



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 34 435 T2 2007.09.27

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 143 896 B1

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 9/12 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 34 435.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/24546

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 970 585.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2000/023023

(86) PCT-Anmeldetag: 20.10.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 27.04.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 17.10.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 13.12.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 27.09.2007

(30) Unionspriorität:

104999 P 20.10.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel  
Hill, N.C., US

(72) Erfinder:

BOUCHER, C., Richard, Chapel Hill, NC 27514, US

(74) Vertreter:

Freischem und Kollegen, 50667 Köln

(54) Bezeichnung: METHODEN ZUM BEFEUCHTEN DER NASENSCHLEIMHAUT

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Hydratisierung nasaler Atemwegsoberflächen bei Patienten, die solcher Behandlung bedürfen, zusammen mit Verbindungen und Zusammensetzungen, die für die Durchführung solcher Verfahren nützlich sind.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Die gegenwärtige Therapie zur Hydratisierung nasaler Atemwegsoberflächen besteht in der Anwendung normaler Salzlösung über Tropfen oder Sprühapplikatoren. Der Nachteil dieser einfachen Anwendung ist, dass die Dauer des Effekts sehr kurz ist. Es ist wünschenswert, einen Weg zur Verfügung zu stellen, um eine länger anhaltende Hydratisierung der nasalen Atemwegsoberflächen zu erzielen.

**[0003]** US-Patent Nr. 5,789,391 für Jacobus beschreibt Verfahren zur Behandlung von Nebenhöhlenentzündung mit Uridintriphosphaten und verwandten Verbindungen, wie UTP oder P<sup>1</sup>, P<sup>4</sup>-Di (uridin-5'tetraphosphat) (U<sub>2</sub>P<sub>4</sub>) in einer wirksamen Menge, um den Abfluss der verstopften Flüssigkeit in den Nebenhöhlen zu befördern, indem die Schleimabsonderung hydratisiert wird oder durch Stimulierung der Ziliarschlagfrequenz in den Nebenhöhlen.

**[0004]** US-Patent Nr. 4,501,729 für Boucher beschreibt die Verwendung von lungengängigem oder nicht lungengängigem Amilorid, um die Atemwegsschleimabsonderung zu hydratisieren, und US-Patent Nr. 5,656,256 für Boucher und Stutts beschreibt die Verwendung von lungengängigem und nicht lungengängigem Benzamil oder Phenamil, um die Lungenschleimabsonderung zu hydratisieren. Die Verwendung von Amilorid, Benzamil oder Phenamil zur Hydratisierung nasaler Atemwegsoberflächen ist weder offenbart noch vorgeschlagen.

**Zusammenfassung der Erfindung**

**[0005]** Ein erster Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Hydratisierung nasaler Atemwegsoberflächen bei einem Subjekt, das einer solchen Behandlung bedarf. Das Verfahren umfasst das topische Anwenden eines Natriumkanalblockers an einer nasalen Atemwegsoberfläche bei einem Subjekt, in einer wirksamen Menge, um die Reabsorption von Wasser durch die nasale Atemwegsoberfläche zu hemmen. Der Kanalblocker kann ein Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblocker sein, wie Benzamil, Phenamil, Amilorid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

**[0006]** Das Verfahren kann weiterhin den Schritt der topischen Anwendung eines P2Y<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten auf die nasale Atemwegsoberfläche bei einem Subjekt umfassen, in einer Menge, die wirksam ist, um die Chloridsekretion zu stimulieren und dadurch die Wassersekretion durch die nasale Atemwegsoberfläche zu stimulieren.

**[0007]** Ein zweiter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Hydratisierung von Schleimhautoberflächen, wie Atemwegsoberflächen bei einem Subjekt, das einer solchen Behandlung bedarf, umfassend das topische Anwenden eines Natriumkanalblockers auf eine Schleimhautoberfläche, wie eine Atemwegsoberfläche, bei einem Subjekt, in einer wirksamen Menge, um die Reabsorption von Wasser durch die Oberfläche zu inhibieren, worin der Natriumkanalblocker ein kovalentes Konjugat eines Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblockers und einem nicht absorbierbaren Träger teil ist (z. B. Polyethylen-glycol, Albumin, Kohlenhydrate).

**[0008]** Wiederum kann das Verfahren weiterhin den Schritt der topischen Anwendung eines P2Y<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten auf eine Schleimhautoberfläche, wie eine Atemwegsoberfläche, bei einem Subjekt umfassen, in einer effektiven Menge, um die Chloridsekretion durch die Oberfläche zu stimulieren.

**[0009]** Ein dritter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen Natriumkanalblocker in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger (z. B. einer wässrigen Trägerlösung), worin der Natriumkanalblocker ein kovalentes Konjugat eines Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblockers und einem nicht absorbierbaren Träger teil ist; vorzugsweise unter der Bedingung, dass der nicht absorbierbare Träger teil nicht Bovinserumalbumin oder Kaninchenserumalbumin ist. Die Zusammensetzung kann weiterhin einen P2Y<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten enthalten.

**[0010]** Ein vierter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung, die als Natriumkanalblocker nützlich ist; die Verbindung ein kovalentes Konjugat eines Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblockers und eines nicht absorbierbaren Träger teils enthält, vorzugsweise unter der Bedingung, dass der nicht absorbierbare Träger teil nicht Bovinserumalbumin, Kaninchenserumalbumin oder Agarose ist. Beispielsweise kann der Träger teil Polyethylen-glycol oder Humanserumalbumin oder ein Kohlenhydrat sein.

**[0011]** Ein fünfter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der oben beschriebenen Verbindungen für die Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von hierin beschriebenen Funktionsstörungen. Die vorliegende Erfindung wird in der unten stehenden Beschreibung näher erklärt.

Ausführliche Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen

**[0012]** Der Begriff „Atemwegsoberflächen“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf Atemwegsoberflächen unterhalb des Kehlkopfes und in den Lungen und auch auf Luftwege im Kopf, einschließlich der Nebenhöhlen in dem Bereich oberhalb des Kehlkopfes.

**[0013]** Der Begriff „nasale Atemwegsoberflächen“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf Atemwege und damit zusammenhängende Luftpassagen im Kopf, einschließlich der Nebenhöhlen in der Region oberhalb des Kehlkopfes. Dieses Definition schließt Luftwege unterhalb des Kehlkopfes aus, welche das Ziel von Arzneimittelanwendungen für andere Zwecke sind.

**[0014]** Der Begriff Alkyl oder Niedrigalkyl, wie hierin verwendet, bezieht sich auf C1- bis C4-Alkyle, welche gerade oder verzweigt und gesättigt oder ungesättigt sein können. Cycloalkyl wird hierin spezifiziert und ist typischerweise C3-, C4- oder C5- bis C6- oder C8-Cycloalkyl. Alkenyl oder Niedrigalkenyl, wie hierin verwendet, bezieht sich auf C1- bis C4-Alkenyl, und Alkoxy oder Niedrigalkoxy, wie hierin verwendet, bezieht sich auf C1- bis C4-Alkoxy. Halogen, wie hierin verwendet, bezieht sich auf Halogen, wie Chlor, Fluor, Brom oder Jod.

**[0015]** Der Begriff „nicht absorbierbarer Trägerteil“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine funktionelle Gruppe, welche dazu dient, die Verbindung, welche die Gruppe enthält, an den Atemwegsoberflächen festzuhalten oder die Verbindung an den Atemwegsoberflächen zurückzuhalten und teilweise oder im Ganzen die Absorption der Verbindung durch die Oberfläche, auf welcher sie abgelagert ist, zu verhindern.

**[0016]** Subjekte, welche durch die Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, schließen Patienten ein, die befallen sind von Mukoviszidose, primärer Ziliardiskinesie, chronischer Bronchitis, chronischer Atemwegserkrankungen, künstlich beatmeten Patienten, Patienten mit akuter Pneumonie und dergleichen. Die vorliegende Erfindung kann auch verwendet werden, um eine Sputumprobe von einem Patienten zu erhalten, und zwar durch Verabreichung der aktiven Verbindung zu wenigstens einer Lunge des Patienten und der anschließenden Induzierung oder Einsammlung der Sputumprobe von diesem Patienten.

**[0017]** Subjekte, die mit der Methode der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, schließen ebenso Patienten ein, denen nasal zusätzlicher Sauerstoff verabreicht wird (welcher dazu neigt, die Atemwegsoberflächen auszutrocknen), Patienten,

die mit einer allergischen Erkrankung oder allergischen Antwort befallen sind (z. B. einer allergischen Antwort auf Pollen, Staub, Tierhaare oder Partikel, Insekten oder Insektenpartikel und dergleichen), welche die nasalen Atemwegsoberflächen angreifen, Patienten, die von bakteriellen Infektionen befallen der nasalen Atemwegsoberflächen sind (z. B. Staphylococcus-Infektionen, wie *Staphylococcus-Aureus*-Infektionen, *Hemophilus-Influenza*-Infektionen, *Streptococcus-Pneumonia*-Infektionen, *Pseudomonas*-Infektionen und dergleichen), einer entzündlichen Erkrankung, welche die nasalen Atemwegsoberflächen angreift, oder Patienten, die von Nebenhöhlenentzündung befallen sind (worin der aktive Wirkstoff oder die Wirkstoffe verabreicht werden, um die Drainage von angestauten Schleimsekretionen in den Nebenhöhlen durch Verabreichung einer wirksamen Menge zu befördern und die verstopfenden Flüssigkeiten in den Nebenhöhlen abfließen zu lassen).

**[0018]** Die vorliegende Erfindung kann auch verwendet werden, um andere Schleimhautoberflächen als Atemwegsoberflächen zu hydratisieren. Solche anderen Schleimhautoberflächen schließen Gastrointestinaloberflächen, orale Oberflächen, genital-uretale Oberflächen, okkulare Oberflächen oder Oberflächen auf dem Auge, dem Innenohr und dem Mittelohr ein. Beispielsweise kann die aktive Verbindung der vorliegenden Erfindung in jeder geeigneten Weise verabreicht werden, einschließlich oral oder rektal, in einer Menge, die wirksam ist, um die Verstopfung in dem Subjekt zu bekämpfen.

**[0019]** Die vorliegende Erfindung betrifft primär die Behandlung von menschlichen Subjekten, aber kann ebenso für die Behandlung anderer Säugetiersubjekte verwendet werden, wie Hunde und Katzen, für veterinärmedizinische Zwecke.

#### 1. Aktiver Bestandteil

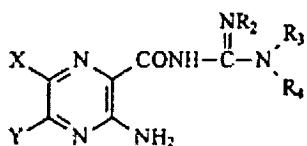
**[0020]** Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblocker werden in dem US-Patent Nr. 3,313,813 für Cragoe offenbart.

**[0021]** Amilorid, ein spezieller Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblocker, ist beschrieben im Merck Index Register Nr. 426 (12. Auflage 1996).

**[0022]** Benzamil (ebenso bekannt als 3,5-Diamino-6-chlor-N-(benzylaminoaminomethylen)pyrazincarboxamid) und Phenamil (ebenso bekannt als 3,5-Diamino-6-chlor-N-(phenylaminoaminomethylen)pyrazincarboxamid) sind bekannte Verbindungen und werden im US-Patent Nr. 3,313,813 für E. Cragoe offenbart (die Anmelderin beabsichtigt insbesondere, dass die Offenbarung dieser und aller anderen hierin zitierten Patente durch Referenznahme einbezogen sind).

**[0023]** Verschiedene weitere Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblocker, welche Amilorid Analoga sind, sind offenbart und beschrieben in T. Kleyman und E. Cragoe, Amiloride and its Analogs as Tools in the Study of Ion Transport, J. Membrane Biol. 105, 1–21 (1988).

**[0024]** Bestimmte Beispiele von Wirkstoffen, welche verwendet werden können, um die vorliegende Erfindung auszuführen, sind die Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblocker, die im US-Patent Nr. 3,313,813 offenbart sind, welches hierin durch Referenznahme einbezogen ist. Derartige Verbindungen haben die Formel:



worin:

X ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Brom, Jod, Niedrigalkyl, Niedrigcycloalkyl, mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Chlorphenyl, Bromphenyl, X'-Thio und X'-Sulfonyl, worin X' ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Niedrigalkyl und Phenylniedrigalkyl. Vorzugsweise ist X Chlor.

**[0025]** Y ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Mercapto, Niedrigalkyloxy, Niedrigalkylthio, Chlor, Niedrigalkyl, Niedrigcycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Amino mit der Struktur:



worin:

R ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Amino, Amidino, Niedrigcycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Niedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Halogenniedrigalkyl, Niedrig-(Cycloalkylalkyl) mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Ring, Phenylniedrigalkyl, Niedrig-(Alkylaminoalkyl), Niedrigalkenyl, Phenyl, Halophenyl, und Niedrigalkylphenyl. In einer bevorzugten Ausführungsform ist Y Chlor; in einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist Y Amino.

**[0026]** R<sub>1</sub> ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl, und zusätzlich; können R und R<sub>1</sub> zusammengefügt sein, um ein Niedrigalkenyl zu bilden.

**[0027]** R<sub>2</sub> ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff und Niedrigalkyl. Vorzugsweise sind R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoff.

**[0028]** R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Phenylniedrigalkyl, (Halophenyl)-niedrigalkyl, Niedrig-(Alkyl-

phenylalkyl), (Niedrigalkoxyphenyl)-niedrigalkyl, Naphtylniedrigalkyl, (Octahydro-1-azocinyl)-niedrigalkyl, Pyridylniedrigalkyl, und Niedrigalkylradikale, welche mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl, Piperidin, Morpholin und eine 4-Niedrigalkyl-Piperazinylgruppe und Phenyl bilden. Vorzugweise ist R<sub>3</sub> Wasserstoff, Phenyl oder Phenylalkyl. Vorzugsweise ist R<sub>4</sub> Wasserstoff.

## 2. Pharmazeutisch annehmbare Salze.

**[0029]** Der Begriff „Wirkstoff“, wie hierin verwendet, schließt pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen ein, wie (aber nicht begrenzt auf) Benzamilhydrochlorid oder Phenamilhydrochlorid. Pharmazeutisch annehmbare Salze sind Salze, welche die gewünschte biologische Aktivität der jeweiligen Verbindung erhalten und keine ungewünschten toxikologischen Effekte bewirken. Beispiele solcher Salze sind (a) Säureadditionssalze, welche mit anorganischen Säuren gebildet werden, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und dergleichen; und Salze, welche mit organischen Säuren gebildet werden, wie beispielsweise Essigsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Ascorbinsäure, Benzoësäure, Gerbsäure, Palminsäure, Algininsäure, Polyglutaminsäure, Naphtalinsulfonsäure, Methansulfonsäure, P-Toluolsulfonsäure, Naphtalindisulfonsäure, Polygalacturonsäure und dergleichen; und (b) Salze, die mit elementaren Anionen, wie Chlor, Brom oder Jod gebildet sind.

**[0030]** Die Wirkstoffe, die verwendet werden, um die Zusammensetzung für die vorliegende Erfindung herzustellen, können alternativ in der Form der pharmazeutisch annehmbaren freien Base des Wirkstoffes vorliegen. Da die freie Base einer Verbindung weniger löslich ist als das Salz, werden freie Basen verwendet, um eine länger anhaltende Freisetzung des Wirkstoffes in den Lungen zu erreichen. Der Wirkstoff, der in partikulärer Form in den Lungen vorliegt und nicht in Lösung gegangen ist, ist nicht verfügbar, um eine physiologische Antwort zu induzieren, aber dient als Depot eines bioverfügbareren Arzneimittels, welches nach und nach in Lösung geht.

## 3. Formulierungen und Verabreichung.

**[0031]** Ein dritter Aspekt der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, wenn die Formulierungen, welche einen Natriumkanalblocker in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger (z. B. in einer wässrigen Trägerlösung) enthalten, worin der Natriumkanalblocker ein kovalentes Konjugat eines Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblockers und eines nicht absorbierbaren Trägerteils ist; vorzugsweise unter der Bedingung, dass der nicht absorbier-

bare Trägerteil nicht Rinderserumalbumin oder Kaninchenserumalbumin ist. Im Allgemeinen ist der Natriumkanalblocker in der Zusammensetzung in einer Menge enthalten, die wirksam ist, die Reabsorption von Wasser durch die Atemwegsoberflächen zu inhibieren, insbesondere der nasalen Atemwegsoberflächen. Wie oben diskutiert kann die Zusammensetzung weiterhin einen P2Y<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben enthalten (zuweilen wird hierin auf das „aktive Agens“ zurückbezogen). Der P2Y<sub>2</sub>-Rezeptoragonist ist typischerweise in einer Menge enthalten, die wirksam ist, die Chlorid- oder Wasserkretion durch die Atemwegsoberflächen, insbesondere durch die nasalen Atemwegsoberflächen, zu stimulieren.

**[0032]** Die wirksamen Verbindungen, die hierin offenbart sind, können auf die nasalen Atemwegsoberflächen eines Patienten durch geeignete Vorrichtungen verabreicht werden, einschließlich als Spray, Nebel oder Tröpfchen der wirksamen Verbindungen in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, wie einer physiologischen Salzlösung oder destilliertem Wasser. Beispielsweise können die Wirksamen Verbindungen als Formulierungen hergestellt und verabreicht werden, wie in dem US-Patent Nr. 5,789,391 für Jacobus beschrieben.

**[0033]** In einer bevorzugten Ausführungsform werden diese durch Verabreichung einer Aerosolsuspension von lungengängigen oder nicht lungengängigen Partikeln (vorzugsweise nicht lungengängigen Partikeln), welche die wirksame Verbindung enthalten und welches das Subjekt durch die Nase inhaliert. Die lungengängigen oder nicht lungengängigen Partikel können flüssig oder fest sein. Die Menge der enthaltenen wirksamen Substanz kann eine Menge sein, die ausreichend ist, um gelöste Konzentrationen des Wirkstoffes auf der nasalen Atemwegsoberfläche des Subjekts von etwa 10<sup>-7</sup> bis etwa 10<sup>-3</sup> Mol/Liter und stärker bevorzugt von etwa 10<sup>-6</sup> bis etwa 10<sup>-4</sup> Mol/Liter zu erzeugen.

**[0034]** In einer Ausführungsform der Erfindung kann die partikuläre Wirkstoffzusammensetzung sowohl die freie Base des Wirkstoffes und ein pharmazeutisch annehmbares Salz, wie Benzamilhydrochlorid oder Phenamilhydrochlorid enthalten, um sowohl eine rasche Freisetzung und eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes für die Auflösung der Schleimabsonderung der Nase zu bewirken. Eine solche Zusammensetzung dient dazu, um sowohl eine rasche Erleichterung für den Patienten zu bewirken und auch eine anhaltende Erleichterung über einen Zeitraum. Anhaltende Erleichterung, durch die Verringerung der Anzahl der täglich erforderlichen Verabreichungen, lässt erwarten, dass die Patienten-Compliance im Verlauf der Behandlung mit dem Wirkstoff ansteigt.

**[0035]** Feste oder flüssige partikuläre Wirkstoffe, die für die Durchführung der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, sollten, wie oben beschrieben, Partikel von lungengängiger und nicht lungengängiger Größe enthalten: das bedeutet für lungengängige Partikel, dass die Partikel von einer genügend kleinen Größe sind, um den Mund und den Kehlkopf nach Inhalation zu passieren und in die Bronchien und Alveolen der Lunge zu gelangen, und für nicht lungengängige Partikel, dass die Partikel genügend groß sind, um in den nasalen Atemwegsoberflächen festgehalten zu werden, um dann nicht durch den Kehlkopf und in die Bronchien und Alveolen der Lungen passieren. Im Allgemeinen sind Partikel im Bereich von 1 bis 5 Mikrometer Größe (insbesondere kleiner als etwa 4,7 Mikrometer Größe) lungengängig. Partikel mit nicht lungengängiger Größe sind größer als 5 Mikrometer und bis zu einer Größe von sichtbaren Tröpfchen. Daher kann für nasale Verabreichung eine Partikelgröße im Bereich von 10 bis 500 Mikrometern verwendet werden, um das Zurückhalten in der Nasenhöhle sicherzustellen.

**[0036]** Die Dosierung der wirksamen Verbindung variiert in Abhängigkeit von der Behandlungsbedingung und von dem Zustand des Subjekts, aber wird im Allgemeinen in einem Bereich liegen, der ausreichend ist, um eine gelöste Konzentration der aktiven Verbindung an den nasalen Atemwegsoberflächen des Subjekts von etwa 10<sup>-9</sup> bis etwa 10<sup>-3</sup> Mol/Liter zu erreichen und stärker bevorzugt von etwa 10<sup>-6</sup> bis etwa 3 × 10<sup>-4</sup> Mol/Liter. In Abhängigkeit von der Löslichkeit der speziellen Formulierung der aktiven Verbindung, die verabreicht wird, kann die tägliche Dosis zwischen einer und mehreren Dosiseinheitsverabreichungen aufgeteilt werden. Die tägliche Gewichtsdosis kann von etwa 0,1, 0,5 oder 1 bis 10 oder 20 Milligramm der Wirkstoffpartikel für ein menschliches Subjekt liegen, in Abhängigkeit von dem Alter und dem Zustand des Subjekts. Eine gegenwärtig bevorzugte Einheitsdosis ist etwa 0,5, 1 oder 2 Milligramm des aktiven Agens, welche in einem Regime von vier Verabreichungen pro Tag gegeben werden. Die Dosierung kann als eine vorverpackte Einheit durch jedes geeignete Mittel vorgesehen werden (z. B. Verkapselung in einer Gelatinekapsel).

**[0037]** Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die nasale Anwendung schließen Formulierungen von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen und Extrakten ein. Siehe hierzu im Allgemeinen J. Nairn, Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts, in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Kapitel 86 (19. Auflage 1995). Pharmazeutische Formulierungen, die für die nasale Verabreichung geeignet sind, können hergestellt werden, wie in dem US-Patent 4,389,393 für Schor, US-Patent 5,707,644 für Illum, US-Patent 4,294,829 für Suzuki und US-Patent 4,835,142 für Suzuki beschrieben.

**[0038]** Bei der Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen werden die Wirkstoffe oder die physiologisch annehmbaren Salze oder deren freie Base typischerweise vermischt, unter anderem mit einem annehmbaren Träger. Der Träger muss natürlich in dem Sinne annehmbar sein, dass er mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung kompatibel ist, und darf nicht schädlich für den Patienten sein. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als eine Einheitsdosisformulierung formuliert, beispielsweise eine Kapsel, welche von 0,5 bis 99 Gewichtsprozent des Wirkstoffes enthalten kann. Einer oder mehrere Wirkstoffe können in die erfindungsgemäßen Formulierungen inkorporiert sein, wobei die Formulierungen mit jeder der wohlbekannten pharmazeutischen Techniken, welche im Wesentlichen aus dem Zusammenmischen von Komponenten bestehen, hergestellt werden kann.

**[0039]** Nebel oder Aerosole von flüssigen Partikeln, welche den Wirkstoff enthalten, können durch geeignete Mittel hergestellt werden, wie durch ein einfaches Nasenspray mit einem Wirkstoff in einem wässrigen, pharmazeutisch annehmbaren Träger oder wie eine sterile Salzlösung oder steriles Wasser. Die Verabreichung kann auch durch einen druckbetriebenen Aerosolvernebler oder einen Ultraschallvernebler erfolgen. Vergleiche z. B. US-Patent Nr. 4,501,729 und 5,656,256. Geeignete Formulierungen für die Verwendung in Nasentropfen oder Sprühflaschen oder in Verneblern bestehen aus dem Wirkstoff in einem flüssigen Träger, wobei der Wirkstoff bis zu 40 Gewichtsprozent der Zubereitung umfasst, aber vorzugsweise kleiner als 20 Gewichtsprozent ist. Der Träger ist typischerweise Wasser (und bevorzugt steriles, pyrogenfreies Wasser) oder verdünnte wässrige alkoholische Lösung, vorzugsweise isotonisch mit den Körperflüssigkeiten durch Zusatz von beispielsweise Natriumchlorid. Optionale Zusatzstoffe schließen Konservierungsmittel ein, wenn die Formulierung nicht steril hergestellt ist, beispielsweise Methylhydroxybenzoat, Antioxydantien, Aromastoffe, flüchtige Öle, Pufferagentien und Oberflächenaktivstoffe.

**[0040]** Nebel oder Aerosole von festen Partikeln, welche den Wirkstoff enthalten, können in ähnlicher Weise mit einem Festpartikelmedikamentaerosolgenerator hergestellt werden. Aerosolgeneratoren zur Verabreichung von festen partikulären Medikamenten bei einem Subjekt erzeugen Partikel, welche lungengängig oder nicht lungengängig sind, wie oben erläutert, und erzeugen ein Volumen von Nebel oder Aerosol, welche eine vorherbestimmte, abgemessene Dosis des Arzneimittels in einer für die Verabreichung beim Menschen geeigneten Rate enthalten. Ein Beispielhafter Typ eines Festpartikelaerosolgenerators ist ein Insufflator. Geeignete Formulierungen für die Verabreichung durch Insufflation schließen feinzerkleinerte Pulver ein, welche mittels eines In-

sufflators verabreicht werden können, oder welche in die Nasenhöhle mittels Schnupfen genommen werden. In dem Insufflator ist das Pulver (z. B. eine abgemessene Dosis davon, die effektiv ist, um die hierin beschriebenen Behandlungen auszuführen) in Kapseln oder Cartridges enthalten, die typischerweise aus Gelantine oder Plastik hergestellt sind, welche entweder durchlöchert oder in-situ geöffnet werden, und das Pulver wird während der Inhalation oder mittels einer manuell betriebenen Pumpe in die hindurch gezogene Luft abgegeben. Das im Insufflator verwendete Pulver besteht entweder ausschließlich aus dem Wirkstoff oder aus einer pulvrigen Mischung, enthaltend den Wirkstoff, einen geeigneten pulvrig-migen Verdünner, beispielsweise Lactose, und einem optionalen Oberflächenaktivstoff. Der Wirkstoff umfasst typischerweise von 0,1 bis 100 Gewichtsprozent der Formulierung. Ein zweiter Typ eines Beispielhaften Aerosolgenerators umfasst einen Dosierinhalator. Dosierinhalatoren sind unter Druck stehende Aerosolspender, typischerweise enthaltend eine Suspension oder Lösungsformulierung des Wirkstoffes in einem verflüssigten Treibmittel. Während der Verwendung dieser Vorrichtungen geben sie die Formulierung durch ein Ventil ab, welches angepasst ist, ein bestimmtes Volumen abzugeben, typischerweise von 100 bis 150 Mikroliter, um ein feines Partikelspray zu erzeugen, welches den Wirkstoff enthält. Geeignete Treibmittel umfassen Chlorfluorkohlenwasserstoffverbindungen, beispielsweise Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan und deren Mischungen. Die Formulierung kann zusätzlich ein oder mehrere Co-Lösemittel, beispielsweise Ethanol, Oberflächenaktivstoffe (wie Ölsäure oder Sorbitrioleat), Antioxydantien und geeignete Aromastoffe enthalten.

**[0041]** Zusammensetzungen, die lungengängige oder nicht lungengängige trockene Partikel von mikronisierten Wirkstoffen enthalten, können durch Mahlen des trockenen Wirkstoffes mit einem Mörser und Pistill hergestellt werden und werden dann in die mikronisierte Zusammensetzung durch ein 400 Mesh-Sieb gedrückt, um größere Agglomerate aufzubrechen oder zu separieren.

**[0042]** Die partikuläre Wirkstoffzusammensetzung kann optional ein Dispergiermittel enthalten, welches zur Vereinfachung der Bildung eines Aerosols dient. Ein geeignetes Dispergiermittel ist Lactose, welche mit dem Wirkstoff in jedem geeigneten Verhältnis (z. B. einem 1:1 Gewichtsverhältnis) gemischt werden kann.

#### 4. Kovalente Konjugate

**[0043]** Wie oben erwähnt, wird ebenso ein Verfahren zur Hydratisierung nasaler Atemwegsoberflächen bei einem Subjekt, das einer solchen Behandlung bedarf, offenbart, welches die topische Anwen-

dung von Natriumkanalblockern an einer nasalen Atemwegsoberfläche eines Subjekts in einer wirksamen Menge umfasst, um die Reabsorption von Wasser durch die nasale Atemwegsoberfläche zu inhibieren, wobei der Natriumkanalblocker ein kovalentes Konjugat eines Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblockers und eines nicht absorbierbaren Trägerteils ist. Der nicht absorbierbare Trägerteil kann ein Kohlenhydrat, Protein, Peptid, Aminosäure, Polyamin oder wasserlösliches lineares Polymer sein, welches direkt an den Natriumkanalblocker gebunden ist oder durch eine intermediäre Linkergruppe, wie einer Alkylengruppe, gebunden ist. Andere geeignete Trägerteile umfassen Erythritol und Xylitol.

**[0044]** Wasserlösliche lineare Polymere, die als Trägerteile nützlich sind, umfassen Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Nonylphenolethoxylate und Polyvinylalkohol.

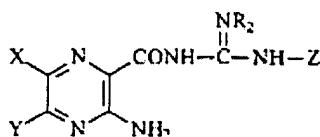
**[0045]** Kohlenhydrate, die als Trägerteile geeignet sind, schließen Zucker und Polysaccharide (einschließlich geladener und ungeladener Polysaccharide) ein, wie Dextrans, Lactose, Sialinsäure und Mannitol. Ein zusätzliches Beispiel ist Agarose.

**[0046]** Proteine oder Peptide, die als Trägerteile geeignet sind, schließen Albumin (beispielsweise Humanserumalbumin) und Protamin ein.

**[0047]** Aminosäuren, die nützlich sind, um die vorliegende Erfindung auszuführen, schließen alle zwanzig Standardaminosäuren (Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Prolin, Phenylalanin, Tryptophan, Methionin, Glycin, Serin, Threonin, Cystein, Tyrosin, Asparagin, Glutamin, Asparginsäure, Glutaminsäure, Lysin, Arginin und Histidin) in deren D- und L-Konfiguration ein.

**[0048]** Polyamine, die zur Durchführung der vorliegenden Erfindung geeignet sind, schließen Spermin und Spermidin ein.

**[0049]** In einer Ausführungsform hat das Konjugat die Formel:

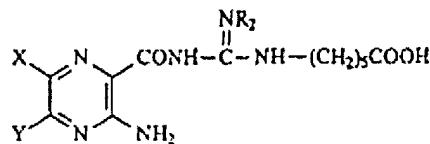


worin:

X, Y und R<sub>2</sub> wie oben beschrieben sind, und Z ein nicht absorbierbarer Trägerteil ist, der kovalent direkt oder indirekt an das benachbarte Stickstoffatom gebunden ist.

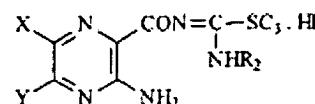
**[0050]** Eine der Vielzahl von Möglichkeiten, um Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblocker an einen nicht absorbierbaren Teil zu linken, kann wie unten beschrieben verwendet werden.

**[0051]** Eine direkte Bindung durch einen Caproatlinker kann durch Umsetzung des nicht absorbierbaren Teils mit einem Zwischenprodukt wie folgt, in Übereinstimmung mit bekannten Techniken, hergestellt werden:



worin X, Y und R<sub>2</sub> wie oben angegeben sind.

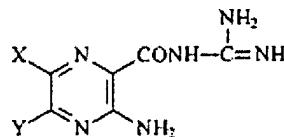
**[0052]** Spacerlinker können mit Zwischenprodukten wie folgt verwendet werden:



+ Aminohexyl (agarose)

(T. Kleyman and E. Cragoe, J. Membrane Biol. 105, 1 (1988) (Fig. 2))  
worin X, Y und R<sub>2</sub> wie oben angegeben sind.

**[0053]** Allgemeine Linker können mit Zwischenprodukten wie folgt verwendet werden:



worin X und Y wie oben beschrieben sind.

**[0054]** Verfahren zur Bildung der Konjugate sind bekannt. Ein kovalentes Konjugat von Amilorid und Rinder- oder Kaninchenserumalbumin zur Verwendung bei der Herstellung von Antiamiloridantikörpern ist in T. Kleyman et al., New Amiloride Analogue as Hapten to Raise Anti-Amiloride Antibodies, Am. J. Physiol. 250, C165-C170 (1986) offenbart. Die gleiche Technik kann mit anderen Amiloridanalogen verwendet werden und mit anderen Proteinen oder Peptiden. Daher kann beispielsweise ein kovalentes Konjugat von Amilorid oder dessen Analoga, wie Benzamil oder Phenamil, mit Humanserumalbumin in der gleichen Art und Weise hergestellt werden.

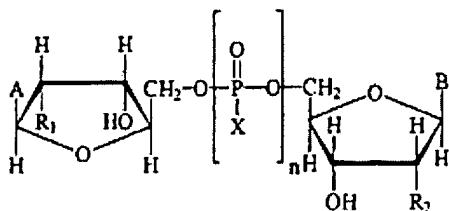
**[0055]** Kovalente Konjugate von Amilorid und SE-PHAROSE™ Agarose (einem Polysaccharid) sind in T. Kleyman et al., siehe oben, und in D. Benos et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83 8525-8529 (1986) offenbart. Verschiedene Marken, Formen und Molekulargewichte von Agarose können verwendet werden oder andere Polysaccharide oder verschiedene Amiloridanaloge, wie Benzamil oder Phenamil, können verwendet werden, um zusätzliche kovalente Konjugate durch ähnliche Techniken herzustellen.

5. P2Y<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten

**[0056]** Die oben beschriebenen Verfahren können weiterhin den Schritt der topischen Anwendung eines P2Y<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten an eine nasale Atemwegsoberfläche bei einem Subjekt in einer Menge, die wirksam ist, um die Chloridsekretion durch die nasalen Atemwegsoberflächen zu stimulieren, umfassen. Die gleichzeitige topische Applikation kann durch Kombination des P2Y<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten mit dem oben beschriebenen Wirkstoff in einer gemeinsamen pharmazeutisch annehmbaren Trägerlösung ausgeführt werden. Der Agonist kann UTP oder dessen Analogon sein, wie in den US-Patenten Nr. 5,789,391; 5,656,256 oder 5,292,498 beschrieben, deren Offenbarungen hiermit in ihrer Gesamtheit durch Referenz einbezogen sind. Besonders bevorzugte Agonisten sind UTP, das UTP-Analogon Uracil-5'-O-(3-thiotriphosphat) (oder „UTP Gamma S“) oder das UTP-Analogon P<sup>1</sup>, P<sup>4</sup>-Di (uracil-5') tetraphosphat (oder „U<sub>2</sub>P<sub>4</sub>“).

**[0057]** Gleichzeitige Applikation bezieht sich im Wesentlichen auf co-extensive Applikation oder Applikation am gleichen Teil oder Teilen der nasalen Atemwegsoberflächen. Solche gleichzeitige oder co-extensive Applikation kann durch simultane Administration erreicht werden oder durch Administration nahezu gleichzeitig, so dass die zwei Wirkstoffe ihren therapeutischen Effekt gleichzeitig erreichen.

**[0058]** Weitere Beispiele für Rezeptoragonisten die verwendet werden können, um die vorliegende Erfindung auszuführen, schließen solche ein mit der allgemeinen Formel:



worin:

A und B jeweils unabhängig voneinander eine Purin- oder Pyrimidinbase (z. B. Adenin, Guanin, Thymin, Cytosin, Uracil) sind, vorzugsweise ist A Uracil und B Cytosin;

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> sind jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff oder OH; und

N ist von 1 bis 5 oder 6, vorzugsweise 2, 3 oder 4.

**[0059]** Der Rezeptoragonist kann in der gleichen Formulierung und in der gleichen Art und Weise verabreicht werden, wie die oben beschriebenen Wirkstoffe, oder wie beschrieben im US-Patent Nr. 5,656,256 oder 5,292,498.

**[0060]** Das Vorstehende ist beispielhaft für die vor-

liegende Erfindung und ist nicht zu deren Beschränkung gedacht. Die Erfindung ist durch die folgenden Ansprüche definiert mit den Äquivalenten dieser Ansprüche, die hiermit eingeschlossen sind.

## Patentansprüche

1. Verwendung eines Natriumkanalblockers bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung beim Hydratisieren nasaler Atemwegsoberflächen bei einem Subjekt, das einer solchen Behandlung bedarf.

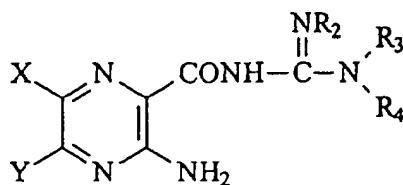
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das genannte Medikament auch zur topischen Anwendung auf eine nasale Atemwegsoberfläche des genannten Subjekts in einer Menge ist, die wirksam ist, die Reabsorption von Wasser durch die genannte nasale Atemwegsoberfläche zu hemmen.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin das genannte Subjekt nasale Sauerstoffergänzung erhält.

4. Verwendung gemäß irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, worin das genannte Subjekt unter einer allergischen oder entzündlichen Erkrankung, welche die nasalen Atemwegsoberflächen beeinträchtigt, oder einer bakteriellen Infektion der nasalen Atemwegsoberflächen leidet.

5. Verwendung gemäß irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, worin der genannte Natriumkanalblocker ein Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblocker ist.

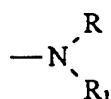
6. Verwendung gemäß irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, worin der genannte Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblocker die folgende Formel besitzt:



worin:

X ausgewählt ist aus Chlor, Brom, Iod, Niedrigalkyl, Niedrig-cycloalkyl, das von 3 bis 7 Kohlenstoffe besitzt, Phenyl, Chlorphenyl, Bromphenyl, Z-Thio und Z-Sulfonyl, worin Z ausgewählt ist aus Niedrigalkyl und Phenylniedrigalkyl,

Y ausgewählt ist aus Hydroxyl, Mercapto, Niedrigalkyloxy, Niedrigalkylthio, Chlor, Niedrigalkyl, Niedrig-cycloalkyl, das von 3 bis 6 Kohlenstoffe besitzt, Phenyl, Amino, das die folgende Struktur besitzt:



worin

R ausgewählt ist aus Wasserstoff, Amino, Amidino, Niedrig-cycloalkyl, das 3 bis 6 Kohlenstoffatome besitzt, Niedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Halogen-niedrigalkyl, Niedrig-(cycloalkylalkyl), das 3 bis 6 Kohlenstoffe im Ring besitzt, Phenyl-niedrigalkyl, Niedrig-(alkylaminoalkyl), Niedrigalkenyl, Phenyl, Halogenphenyl und Niedrig-alkylphenyl;

R<sub>1</sub> ausgewählt ist aus Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl, und zusätzlich

R und R<sub>1</sub> verbunden sein können, um ein Niedrigalkylen zu bilden;

R<sub>2</sub> ausgewählt ist aus Wasserstoff und Niedrigalkyl; und

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Phenylniedrigalkyl, (Halogenphenyl)-niedrigalkyl, Niedrig-(alkylphenylalkyl), (Niedrigalkoxyphenyl)-niedrigalkyl, Naphthyl-niedrigalkyl, (Octahydro-1-azocinyl)-niedrigalkyl, Pyridyl-niedrigalkyl und Niedrigalkyl-Radikalen, die verknüpft sind, um mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, ein 1-Pyrrolidinyl, Piperidino, Morpholino und eine 4-Niedrigalkyl-piperazinylgruppe zu bilden, und Phenyl; oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, worin X Chlor ist.

8. Verwendung gemäß Anspruch 6 oder Anspruch 7, worin Y Amino ist.

9. Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 6 bis 8, worin R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoff sind.

10. Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 6 bis 9, worin R<sub>3</sub> Wasserstoff, Phenyl oder Phenylalkyl ist.

11. Verwendung gemäß irgendeinem der Ansprüche 6 bis 10, worin R<sub>4</sub> Wasserstoff ist.

12. Verwendung gemäß irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Verwendung in Verbindung mit der topischen Anwendung eines P2Y<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonisten auf eine nasale Atemwegsoberfläche des genannten Subjekts steht, in einer Menge, die wirksam ist, die Chloridsekretion durch die genannte nasale Atemwegsoberfläche zu stimulieren.

13. Natriumkanalblocker zur Verwendung bei der Hydratisierung einer Schleimhautoberfläche bei einem Subjekt, das einer solchen Behandlung bedarf, und zur topischen Anwendung auf eine nasale Atemwegsoberfläche des genannten Subjekts in einer Menge, die wirksam ist, die Reabsorption von Wasser durch die die genannte Schleimhautoberfläche zu hemmen, wobei der genannte Natriumkanalblocker ein kovalentes Konjugat eines Pyrazinoylguani-

din-Natriumkanalblockers und eines nicht-absorbierbaren Träger-Restes ist.

14. Natriumkanalblocker gemäß Anspruch 13, wobei die genannte Schleimhautoberfläche eine nasale Atemwegsoberfläche ist, und der genannte Patient nasale Sauerstoffergänzung erhält.

15. Natriumkanalblocker gemäß Anspruch 13 oder Anspruch 14, wobei die genannte Schleimhautoberfläche eine nasale Atemwegsoberfläche ist, und der genannte Patient unter einer allergischen oder entzündlichen Erkrankung, welche die nasalen Atemwegsoberflächen beeinträchtigt, oder einer bakteriellen Infektion der nasalen Atemwegsoberflächen leidet.

16. Natriumkanalblocker gemäß irgendeinem der Ansprüche 13 bis 15, wobei der genannte nicht-absorbierbare Träger-Rest ausgewählt ist aus Kohlenhydraten, Proteinen, Peptiden, Polyaminen und wasserlöslichen linearen Polymeren.

17. Natriumkanalblocker gemäß irgendeinem der Ansprüche 13 bis 15, wobei der genannte nicht-absorbierbare Träger-Rest ein wasserlösliches lineares Polymer ist, das ausgewählt ist aus Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol, Nonylphenolethoxylaten und Polyvinylalkohol.

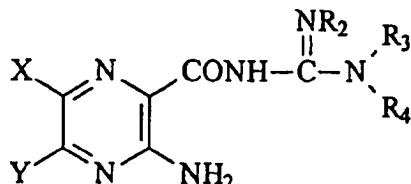
18. Natriumkanalblocker gemäß Anspruch 16, wobei der genannte nicht-absorbierbare Träger-Rest ein Kohlenhydrat ist, das ausgewählt ist aus Zuckern und Polysacchariden.

19. Natriumkanalblocker gemäß Anspruch 18, wobei das genannte Kohlenhydrat ausgewählt ist aus Dextran, Lactose, Sialinsäure und Mannitol.

20. Natriumkanalblocker gemäß Anspruch 16, wobei der genannte nicht-absorbierbare Träger-Rest ein Protein oder Peptid ist, das ausgewählt ist aus Albumin und Protamin.

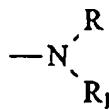
21. Natriumkanalblocker gemäß Anspruch 16, wobei der genannte nicht-absorbierbare Träger-Rest ein Polyamin ist, das ausgewählt ist aus Spermin und Spermidin.

22. Natriumkanalblocker gemäß irgendeinem der Ansprüche 13 bis 21, wobei das genannte Konjugat die folgende Formel besitzt:



worin:

X ausgewählt ist aus Chlor, Brom, Iod, Niedrigalkyl, Niedrig-cycloalkyl mit von 3 bis 7 Kohlenstoffen, Phenyl, Chlorphenyl, Bromphenyl, X'-Thio und X'-Sulfonyl, worin X' ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Niedrigalkyl und Phenyl-niedrigalkyl besteht; Y ausgewählt ist aus Hydroxyl, Mercapto, Niedrigalkyloxy, Niedrigalkylthio, Chlor, Niedrigalkyl, Niedrig-cycloalkyl, das von 3 bis 6 Kohlenstoffe besitzt, Phenyl, Amino, das die folgende Struktur besitzt:



worin

R ausgewählt ist aus Wasserstoff, Amino, Amidino, Niedrig-cycloalkyl, das 3 bis 6 Kohlenstoffatome besitzt, Niedrigalkyl, Hydroxyniedrigalkyl, Halogen-niedrigalkyl, Niedrig-(cycloalkylalkyl), das 3 bis 6 Kohlenstoffe im Ring besitzt, Phenyl-niedrigalkyl, Niedrig-(alkylaminoalkyl), Niedrig-alkenyl, Phenyl, Halogenphenyl und Niedrig-alkylphenyl;

R<sub>1</sub> ausgewählt ist aus Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl, und zusätzlich

R und R<sub>1</sub> verbunden sein können, um ein Niedrigalkylen zu bilden;

R<sub>2</sub> ausgewählt ist aus Wasserstoff und Niedrigalkyl; und

Z ein nicht-absorbierbarer Träger-Rest ist, der kovalent an das benachbarte Stickstoffatom gebunden ist; oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

23. Natriumkanalblocker gemäß Anspruch 22, worin X Chlor und Y Amino oder Chlor ist.

24. Natriumkanalblocker gemäß Anspruch 22 oder Anspruch 23, worin R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoff sind.

25. Natriumkanalblocker gemäß irgendeinem der Ansprüche 13 bis 24, wobei die Verwendung in Verbindung steht mit der topischen Anwendung eines P2Y<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonisten auf eine Schleimhautoberfläche des genannten Subjekts, in einer Menge, die wirksam ist, Chloridsekretion durch die genannte Schleimhautoberfläche zu stimulieren.

26. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend: einen Natriumkanalblocker in einem pharmazeutisch verträglichen Träger; worin der genannte Natriumkanalblocker ein kovalentes Konjugat eines Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblockers und eines nicht-absorbierbaren Träger-Rests ist; unter der Bedingung, dass der genannte nicht-absorbierbare Träger-Rest nicht Rinder-Serumalbumin oder Kaninchen-Serumalbumin ist.

27. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 26, worin der genannte Natriumkanalblocker in der genannten Zubereitung in einer Menge einge-

schlossen ist, die wirksam ist, die Reabsorption von Wasser durch Schleimhautoberflächen zu hemmen.

28. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 26 oder Anspruch 27, worin der genannte nicht-absorbierbare Träger-Rest wie in irgendeinem der Ansprüche 16 bis 21 definiert ist.

29. Pharmazeutische Zubereitung gemäß irgendeinem der Ansprüche 26 bis 28, worin das genannte Konjugat wie in irgendeinem der Ansprüche 22 bis 24 definiert ist.

30. Pharmazeutische Zubereitung gemäß irgendeinem der Ansprüche 26 bis 29, die weiterhin einen P2Y<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonisten umfasst.

31. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 30, wobei der genannte P2Y<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonist in einer Menge eingeschlossen ist, die ausreicht, Chloridsekretion durch Atemwegsoberflächen zu stimulieren.

32. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 30, wobei der genannte P2Y<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonist in einer Menge eingeschlossen ist, die wirksam ist, die Chloridsekretion und Wasserkretion durch Atemwegsoberflächen zu.

33. Pharmazeutische Zubereitung gemäß irgendeinem der Ansprüche 26 bis 32, worin der genannte Träger eine wässrige Trägerlösung ist.

34. Verbindung, die als Natriumkanalblocker geeignet ist, wobei die genannte Verbindung ein kovalentes Konjugat eines Pyrazinoylguanidin-Natriumkanalblockers und eines nicht-absorbierbaren Träger-Restes umfasst; unter der Bedingung, dass der genannte nicht-absorbierbare Träger-Rest nicht Rinder-Serumalbumin, Kaninchen-Serumalbumin oder Agarose ist.

35. Verbindung gemäß Anspruch 34, worin der genannte nicht-absorbierbare Träger-Rest wie in irgendeinem der Ansprüche 16 bis 21 definiert ist.

36. Verbindung gemäß Anspruch 34 oder Anspruch 35, worin das genannte Konjugat wie in irgendeinem der Ansprüche 22 bis 24 definiert ist.

37. Verwendung eines Natriumkanalblockers gemäß irgendeinem der Ansprüche 13 bis 25 bei der Herstellung einer Zubereitung zum Hydratisieren nasaler Atemwegs- oder Schleimhautoberflächen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen