicas deseadas; y (3) se utilizan teofilina y nifedipina micronizadas para mejorar sus biodisponibilidades.

EJEMPLO 4

Formulación farmacéutica de 4 API

Se preparan formulaciones farmacéuticas que comprenden teofilina micronizada (API 1), nifedipina micronizada (API 2), diclorhidrato de betahistina (API 3), y clorhidrato de levalbuterol (API 4) siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación Actuales (CGMP por sus siglas en inglés). El clorhidrato de levalbuterol (API 4) se mezcla con 10% en peso de celulosa microcristalina total durante 5 minutos. Se agregan nifedipina

micronizada (API 2) y 20% en peso de celulosa microcristalina total y la mezcla resultante se mezcla durante 5 minutos. Se agregan diclorhidrato de betahistina (API 3) y 30% en peso de celulosa microcristalina total y la mezcla resultante se mezcla durante 5 minutos. Se agregan teofilina micronizada (API 1) y 40% en peso de celulosa microcristalina total y la mezcla resultante se mezcla durante 5 minutos. Se agregan manitol, almidón-glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, y ácido cítrico, seguido por la adición de estearato de magnesio. La mezcla resultante se mezcla durante 5 minutos y se formula en cápsulas en un tamaño de 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, o 5. Cada API micronizado se prepara mediante molienda a chorro.

TABLA 1

Composiciones farmacéuticas

Componente	Peso (%)
Teofilina (API 1)	1-20, 1-30, 2-35, 2-40, 2-45, 2-50, 2-55, 3-60, 3-65, 4-70, 4-75, 5-80, 5-85, o 5-90%
Nifedipina (API 2)	0.1-2, 0.1-3, 0.2-4, 0.2-5, 0.4-6, 0.4-6.5, 0.5-7, 0.5-7.5, 1-8, 1-8.5, 1-9, 1-9.5, o 1-10%
Betahistina $(HCl)_2$ (API 3)	0.02-1, 0.02-2, 0.02-3, 0.02-4, 0.2-5, 0.2-6, 0.2-7, 0.5-8, 0.5-9, 1-9.5, o 1-10%
Levalbuterol HCl (API 4)	0.002-0.5, 0.002-1, 0.002-1.5, 0.02-2, 0.02-2.5, 0.02-3, 0.02-3.5, 0.2-4, 0.2-4.5, o 0.2-5%
Celulosa microcristalina	2-5%, 2-10%, 5-15%, 5-20%, 5-25%, 5-30%, 5-35%, 5-40%, 10-45%, 10-50%, 10-55%, 10-60%, o 10-65%
Manitol	2-5%, 5-10%, 5-15%, 5-20%, 5-25%, 5-30%, 5-35%, 5-40%, 10-45%, 10-50%, 10-55%, 10-60%, o 10-65%
Almidón-glicolato de sodio	1-2%, 1-3%, 1-4%, o 1-5%
Dióxido de silicio coloidal	0.02-0.05, 0.02-0.1%, 0.02-0.15%, o 0.02-0.2%
Estearato de magnesio	0.05-0.1%, 0.05-0.15%, 0.1-0.2%, 0.1-0.3%, 0.1-0.4%, o 0.1-0.5%
Acido cítrico	0.1-0.2%, 0.1-0.4%, 0.1-0.6%, 0.1-0.8%, o 0.1-1%

EJEMPLO 5

Control de calidad

Se desarrollan y validan completamente varios métodos analíticos para la identificación y cuantificación de los API en las composiciones farmacéuticas preparadas siguiendo los estándares de E.U.A. y globales. Se desarrolla un método de prueba para la identificación y cuantificación del API 1 y API 2 mediante HPLC. Se desarrolla otro método de prueba para la identificación y cuantificación del API 3 y API 4 mediante HPLC. Se utilizan patrones de referencia de los API de grado Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) para cuantificar las concentraciones de los API en las composiciones farmacéuticas.

Se utiliza un aparato para disolución Distek 5100 en una prueba de disolución para el API 1 y API 2. Se utiliza un aparato para disolución Hanson Sr8-Plus en una prueba de disolución para el API 3 y API 4.

Se preparan varios lotes de las composiciones farmacéuticas. Los estudios de estabilidad de las composiciones farmacéuticas se llevan a cabo siguiendo las Pautas de E.U.A. y del Consejo Internacional para Armonización (ICH por sus siglas en inglés). Las muestras de estabilidad se almacenan bajo las siguientes condiciones: (1) condiciones preferidas: 25 °C ± 2 °C, 60% ± 5% de humedad relativa; (2) condiciones aceleradas: 40 °C ± 2 °C, 75% ± 5% de humedad relativa; o (3) condiciones intermedias: 30 °C ± 2 °C, 65% ± 5% de humedad relativa. Los estudios de estabilidad se completan con unos 6 meses bajo la condición acelerada a temperatura de 40 °C/75% de humedad relativa, y unos 18 meses bajo las condiciones preferidas a temperatura de 25 °C/60% de humedad relativa. Las composiciones farmacéuticas son estables durante más de 2 años, y por lo tanto cumplen los requerimientos de las pautas de E.U.A. y del ICH.

EJEMPLO 6

Evaluación cardiovascular de la composición de 4 API en animales

Se lleva a cabo una evaluación cardiovascular de una composición de 4 API administrada por vía oral en perros de raza Beagle. Se seleccionan cinco perros de raza Beagle no afectados por tratamiento, experimentales, de aproximadamente 1 año y 8 meses a 1 año y 11 meses de edad. A todos los animales se les realiza un examen físico antes de la selección para el estudio. Los animales son pesados periódicamente y observados respecto a salud general y cualesquiera signos de enfermedad. Se realiza monitoreo de la telemetría cardiovascular de línea basal (temperatura corporal, presión sanguínea, frecuencia cardiaca, y el electrocardiograma). Se evalúan los trazados electrocardiográficos (ECG) provenientes de las sesiones monitoreo cardiovascular de línea basal de 24 horas para todos los animales para descartar anomalías electrofisiológicas del corazón y para determinar la idoneidad para el estudio. Se recolectan muestras de sangre de todos los animales antes de la prueba para evaluar la química clínica y los parámetros de hematología. Todos los animales seleccionados para el estudio son considerados idóneos tomando como base las evaluaciones antes de la prueba.

No se nota ningún signo clínico anormal relevante después de la administración de una composición de 4 API de la tabla 1. Las observaciones clínicas incluyen pesos corporales, temperatura corporal, presiones sanguíneas sistólicas, diastólicas y arteriales promedio, frecuencia cardiaca, intervalo RR, intervalo PR, duración de WRS, intervalo QT e intervalo QT corregido, y electrocardiografía.

La administración oral aguda de la composición de 4 API en perros a dosis de prueba no presenta mortalidad y no produce signos clínicos o efectos sobre la temperatura corporal, QTc, o los aspectos

cualitativos del ECG.

La composición de 4 API a las dosis de prueba produce decrementos no dependientes de la dosis en la presión sanguínea e incrementos ligeros en la duración de QRS. Se observan incrementos dependientes de la dosis en la frecuencia cardiaca en todos los niveles de dosis, lo cual da como resultado cambios relacionados con la dosis en los parámetros de ECG cuantitativos (RR, PR, y QT).

EJEMPLO 7

Formas de dosificación de composiciones de 4 API

Se preparan varias formas de dosificación como se muestra en la tabla 2. La dosis baja está diseñada para tratar pacientes con bradicardia en etapa temprana; la dosis media está diseñada para tratar pacientes sinusales sintomáticos; y la dosis alta está diseñada para tratar pacientes sinusales sintomáticos graves o pacientes con bloqueo atrio-ventricular.

TABLA 2

Composiciones de 4 API

API	Dosis baja (mg)	Dosis media (mg)	Dosis alta (mg)
Teofilina (API 1)	3.2-28.8	28.8-80	80-192
Nifedipina (API 2)	0.16-2.88	1.44-12	4-38.4
Betahistina $(HCl)_2$ (API 3)	0.4-10.8	3.6-40	10-120
Levalbuterol HCl (API 4)	0.03-1.08	0.27-3.8	0.75-9

EJEMPLO 8

Evaluación cardiovascular de composiciones de 4 API en voluntarios sanos

Para evaluar los efectos cardiovasculares de la composición de 4 API descrita en el ejemplo 7 anterior, se hace participar a dos individuos voluntarios sanos. Para obtener las líneas basales de la frecuencia cardiaca (HR), se miden los dos individuos voluntarios respecto a las frecuencias cardiacas, sin ninguna medicación, diariamente a las 7:00, 10:00, y 18:00 en una posición sentada, tranquila y descansando durante 10 minutos antes de cada medición, registrando la HR una vez por cada punto de tiempo (3 puntos de tiempo por día) durante 3 días consecutivos.

Se calcula el promedio de todas las mediciones como una HR de línea basal para cada voluntario. Se prueban varias formulaciones orales. Cada voluntario recibe una formulación por vía oral 3 veces al día a las 7:00, 15:00, y 22:00; y cada vez se toman 2 cápsulas. El intervalo de dosificación se encuentra a la mitad de la tabla 2 anterior. La medicación se administra a cada voluntario durante 3 días consecutivos. La HR se mide en los mismos puntos de tiempo que para el registro de la HR de línea basal. Después se calcula y se registra la HR promedio de cada individuo voluntario. Para evitar la interferencia o influencia de medicación arrastrada en la siguiente medicación, ambos individuos voluntarios esperan 7 días sin ninguna medicación después de completar cada tipo de formulación. Los resultados se resumen en las tablas 3 a 5 a continuación.

TABLA 3

Frecuencias cardiacas de línea basal de individuos voluntarios sanos

	Registro diario	Individuo 1 (BPM)	Individuo 2 (BPM)	HR promedio (BPM)
Primer día	7 a.m.	58	57	64
	10 a.m.	61	72	
	6 p.m.	66	71	
Segundo día	7 a.m.	56	59	62
	10 a.m.	58	72	
	6 p.m.	62	65	
	6 p.m.	63	72	
Tercer día	7 a.m.	56	57	63
	10 a.m.	61	67	
	6 p.m.	63	72	
HR promedio (BPM)		60	66	63

TABLA 4

Frecuencias cardiacas de individuos voluntarios sanos tratados con placebo

	Registro diario	Individuo 1 (BPM)	Individuo 2 (BPM)	HR promedio (BPM)
Primer día	7 a.m.	58	55	60
	10 a.m.	61	71	
	6 p.m.	59	58	
Segundo día	7 a.m.	55	57	61
	10 a.m.	60	60	
	6 p.m.	63	69	
Tercer día	7 a.m.	57	58	62
	10 a.m.	60	66	
	6 p.m.	61	70	
HR promedio (BPM)		59	63	61

TABLA 5

Frecuencias cardiacas de individuos voluntarios sanos tratados con la composición farmacéutica desarrollada

	Registro diario	Individuo 1 (BPM)	Individuo 2 (BPM)	HR promedio (BPM)
Primer día	7 a.m.	52	58	73
	10 a.m.	85	88	
	6 p.m.	73	82	
Segundo día	7 a.m.	68	74	82
	10 a.m.	81	98	
	6 p.m.	81	90	
Tercer día	7 a.m.	69	75	82
	10 a.m.	82	97	
	6 p.m.	80	90	
HR promedio (BPM)		75	84	79

Tal como se muestra en la tabla 4, no hay ningún cambio significativo en la frecuencia cardiaca (HR) en comparación con la medición de línea basal de latidos por minuto (BPM) cuando se trata con placebo. Sin embargo, como se muestra en la tabla 5 anterior, las frecuencias cardiacas se incrementan en 15 BPM para el voluntario 1 y en 18 BPM para el voluntario 2 cuando se tratan con las composiciones de 4 API.

EJEMPLO 9

Evaluación cardiovascular de las combinaciones de 4 API en pacientes con bradicardia

Las combinaciones de 4 API mostradas en el ejemplo 3 se evalúan en pacientes con bradicardia. Los resultados se resumen en la tabla 6 a continuación. Los pacientes con bradicardia tratados con una combinación de 4 API experimentan la desaparición o disminución de síntomas de bradicardia, incluyendo dolores en el pecho, opresión en el pecho, confusión o problemas de la memoria, mareos, fatiga, falta de aliento, y síncope.

TABLA 6

Pacientes tratados con combinaciones de 4 API

Género (Edad)	Síntoma cardiovascular antes del tratamiento (ECG, HR, etc.)	HR antes del tratamiento (BPM)	HR después del tratamiento (BPM)
Femenino (65)	En 5 años, sintiendo a menudo opresión en el pecho, palpitaciones, mareos y amaurosis fugaz con convulsión en las últimas dos semanas, colapsó con pérdida de consciencia repentina durante una charla hace una hora y fue enviada al hospital. El ECG de ritmo sinusal muestra, frecuencia cardiaca durante el día de 45-54 BMP, en la noche de 28-46 BPM, separación de R-R máxima de 2.5 segundos, el ST de la derivación V5 se mueve hacia abajo 0.8 mm, diagnosis de enfermedad de la arteria coronaria, síndrome de seno enfermo, síndrome de Adams-Stokes. Tratamiento: cortisona hidrogenada intravenosa diaria 200 mg; oral tomando ubidecarenona, aminofilina, atropina, y nicotinamida. Administración continua durante 7 días, aún presenta vínculo de amaurosis fugaz con convulsiones, enfermedad sin mejora obvia.	45-54 (día) 28-46 (noche)	69 (día) 61 (noche)
Femenino (59)	Debido a palpitaciones del corazón, mareos, fatiga, colapsó las convulsiones ocurrieron dentro de un mes y después fue hospitalizada. Bloqueo A-V de tercer grado, frecuencia ventricular 37 latidos/minuto. Diagnosis de cardiopatía de la coronaria, bloqueo A-V completo, síndrome de Adams-Stokes. Tratamiento: isoprenalina infusión intravenosa diaria; oral atropina, aminofilina, nicotinamida. Después de tratamiento continuo durante 10 días, el ECG muestra que la frecuencia ventricular es 36 BPM. La paciente no podía levantarse de la cama, y presentó contracciones durante el coma durante estos días. La consulta del médico recomendó la inmediata colocación de marcapasos, pero el marcapasos fue rechazado por la paciente y su familia.	36-37	54

TABLA 6 (cont.)

Género (Edad)	Síntoma cardiovascular antes del tratamiento (ECG, HR, etc.)	HR antes del tratamiento (BPM)	HR después del tratamiento (BPM)
Masculino (43)	Mareo, pérdida de memoria y deterioro físico durante más de un año, el reporte del monitor Holter en el patio exterior: dos bloqueos de dos senos, seno estacionario, y escape, y la frecuencia cardiaca más lenta 25 BPM, SNRT 4200 ms, diagnosticado con síndrome SS, Utiliza anisodamina, nicotinamida, dexametasona, y ha tomado la medicina China Xin Bao durante mucho tiempo, el efecto no es obvio. El paciente no está dispuesto a aceptar el marcapasos, y proviene de la ciudad Laiwu, en la provincia Shandong al hospital Beng por tratamiento. Al momento de recibir, reporte de ECG: HR 45 BPM.	25-45	61
Masculino (67)	Opresión en el pecho, mareos durante más de un mes, síncope una vez. Reporte de la inspección con monitor Holter: ritmo nodal. La HR más lenta 32 BPM. HR promedio de 24 horas: 45, diagnosis con síndrome SS. No hay ninguna respuesta mediante tratamiento con atropina, y nicotinamida.	32-45	63
Masculino (61)	Mareos, fatiga durante más de un año. El ECG muestra un bloqueo A-V, frecuencia ventricular 38 BPM. El tratamiento de 10 días con dexametasona, nicotinamida, vitamina B2, y atropina no fue efectivo.	38	45

TABLA 6 (cont.)

Género (Edad)	**Síntoma cardiovascular antes del tratamiento (ECG, HR, etc.)**	**HR antes del tratamiento (BPM)**	**HR después del tratamiento (BPM)**
Masculino (59)	El paciente colapsó repentinamente mientras trabajaba en la oficina y fue hospitalizado. El ECG muestra ritmo sinusal, HR 41 BPM, estimulación esofágica SNRT 1860 ms, SACT430 ms, Diagnosticado con síndrome SS. Ningún efecto obvio mediante tratamiento con atropina, y nicotinamida. Debido a la sequedad bucal en el paciente y disuria, el paciente no puede tolerar atropina.	41	71
Femenino (45)	Opresión en el pecho lenta, palpitaciones durante 3 años, empeorando por más de un mes, y algunas veces mareos, desmayos ocasionales. El ECG muestra bradicardia sinusal y arritmia, HR 36 BPM, diagnosis con síndrome SS. Ningún efecto mediante tratamiento con atropina, y/o alguna medicina tradicional.	36	63
Masculino (48)	Debido a mareos, opresión en el pecho y no poder mantenerse de pie. El paciente fue hospitalizado 3 horas después, reporte de ECG: ritmo sinusal, la HR está entre 26 a 44 BPM. Diagnosticado con síndrome SS y miocarditis aguda. No hay ningún efecto obvio después de tratamiento con isprenalina IV, o administración oral de atropina.	26-44	71

TABLA 6 (cont.)

Género (Edad)	Síntoma cardiovascular antes del tratamiento (ECG, HR, etc.)	HR antes del tratamiento (BPM)	HR después del tratamiento (BPM)
Masculino (73)	Opresión en el pecho, hinchazón de las extremidades inferiores, bradicardia durante 2 años. El ECG muestra ritmo sinusal, y la HR es de 51 BPM. Ritmo de escape nodal paroxístico, la HR es de 41 BPM. Tensión del miocardio y bloqueo atrioventricular de segundo grado. Diagnosticado como síndrome SS. No hay ningún efecto obvio después de tratamiento con isosorbida, atropina, y nicotinamida.	41-51	71
Masculino (63)	Palpitaciones, opresión en el pecho, mareos, falta de fuerza durante medio mes y fue hospitalizado. El ECG muestra bradicardia sinusal y arritmia, HR entre 41 y 50 BPM, bloqueo sinusal de tipo segundo grado, latido de escape nodal, diagnosticado como síndrome SS. No hay ningún efecto obvio después de tratamiento con isosorbida, y nicotinamida.	41-50	68
Femenino (41)	Opresión lenta en el pecho, palpitaciones y falta de fuerza durante 3 años. La paciente fue hospitalizada debido a mareos y se desmayó. El ECG muestra bradicardia sinusal y HR 36 BPM, paro sinusal, y escape nodal. El monitor Holter reporta intervalo RR ≥ 2 segundos 13 veces e intervalo máximo de 2.6 segundos. La paciente fue diagnosticada con síndrome SS. No hay ningún efecto obvio después de tratamiento con isosorbida, nifedipina, nicotinamida, y atropina. La paciente aún está enferma en cama.	36	73

TABLA 6 (cont.)

Género (Edad)	**Síntoma cardiovascular antes del tratamiento (ECG, HR, etc.)**	**HR antes del tratamiento (BPM)**	**HR después del tratamiento (BPM)**
Masculino (67)	Fatiga y mareos durante 2 años. El paciente fue diagnosticado con cardiopatía de la coronaria por el hospital provincial de Heilongjiang. El ECG muestra un bloqueo A-V y la frecuencia ventricular 39 BPM. El tratamiento con nitroglicerina, y nicotinamida es ineficaz. El hospital provincial recomienda colocar marcapasos cardiaco. El paciente no está dispuesto a utilizar el marcapasos.	39	51
Femenino (51)	Opresión en el pecho, mareos y sintiendo fatiga durante más de un año. El reporte del monitor Holter muestra la HR más lenta de 35 BPM, debido a bloqueo A-V de grado alto. La frecuencia ventricular más lenta es de 28 BPM. No hay ninguna mejora después de tratamiento con aminofilina, y nicotinamida. Los doctores sugieren utilizar marcapasos. Como directora de hospital, la paciente no quiso utilizar el marcapasos.	28-35	56
Femenino (35)	Mareos y fatiga durante más de dos años. El ECG muestra HR entre 35 a 50 BPM. La paciente fue diagnosticada con síndrome SS por un hospital de cardiología. No hay ninguna mejora después de tratamiento con atropina y nicotinamida. Se sugiere marcapasos a la paciente pero fue rechazado.	35-50	61

TABLA 6 (cont.)

Género (Edad)	**Síntoma cardiovascular antes del tratamiento (ECG, HR, etc.)**	**HR antes del tratamiento (BPM)**	**HR después del tratamiento (BPM)**
Femenino (53)	Mareos y fatiga durante más de dos años. El ECG muestra HR entre 44 a 48 BPM, arritmias, y latidos atriales prematuros frecuentes. No hay ningún efecto obvio después del tratamiento con oxifedrina, prednisona, y nicotinamida, etc. La paciente no sintió ninguna mejora.	44-48	63
Masculino (52)	Mareos y debilidad. HR lenta durante 5 años. Tratamiento ineficaz en unos cuantos hospitales. El paciente fue diagnosticado con síndrome SS por un hospital. El ECG muestra HR de 39 BPM. El doctor recomienda marcapasos pero fue rechazado por el paciente	39	63
Femenino (42)	Palpitaciones, opresión en el pecho, mareos y fatiga durante más de 3 años. Los resultados del examen con monitor Holter: Durante 24 horas, la HR más rápida 49 BPM, y la HR más lenta 39 BPM, el intervalo RR más largo es de 2.6 segundos, diagnosticado como síndrome SS. No hay ningún efecto obvio después de tratamiento con atropina, nicotinamida, dexametasona, inyección intravenosa de difosfato de fructosa. Cuando la paciente llegó al hospital, el ECG mostró HR de 41 BPM	39-49	64

TABLA 6 (cont.)

Género (Edad)	Síntoma cardiovascular antes del tratamiento (ECG, HR, etc.)	HR antes del tratamiento (BPM)	HR después del tratamiento (BPM)
Femenino (29)	Palpitaciones, falta de aliento, y fatiga durante 5 años. El ECG muestra un bloqueo A-V y la frecuencia ventricular es 41 BPM. No hay ningún efecto obvio después de tratamiento con atropina, dexametasona, y agentes energéticos. El hospital recomienda un marcapasos pero la paciente se rehusó. Cuando la paciente llegó al hospital, el ECG mostró un bloqueo A-V y la HR era 39 BPM	39-41	54
Femenino (25)	Palpitaciones y falta de aliento durante 2 años. El examen con monitor Holter muestra un bloqueo A-V. La frecuencia ventricular es de 34 BPM. El hospital sugiere que el tratamiento con fármaco no tendrá el efecto en este caso y recomienda el uso de marcapasos. La paciente no estuvo dispuesta a colocarse el marcapasos. Cuando la paciente llegó a nuestro hospital, el ECG mostró que la frecuencia ventricular era 33 BPM.	33-34	47
Masculino (58)	Palpitaciones, falta de aliento, y fatiga durante 5 años. El hospital lo diagnosticó como enfermedad cardiaca reumática, insuficiencia mitral, agrandamiento atrial izquierdo y ventricular derecho. Reporte del examen Holter: fibrilación atrial, bloqueo A-V, la frecuencia ventricular más lenta 31 BPM. La más rápida 48 BPM, promedio 41 BPM. Se recomendó colocación Se recomendó colocación de marcapasos pero es rechazado por el paciente. Cuando el paciente llega al hospital, el ECG muestra fibrilación y frecuencia ventricular de 38 BPM.	31-38	58

TABLA 6 (cont.)

Género (Edad)	Síntoma cardiovascular antes del tratamiento (ECG, HR, etc.)	HR antes del tratamiento (BPM)	HR después del tratamiento (BPM)
Femenino (29)	Palpitaciones, falta de aliento, y fatiga durante 5 años. El ECG muestra un bloqueo A-V y la frecuencia ventricular es 41 BPM. No hay ningún efecto obvio después de tratamiento con atropina, dexametasona, y agentes energéticos. El hospital recomienda un marcapasos pero la paciente se rehusó. Cuando la paciente llegó al hospital, el ECG mostró un bloqueo A-V y la HR era 39 BPM	39-41	54
Femenino (25)	Palpitaciones y falta de aliento durante 2 años. El examen con monitor Holter muestra un bloqueo A-V. La frecuencia ventricular es de 34 BPM. El hospital sugiere que el tratamiento con fármaco no tendrá el efecto en este caso y recomienda el uso de marcapasos. La paciente no estuvo dispuesta a colocarse el marcapasos. Cuando la paciente llegó a nuestro hospital, el ECG mostró que la frecuencia ventricular era 33 BPM.	33-34	47
Masculino (58)	Palpitaciones, falta de aliento, y fatiga durante 5 años. El hospital lo diagnosticó como enfermedad cardiaca reumática, insuficiencia mitral, agrandamiento atrial izquierdo y ventricular derecho. Reporte del examen Holter: fibrilación atrial, bloqueo A-V, la frecuencia ventricular más lenta 31 BPM. La más rápida 48 BPM, promedio 41 BPM.	31-38	58

EJEMPLO 10

Evaluación clínica de composiciones de 4 API en pacientes con bradicardia sinusal sintomática

Se lleva a cabo un estudio de dosis individual ascendente, abierto para establecer la seguridad y tolerabilidad de las composiciones de 4 API (mostradas en la tabla 2 anterior) en pacientes con bradicardia sinusal sintomática. Se excluyen pacientes con enfermedad de úlcera péptica, trastorno convulsivo, o arritmia cardiaca. También se excluyen pacientes con asma que están tomando un agonista beta y/o teofilina.

Aproximadamente 18 pacientes entre 18 a 80 años y con una frecuencia cardiaca promedio de ≤ 50 bpm se dividen en seis cohortes sin aleatorización. Cada cohorte tiene 3-4 pacientes con bradicardia sinusal sintomática. Cada paciente recibe por vía oral una composición de 4 API descrita en el ejemplo 7.

El día de la dosificación, se monitorea a los pacientes durante 2 horas con un monitor Holter para establecer una línea basal. Inmediatamente después de la dosificación, se monitorea a los pacientes continuamente con un monitor Holter durante por lo menos 22 horas. También se toma un electrocardiograma de 12 derivaciones para cada paciente antes de dar de alta.

El estudio inicia con la dosis más baja. La cohorte inicial se enlista en una manera escalonada para identificar cualesquiera efectos sobre la presión sanguínea o frecuencia cardiaca. Específicamente, el estudio inicia solamente con un paciente en el primer día de la dosificación. Si no se observa ningún efecto adverso significativo en el primer paciente 24 horas después de la dosificación según se monitorea mediante un monitor Holter y ECG de 12 derivaciones, se enlista al segundo paciente 24 horas después del primer paciente, y se enlista al tercer paciente 24 horas después del segundo paciente, etc. Por seguridad clínica, se monitorea a cada paciente en una cohorte durante 7 días adicionales.

Se emplean evaluación clínica y mediciones objetivas estándar para monitorear y evaluar la seguridad durante el estudio. Las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad para todos los pacientes incluyen eventos adversos (AE por sus siglas en inglés), exámenes físicos, signos vitales (presión sanguínea sistólica/diastólica, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, y temperatura), pruebas de laboratorio clínico, datos de monitoreo Holter digital (ECG), y escalas de calificación de tolerabilidad local.

Si hay poco o ningún efecto observado en la primera cohorte, la dosis se incrementa al siguiente nivel. Una vez que se observan efectos sobre la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea, la dosis se incrementa en un paso más pequeño para asegurar que la dosis es segura para los pacientes. Un paciente puede participar en más de un estudio de nivel de dosis después de un periodo de lavado ≥7 días. La dosis alta está diseñada para pacientes con bradicardia con bloqueo atrioventricular y no se puede utilizar en este estudio para pacientes con bradicardia sinusal.

Los ejemplos indicados anteriormente se proveen para dar a aquellos con habilidad ordinaria en la técnica una divulgación y descripción completas acerca de cómo fabricar y utilizar las modalidades y no se pretende que limiten el alcance de la divulgación. Se pretende que las modificaciones de los modos para llevar a cabo la divulgación descritos anteriormente que son obvios para los expertos en la técnica están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en esta descripción se incorporan en la presente solicitud para referencia como si se indicara específica e individualmente que cada una de dichas publicaciones, patentes, o solicitudes de patente se incorpora en la presente solicitud para referencia.