

Komposition für nasale Anwendung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Komposition für eine nasale Anwendung, bei der Substanzen auf das zentrale Nervensystem wirken, und Substanzen-Mithelfer, die auf die Strukturen der Schleimhaut der Nasenhöhle wirken und für eine aktive Einwirkung auf die Regulationszentren des Gehirns vorbestimmt sind.

Diese Erfindung ist für den stationären und den privaten Gebrauch bestimmt und zugleich unkompliziert einsetzbar ist.

Viele biologisch aktiven Moleküle aus der äußerlichen Umgebung und aus dem inneren Milieu des Organismus sind nützlich und notwendig für die Aufrechterhaltung der physiologischen Funktionen der Organe und der Gewebe, einschließlich das Gehirn und insgesamt das zentrale Nervensystem (ZNS). Zu solchen gehören, zum Beispiel, die Mehrheit der Medikamente und viele biochemische Verbindungen – Produkte des Metabolismus, die im Organismus durch den Stoffwechsel entstehen.

Die Zustellung vieler bekannter und neuer Medikamente und biotechnologischer Produkte, sowie eine therapeutische Anwendung verschiedener Metabolite für die Behandlung von ZNS und insbesondere Krankheiten des Gehirns, stellt das ernste Problem vor.

Die biologisch aktiven Moleküle, einschließlich regulatorische Substanzen-Metabolite, sollen für das Eindringen in die Strukturen des Gehirns durch die mehreren biologischen Membranen durchdringen, von denen am wenigsten durchdringbar die Komplexe der Hirn-Blut-Schranke sind.

In der bekannten Wissenschaftlichen- und Patentliteratur des letzten Jahrzehntes sind nasale Verfahren der Zustellung ins Gehirn aus der Nasenhöhle einiger zentral wirkenden Medikamente beschrieben. In der Arbeit von Ming Ming Wen (2011) ist die Zustellung der medikamentösen Substanzen aus der Nasenhöhle ins Gehirn anhand verschiedener Verfahren beschrieben, insbesondere eine Anwendung mukoadhesiver Hilfsstoffe, die die Kontakte der Medikamente mit dem Nasenschleim verstärken, sowie die Anwendung von Durchdringungs-Verstärkern, Liposomen, Nanopartikeln und anderer Methoden (*Ming Ming Wen (2011) Intranasal delivery - physicochemical and therapeutic aspects. International Journal of Pharmaceutics 337, 1-24*).

Obwohl die vorgeschlagenen Verfahren zulassen, dass kleine Moleküle der Medikamente ins Gehirn durchdringen, sind diese Methoden nicht universell für die Zustellung ins Gehirn für ein breites Spektrum medikamentöser Substanzen geeignet.

Die Art und Weise der Zustellung der Medikamente ins Gehirn ist in der Patentpublication No. US 2005/0048002 A1 beschrieben. Die Autoren verwenden für die Zustellung der Medikamente ins Gehirn die Zellen, die mit pharmazeutischen Substanzen beladen sind und damit in der Lage sind, das Medikament aus dem Blut ins Gehirn zu transportieren. Nachteilig wirkt sich dabei aus, dass der Prozess der Vorbereitung des Medikaments besteht aus einer Zerkleinerung der pharmazeutischen Substanz bis zu Teilchen mit mittlerer Größe von ungefähr 150 Nanometern bis zu 100 Mikrometern, und der nachfolgenden Einleitung der Teilchen in die Zellen, die in der Lage sind, ins Gehirn durchzudringen. Dazu werden Leukozyten, zum Beispiel Makrophage, Monozyten, Granulozyten, Neutrophile verwendet. Die von den Medikamenten beladenen Leukozyten werden in die peripherischen Blutgefäße intrateckal, intracerebral epidural eingeführt. Die beschriebene Weise ist technisch kompliziert, invasiv und in der klinischen Praxis begrenzt anwendbar.

Bekannte nasal eingeführte Medikamente erreichen das Gehirn aus der Nasenhöhle dank sowohl der anatomischen Verbindungen der Elemente des Riechsystems und des Trigemini-nervens. Trotzdem, ungeachtet des direkten Zusammenhanges der peripherischen Elemente des Riechsystems mit dem Gehirn, die Effektivität der Zustellung ins Gehirn nasal eingeführter Medikamente ist sehr begrenzt, was insbesondere mit der begrenzten Oberfläche des Riechepithels verbunden ist, das weniger als 8% der Oberfläche der Schleimhaut der Nasenhöhle bildet.

Ein modernes Herangehen an die Lösung des Problems der Zustellung der Medikamente ins Gehirn ist die Anwendung einiger niedrigmolekularer Substanzen freiradikaler Natur. Bekannt ist die inhalative Anwendung aktiver Sauerstoffradikalen für die Erhöhung der schmerzstillenden Effekte der Analgetika, die in den Organismus nach einer der traditionellen Weg wie oral oder durch eine Injektion eingeführt wird (*Goldstein, N., Lewin, T., Kamensky, A., Dubinin V., Baumann, S., Konstantinova, O. (1996) Exogenous gaseous superoxide potentiates the antinociceptive effect of opioid analgesic agents. Inflamm. Res., 5, 473-478*).

Im Patent DE 19514 522 wird ein pharmazeutisches Mittel für die Behandlung von Schmerzen beschrieben, bestehend aus einem Analgetikum für die Behandlung starker Schmerzen, sowie aus

Sauerstoffradikalen und\oder Produkte ihrer Umwandlungen oder Zerfalls. Ein Mangel im Patent DE 195 14 522 ist die begrenzte therapeutische Effektivität. Ein weiterer Mangel besteht in der begrenzten klinischen Anwendbarkeit, die mit Schwierigkeiten getrennter oraler- bzw. Injektionsansanwendung einer medikamentösen Substanz und nasaler Einleitung von SAR verbunden ist.

Im Patent RU № 2253461 ist die Erhöhung der therapeutischen Effektivität arzneilicher Substanzen durch eine pharmazeutische Kombination beschrieben, bei der die Funktion des ZNS beeinflusst wird, wobei wenigstens eine Substanz enthalten ist, die über eine Heilwirkung auf das ZNS verfügt und sich dadurch unterscheidet, dass als die Substanz, die zur Durchdringung durch die Hirn-Blut-Schranke beiträgt, über reflektor-vorzugsweise neuro- und vasodilatorischer Einwirkung auf die Strukturen und die Rezeptoren der Schleimhaut der Nasenhöhle, hauptsächlich die Rezeptoren der Vomeronasalorgans und des Trigeminalnerves, wirkt. Die Erfahrung hat aber gezeigt, dass die Erhöhung der Effektivität der Medikamente für verschiedene biologische Substanzen in der im Patent RU № 2253461 beschriebenen pharmazeutischen Kombination wesentlich unterschieden wird, was die praktische Anwendung wesentlich kompliziert macht.

Im Eurasischen Patent №010692 ist das pharmazeutische Mittel für die nasale Anwendung für die Behandlung der Krankheiten und Störungen des zentralen Nervensystems beschrieben, bei dem eine Mischung verwendet wird, die biologisch aktive Substanzen enthält, die auf das zentrale Nervensystem wirken, und solche Substanzen, die auf die Schleimhaut der Nase wirken, wobei die Sauerstoffanion-Radikalen und\oder die aktiven Produkte des Stickstoffoxids verwendet werden. Ungeachtet bestimmter Vorteile besteht ein Nachteil darin, dass die Anwendung des beschriebenen Sprays (siehe Punkt 14 der Formel) aus einer Mischung biologisch aktiver Substanzen besteht, die auf das zentrale Nervensystem wirken, und aus Substanzen besteht, die auf die Schleimhaut der Nase wie Sauerstoffanion-Radikale und\oder aktive Produkte des Stickstoffoxids wirken.

Wesentliche Mängel des Sprays nach dem Eurasischen Patent №010692 bestehen in den unkontrollierbaren Prozessen der Wechselwirkung der beschriebenen Mischungskomponenten, die die erwartete Effektivität der verwendeten Medikamente, Metabolite und\oder anderer früher beschriebenen Typen der aktiven Stoffe, die für die Behandlung der Störungen des zentralen Nervensystems dienen, verringern. Solche Verminderung der Effektivität ist kein offensichtliches negatives Ergebnis der Anwendung des Sprays bestehend aus der Mischung der beschriebenen und\oder ähnlicher Zusammensetzung, dessen abgesonderte Komponenten nicht nur auf

verschiedene Rezeptoren einwirken, sondern auch eine unerwartete Kreuzwechselwirkung aufweisen.

Die Aufgabe der Erfindung ist die Erhöhung der Effektivität der Medikamente, Metabolite und/oder anderer früher beschriebenen Typen der aktiven Stoffe, die für die Behandlung der Krankheiten und Störungen des zentralen Nervensystems dienen sowie die Herabsetzung der gewöhnlichen verwendeten Dosierung der Medikamente, sowie das Erreichen einer schnelleren und prolongierten Wirkung.

Bei der Lösung dieser Aufgabe wird eine Potenzierung bei der nasalen Anwendung einer kombinierten Zusammensetzung freiradikaler Substanzen und der biologisch aktiven Substanzen erreicht, wobei die Kombination der Sauerstoffanion-Radikale (SAR) mit aktiven Produkten des Stickstoffoxids NO (NO-Produkte) bei einer Zusammenführung der Substanzen aus getrennten Kammern in einem Aerosol verwirklicht wird.

In der gegebenen Beschreibung unter Substanzen werden eine oder mehreren arzneilichen Substanzen, Metaboliten und/oder früher beschriebenen Typen biologisch aktiver Substanzen gemeint, die für die Behandlung von Krankheiten und Störungen des ZNS dienen.

Unter Mithelfer werden gemeint verwendet einzeln oder zusammen mit den anderen aktiven Sauerstoff-Radikale (SAR) und ihrer Umwandlungs- oder andere angewandten Produkte wie Superoxid-Ion ($O_2^{\cdot-}$), Singulett Sauerstoff (1O_2), Hydroxyl Radikal ($HO^{\cdot}$), Perhydroxyl Radical ($HO_2^{\cdot}$), Wasserstoffperoxid (H_2O_2) einzeln oder zusammen mit Stickstoffoxid-Quellen (NO-Produkte) wie die Quellen des aktiven Stickstoffoxids NO, aufgezählt aber nicht beschränkt L-Arginin, Isosorbit-Mononitrat, Nitroprussid, Pentaerythrit-Tetranitrat oder Glycerintetranitrat.

Die Erfindung wird anhand von Beispielen nachstehend beschrieben.

Die in der Erfindung beschriebene pharmazeutische Komposition enthält biologisch aktive Stoffe, die sich zu biologisch aktiven Substanzen und Metaboliten, zum Beispiel aus der Klassen der Agonisten dopaminerger Rezeptoren, narkotischer und nicht narkotischer Analgetika, antiepileptischer Medikamente aus der Gruppe von Barbituraten, sowie aus einem Mithelfer, enthaltend freiradikale Formen von Anion-Radikale des Sauerstoffs oder deren Umwandlungsprodukte (ROS), zum Beispiel Wasserstoffperoxid, und pharmakologisch annehmbare aktive Produkte des Stickstoffoxids (NO-Produkte) ableiten muss.

Die nachfolgenden Beispiele demonstrieren die Erhöhung der Effektivität biologisch aktiver Substanzen, die auf das zentrale Nervensystem wirken, im Zusammenwirken mit Substanzen, die auf die Schleimhaut der Nase wirken. Die Substanzen werden jeweils in voneinander dicht getrennte Verpackung gefüllt und nur bei Anwendung werden diese Substanzen aus den Verpackungen zusammengeführt.

Unter Erhöhung der Effektivität ist eine Beschleunigung, Verstärkung, Verlängerung der Wirkungsdauer und\oder Potenzierung der therapeutischen Wirkung, Senkung therapeutischer Dosierung und Verminderung der Nebeneffekte zu verstehen. Der Index der Effektivitätserhöhung ist nach der Formel berechnet:

$$\text{Index (IEE) (in \%)} = \frac{(\text{Wert in der Hauptgruppe}) \text{ minus } (\text{Wert in der verglichenen Gruppe})}{(\text{Wert in der verglichenen Gruppe})} \times 100$$

Beispiel 1.

Die Wiederherstellung der spontanen motorischen Aktivität der Ratten als die Summe der Bewegungen in dem Test «Offenes Feld» im experimentellen Modell einer Katalepsie, hervorgerufen durch eine einmalige intraperitoneale (i.p.) Injektion des Haloperidols (0,25 mg/kg, «Ratiopharm», Germany). Dopamin (0,125 mg/kg, Polfa S.A. (Polen) wurde nasal in 50 µl in der Lösung des Sprays einmalig in jeden Nasenlauf in der Kombination mit den sauerstoffanion-Radikalen (SAR) und\oder den aktiven Substanzen des Stickstoffoxids laut vorliegender Anmeldung (die Gruppe IV, „Komposition-1“) eingeführt. Die Experimente sind an Männchen der weißen nicht reinrassigen Ratten mit der Masse des Körpers von 250±37 g durchgeführt worden.

Tabelle 1. Der Effektivitätsvergleich anti-kataleptischer Wirkung dopamin-enthaltender pharmazeutischer Komposition („Komposition-1“) mit der Zusammensetzung „Dopamin/Wasserstoffperoxid/L-Arginin« (die Gruppe IV), und des dopamin-enthaltenden pharmazeutischen Mittels nach dem Eurasischen Patent №010692 (die Gruppe III). Das untersuchte Merkmal ist die Dauer der Katalepsie, hervorgerufen von intraperitonealer (i.p.) Injektion des Haloperidols.

Tiergruppe	Spontanaktivität
I. Intakte Kontrolle (n=6)	36±9
II. Haloperidol (n=6)	3,6±3,4
III. Haloperidol + Dopamin in Zusammensetzung nach Pat. № 010692 (n=8)	32±6
IV. Haloperidol (i.p.) + Komposition-1 (n=8)	35±11
<i>IEE</i> (IV zu III) = 9,3 %	

Im Beispiel 1 (Tabelle 1) ist die höhere Effektivität der Anwendung der hier erklärten Komposition aus dem Mithelfer und dem Dopamin laut der Formel demonstriert worden. Eine unzureichende Effektivität des pharmazeutischen Mittels nach dem Eurasischen Patent №010692 konnte mit einer Kreuzwechselwirkung der im Spray beinhaltenden Substanzen hervorgerufen werden.

Beispiel 2.

In den klinischen Beobachtungen der Patienten mit rigider und akinetisch-rigider Formen Parkinson'scher Krankheit wurden die klinischen Vorteile der pharmazeutischen Komposition mit Dopamin, SAR und aktiven Produkten des Stickstoffoxids (NO-aktiv) bei ihrer nasalen Zusammenführung aus getrennten Verpackungen im Vergleich zur Einleitung des Dopamins in der nachteiligen medikamentösen Form des nasalen Sprays nach dem Eurasischen Patent №010692 (Tabelle 2) erreicht.

Zum Anfang der Behandlung bekamen alle kranken Patienten eine bekannte Therapie. Danach bekamen die Patienten „der Hauptgruppe 1“ die erfindungsgemäße dopamin-enthaltende pharmazeutische Komposition. Die Patienten „der Hauptgruppe 2“ bekamen das Dopamin-enthaltende Spray nach dem Eurasischen Patent №010692.

Alle Patienten aus den „Hauptgruppen 1 und 2“ bekamen eine Behandlung nach gleichem Schema, und zwar 2 mal am Tag im Laufe von 10 Tagen. Die Patienten in der Gruppe „Kontrolle“ bekamen nur die bekannte Therapie. In jeder Gruppe waren 3 Patienten. Die Einzeldosis von Dopamin in den „Hauptgruppen 1 und 2“ war 1,5 mg, das Volumen einer einmalig eingeführten Medikaments betrug 0,25 ml.

Tabelle 2. Der Vergleich klinischer Ergebnisse der nasalen Anwendung pharmazeutischer Komposition bei den Patienten mit rigider und akinetisch-rigider Formen Parkinson'scher Krankheit, bestehend aus einer biologisch aktiven Substanz Dopamin und einem Mithelfer, bestehend aus SAR und der aktiven Substanz des Stickstoffoxids bei ihrer geteilten Einleitung in Form vom Spray, die sich in den abgesonderten hermetischen Verpackungen befinden, und nasaler Einleitungen des Dopamins in der medikamentösen Form des nasalen Sprays nach dem Eurasischen Patent №010692.

Patienten-Gruppe	Patienten mit rigider Form		Patienten mit akinetisch-rigider Form	
	Bewertung nach der UPDRS-Skala M±σ		Bewertung nach der UPDRS-Skala M±σ	
	Visit 1	Visit 2	Visit 1	Visit 2
I. Hauptgruppe 1	57,1±16,5	17,9±6,6	54,3±12,4	25,3±10,3
II. Hauptgruppe 2	55,8±15,3	37,1±16,9	55,6±12,9	39,2±17,1
III. Kontrolle	57,8±15,8	51,8±19,0	56,4±16,8	54,8±14,9
	IEE in % I zu II (Visit 2) [52%]		IEE in % I zu II (Visit 2) [35%]	

Die Bezeichnungen: «Visit 1» = der Tag des Anfanges der Behandlung; «Visit 2» = der Tag des Abschlusses der Behandlung [abs. Wert].

Die oben beschriebenen Beobachtungen demonstrieren eine höhere therapeutische Effektivität der dopaminhaltigen pharmazeutischen Komposition bei den Patienten in der „Hauptgruppe 1“, im Vergleich mit dem in Eurasischen Patent №010692 beschriebenen Spray.

Beispiel 3.

Der Effektivitätsvergleich einer schmerzstillenden Wirkung pharmazeutischer Komposition nach der erfindungsgemäßen Patentanmeldung enthaltend Analgetikum Trimeperidin, in dem Schmerztest Randall-Selitto bei den Ratten. Das Analgetikum wurde in einer Schwellendosis von 1 mg/kg nasal in einem Volumen von 50µl einmalig in jeden Nasenlauf in der Lösung des Sprays in der Komposition mit dem Mithelfer, beinhaltet Sauerstoffanion-Radikalen (SAR) und/oder den aktiven Produkten des Stickstoffoxids (NO-aktiv) („Komposition-2“, die Gruppe III) oder in der Zusammensetzung vom Spray nach dem Eurasischen Patent №010692 (Gruppe II) (Tabelle 3)

eingeführt. Die Experimente waren auf den Männchen der weißen nicht reinrassigen Ratten mit der Körpergewicht von 220 ± 35 g durchgeführt.

Tabelle 3. Die Verstärkung und das Prolongieren analgetischer Wirkung der biologisch aktiven Substanz, des Analgetikums Trimeperidin in der nasal eingeführten Zusammensetzung „Kombination-2“ („Trimeperidin/Wasserstoffperoxid/L-Arginin“).

Die untersuchten Merkmale sind auf die Intensität des kritischen Drucks (IKD) auf die Hinterpfote der Ratten und die Dauer der schmerzstillenden Wirkung zurückzuführen. Die Zahl der Tiere in jeder Gruppe = 10.

Tiergruppe	IKD-Basiswert $M \pm \sigma$	IKD-Wert ($M \pm \sigma$)				
		Die Zeit nach der Einleitung der Komposition, Minuten				
		5	15	60	180	240
I. Intakte Kontrolle	$5,5 \pm 0,8$	$5,2 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,8$	$5 \pm 1,0$	$4,7 \pm 0,9$	$5 \pm 0,7$
II. Trimeperidin nach Pat. № 010692	$5,7 \pm 0,4$	$7,2 \pm 2,6$	$7,4 \pm 2,1$	$7,9 \pm 2,9$	$6,4 \pm 2,4$	$6,1 \pm 2,6$
III. Trimeperidin in „Komposition-2“	$5,7 \pm 0,4$	$9,2 \pm 2,6$	$9,2 \pm 2,9$	$8,9 \pm 2,9$	$9,2 \pm 2,2$	$8,4 \pm 2,8$
IEE in %		5. Minute (IV zu III) 27,8				240. Minute (IV к III) 37,7

Aus der Tabelle 3 ist ersichtlich, dass die Anwendung der pharmazeutischen „Komposition-2“ (Gruppe III) in den kritischen Zeitpunkten an den 5. und 240. Minuten eine verstärkte analgetische Wirkung im Vergleich zur Gruppe II nach Pat. №010692 aufzeigt. Die Dauer des Effektes spiegelt dabei auch ein Prolongieren der analgetischen Wirkung auf der 240. Minute wider.

Die positiven Effekte erklärter pharmazeutischen „Komposition-2“ gelten auch für die Substanzen, die ins Gehirn bei den gewöhnlichen Weisen der Anwendung als gut durchdringenden festgestellt sind. In diesem Fall prägt sich die Erhöhung der Effektivität in der bedeutenden Verminderung der Dosis biologisch aktiven Substanzen aus (Beispiel 4).

Beispiel 4.

Die Verstärkung narkotischer Wirkung des Schlafmittels Phenobarbitals in der nasal eingeführter „Komposition-3“.

Tabelle 4. Narkotische Wirkung von Phenobarbital in der pharmazeutischen Komposition „Phenobarbital/Wasserstoffperoxid/L-Arginin“ (Gruppe II) im Vergleich zum Ergebnis nasaler Einleitung der ähnlichen Dosis des Phenobarbitals nach Pat. №010692 (Gruppe III). Die Zahl der Tiere in jeder Gruppe = 6.

Tiergruppe	Schlafdauer, Minuten
I. Phenobarbital-Kontrolle 150 mg/kg	192±29,9
II. Phenobarbital 12,5 mg/kg in „Komposition-3“	332±41,9
III. Phenobarbital 12,5 mg/kg in „Komposition-3“	443±56,5
<i>IEE in %</i>	33,4 (III zu II)

Die hier angeführten Beispiele demonstrieren die Effektivitätserhöhung und bedeutende Verminderung gewöhnlich verwendeter Dosierungen der Medikamente und Metabolite und\oder anderer Typen biologisch aktiver Substanzen, die für die Behandlung von Krankheiten und Störungen des zentralen Nervensystems sowie für das Erreichen ihrer schnelleren und verlängerten Wirkung dienen.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Komposition für die nasale Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten und Störungen des zentralen Nervensystems in der medikamentösen Form für die nasale Anwendung mit medikamentösen Substanzen, die auf das zentrale Nervensystem einwirken und Substanzen, die auf die Schleimhaut der Nase einwirken, in der Form der Sauerstoffanion-Radikale und/oder aktive Produkte des Stickstoffoxids verwendet werden, ***dadurch gekennzeichnet***, dass die biologisch aktiven Substanzen, die auf das zentrale Nervensystem wirken und die Substanzen, die auf die Schleimhaut der Nase wirken, in einem Aerosol in voneinander getrennten dichten Verpackungen abgefüllt und aufbewahrt werden und nur bei Anwendung des Aerosols zusammengeführt werden.
2. Pharmazeutische Komposition nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration der auf die Schleimhaut der Nase wirkenden Substanzen vom 10^{-8} bis zu 10^{-1} Mol/l, vorzugsweise von 10^{-5} Mol/l aufweist.
3. Pharmazeutische Komposition nach Patentansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die medikamentösen Substanzen, die auf das zentrale Nervensystem einwirken, in Form eines Sprays sind.
4. Pharmazeutische Komposition nach Patentansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass die medikamentösen Substanzen, die auf das zentrale Nervensystem wirken und die Substanzen, die auf die Schleimhaut der Nase wirken, in der Form eines Sprays sind.
5. Pharmazeutische Komposition nach Patentansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass arzneiliche Substanzen, die aus einem Gemisch mit auf die Schleimhaut der Nase wirkenden aktiven Produkten, Quellen des Stickstoffoxids, die auf das zentrale Nervensystem wirken, in Konzentration von 10^{-6} bis 10^{-1} Mol/l bestehen und sich in der Form eines Aerosols in einer abgesonderten dichten Verpackung befinden.
6. Pharmazeutische Komposition nach Patentansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass sich die medikamentösen Substanzen, die auf das zentrale Nervensystem wirken, in der Mischung mit den aktiven Substanzen aus den Quellen des Stickstoffoxids, in der Form eines Sprays befinden.
7. Pharmazeutische Komposition nach Patentansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass sich die medikamentösen Substanzen, die auf das zentrale Nervensystem wirken, in der Mischung mit den

aktiven Substanzen des Stickstoffoxids, und die Substanzen, die auf die Schleimhaut der Nase wirken, in der Form eines Sprays befinden.

8. Pharmazeutische Komposition nach Patentansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass die Stoffe, die auf die Schleimhaut der Nase wirken, sich in der Form eines Sprays befinden.