

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS EN LIMPIO**

1. Una composición farmacéutica para tratar o mejorar la bradicardia o una enfermedad cardiovascular, en donde la composición farmacéutica 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  $\beta_2$ , y (v) un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en una forma de dosificación inyectable,

en donde el inhibidor de la fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina es teofilina o aminofilina,

en donde el bloqueador del canal de calcio es nifedipina,

en donde el agonista del receptor de histamina  $H_1$ , el agonista del receptor de histamina  $H_2$  o el antagonista del receptor de histamina  $H_3$  es betahistina o un metabolito de la misma, y

en donde el agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico es levalbuterol o albuterol.

2. Una composición farmacéutica para tratar o mejorar la bradicardia o una enfermedad cardiovascular, en donde la composición farmacéutica comprende: (a) cualesquiera tres compuestos, en los cuales cada compuesto es de manera independiente (i) un inhibidor de fosfodiesterasa o un antagonista del receptor de adenosina, (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, o (iv) un agonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$ ; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en una forma de dosificación inyectable u oral,

en donde el inhibidor de la fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina es teofilina o aminofilina,

en donde el bloqueador del canal de calcio es nifedipina,

en donde el agonista del receptor de histamina  $H_1$ , el agonista del receptor de histamina  $H_2$  o el antagonista del receptor de histamina  $H_3$  es betahistina o un metabolito de la misma, y

en donde el agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico es levalbuterol o albuterol.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde una o más composiciones farmacéuticas activas están enriquecidas con deuterio (enriquecimiento con deuterio  $\geq 50\%$ ).
- 5      4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende el inhibidor de fosfodiesterasa o el antagonista del receptor de adenosina (teofilina o aminofilina) en una cantidad que varía de 1 a 900, de 1 a 800, de 1 a 600, de 2 a 500, de 10 a 300, de 10 a 200, de 10 a 100, o de 10 a 80 mg.
- 10     5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende el bloqueador del canal de calcio (nifedipina) en una cantidad que varía de 0.1 a 150, de 0.1 a 100, de 0.2 a 60, de 1 a 30, de 1 a 20, o de 1 a 10 mg.
- 15     6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende el agonista del receptor  $H_1$  de histamina, el agonista del receptor  $H_2$  de histamina, o el antagonista del receptor  $H_3$  de histamina (betahistina o un metabolito de la misma) en una cantidad que varía de 0.1 a 150, de 0.1 a 100, de 0.2 a 60, de 0.5 a 30, de 1 a 20, o de 1 a 10 mg.
- 20     7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende el agonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$  (levalbuterol o albuterol) en una cantidad que varía de 0.01 a 60, de 0.05 a 40, de 0.05 a 20, de 0.1 a 10, de 0.1 a 5, o de 0.1 a 2 mg.
- 25     8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (i) teofilina, aminofilina, o una variante isotópica ( $\geq 50\%$ ) de las mismas en una cantidad que varía de 5 a 90% o de 5 a 35% en peso; (ii) nifedipina o una variante isotópica ( $\geq 50\%$ ) de la misma en una cantidad que varía de 1 a 20% o de 1 a 5% en peso; (iii) diclorhidrato de betahistina, o un metabolito de la misma, o una variante isotópica ( $\geq 50\%$ ) de la misma en una cantidad que varía de 0.1 a 20% o de 1 a 5% en peso; (iv) albuterol, clorhidrato de levalbuterol, o una variante isotópica ( $\geq 50\%$ ) de los mismos en una cantidad que varía de 0.01 a 5%, o de 0.1 a 0.5% en peso; y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30     9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en dosis simultáneas, separadas o secuenciales en dosis individuales o múltiples.
- 35

**10.** La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en una forma intravenosa o intramuscular.

5      **11.** La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser administrable en una forma oral, y está formulada como una forma de dosificación líquida, o forma de dosificación semisólida, o forma de dosificación extendida sólida.