



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 24 277 T2** 2004.09.23

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 948 965 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 24 277.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP98/03096**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 931 040.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/002158**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.01.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.10.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.09.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/485**

**A61K 47/02, A61K 47/22, A61K 47/12,
A61K 47/16, A61K 47/10, A61K 47/14,
A61K 47/36, A61K 9/08, A61K 9/06**

(30) Unionspriorität:

18695097 11.07.1997 JP

(73) Patentinhaber:

Toray Industries, Inc., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

Kador & Partner, 80469 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**HANAMURA, Nobuyuki, Kanagawa 248-0034, JP;
HORIUCHI, Yasuhide, Kanagawa 248-0036, JP;
YOSHII, Ryoji, Kanagawa 248-0036, JP; AOKI,
Takao, Kanagawa 259-0132, JP; HARA, Michio,
Kanagawa 215-0013, JP**

(54) Bezeichnung: **STABILE MEDIZINISCHE ZUSAMMENSTELLUNGEN DIE 4,5-EPOXYMORPHINANDERIVATE ENTHALTEN**

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 eingelegt, 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

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine stabile, pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein 4,5-Epoxymorphinanderivat oder pharmakologisch akzeptable, durch Säurezugabe erzeugte Salze davon, mit einschließt. Im Besonderen bezieht sich die vorliegende Erfindung auf eine stabile, pharmazeutische Zusammensetzung, einschließlich eines 4,5-Epoxymorphinanderivats, welche ein 4,5-Epoxymorphinanderivat als wirksamen Bestandteil mit einschließt, und ein wasserlösliches Antioxidans, ein fettlösliches Antioxidans, einen Synergisten, einen Zucker oder ein Tensid mit einschließt, und sie bezieht sich zusätzlich auf eine Methode zur Stabilisierung der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Hintergrund des Standes der Technik

[0002] Morphin hat einen signifikanten schmerzstillenden Effekt und ist bei Bedingungen wie postoperativen Schmerz und Schmerzen bei Krebs indiziert. Jedoch hat das Medikament stark nachteilige Wirkungen, wie das es abhängig macht und Atemprobleme und Verstopfung hervorruft, was zu klinischen Problemen führt.

[0003] Deshalb ist Morphin ein Analgetikum, welches besondere Vorsicht erfordert. Kürzlich ist es klar geworden, daß Opiatrezeptoren in drei Typen klassifiziert werden können, es sind μ , δ und κ Rezepturen, welche als zentrale analgetische Rezeptoren wirken. Zusätzlich ist ein Opiatrezeptor σ ermittelt worden, welcher die Mentalfunktion beeinflusst.

[0004] Die stark nachteiligen Wirkungen die bei der Gabe von Morphin auftreten sind spezifisch für den μ Rezeptoragonisten und den σ Rezeptoragonisten. Der δ Rezeptoragonist und κ Rezeptoragonist scheinen die oben erwähnten nachteiligen Wirkungen nicht zu zeigen.

[0005] Ein 4,5-Epoxymorphinanderivat ruft die stark nachteiligen Wirkungen die die Gabe von Morphin begleiten, nicht hervor. Zusätzlich ist das 4,5-Epoxymorphinanderivat agonistisch gegenüber dem κ Rezeptor oder dem δ Rezeptor und zeigt signifikante analgetische und diuretische Wirkung. Weiterhin zeigt das 4,5-Epoxymorphinanderivat keine Kreuztoleranz mit Morphin oder Ähnlichem und zeigt keine Affinität für den σ Rezeptor. Deshalb ist das 4,5-Epoxymorphinanderivat ein vielversprechendes Analgetikum und ein vielversprechendes Diuretikum (WO93/15081).

[0006] Jedoch sind die 4,5-Epoxymorphinanderivate chemisch instabil gegenüber Hitze, Licht und Sauerstoff. Deswegen sind Vorkehrungen wie Lagerung bei niedriger Temperatur, Lichtschutz und Verdrängung durch ein inertes Gas notwendig, um sie zu lagern.

[0007] Deswegen ist es ausgesprochen nützlich, daß eine stabile, pharmazeutische Zusammensetzung, welche diese 4,5-Epoxymorphinanderivate mit einschließt, hergestellt wird.

[0008] Im Hinblick auf eine konventionelle Methode zur Stabilisierung von Morphin, das heißt ein Morphinderivat, wurde zum Beispiel in der japanischen nicht geprüften Patentveröffentlichung No. 2-160719, ein Versuch unternommen die Stabilität einer pharmazeutischen Zusammensetzung durch Zugabe eines basischen Bestandteils zum Morphin, zu verbessern. Zusätzlich ist eine stabilisierte pharmazeutische Zusammensetzung (DE 297 19 704) oder Ähnliches bekannt, wobei ein Antioxidans wie Natriumthiosulfat oder Tocopherol durch Naloxon begleitet wird. Jedoch mit Hinblick auf ein 4,5-Epoxymorphinanderivat, wurden bisher eine stabilisierte Zusammensetzung und ein Verfahren zur Stabilisierung davon, noch nicht ermittelt.

[0009] Ein Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, eine stabile, pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein 4,5-Epoxymorphinanderivat mit einschließt, bereitzustellen und auch ein Verfahren sie zu stabilisieren.

Offenbarung der Erfindung

[0010] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein 4,5-Epoxymorphinanderivat und mindestens eine Substanz umfaßt, die aus der Gruppe, die aus den folgenden Materialien (1), (2), (3), (4) und (5) besteht, ausgewählt wird.

(1) Ein wasserlösliches Antioxidationsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Natriumsulfat, Natriumhydrogensulfat, Natriumpyrosulfat, Rongalit, Natriumnitrit, L-Ascorbinsäure, Erythrobinsäure, Natriumthiosulfat, Natriumthiomalat, Cystein, Thioglycerol, und Hydroxyquinolinsulfat besteht.

(2) Ein fettlösliches Antioxidationsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Propylgallat, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol, Ascorbylpalmitat, Ascorbylstearat, Nordihydroguajaretsäure, und Mercaptobenzimidazol besteht.

(3) Ein Synergist, ausgewählt aus der Gruppe, die aus EDTA, Salzen davon, Zitronensäure, Salzen davon, und Lecithin besteht.

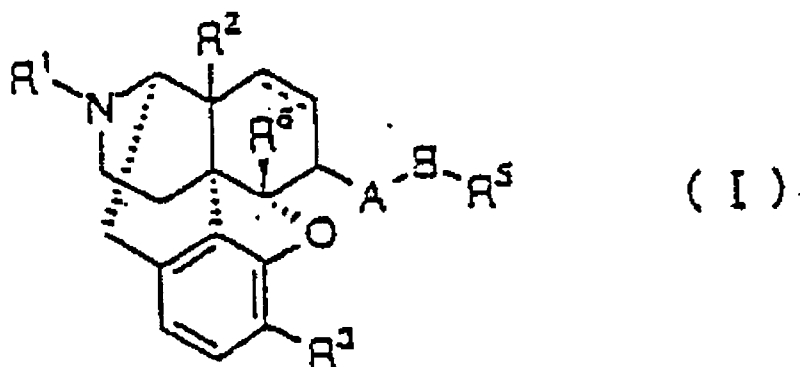
(4) Ein Zucker, ausgewählt aus der Gruppe, die aus D-Mannitol, D-Sorbitol, Xylitol, Glukose und Fruktose besteht.

(5) Ein Tensid, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Sorbitansesquiolat, Sorbitanlaurat, Sorbitanpalmitat, Glycerylmyristat, Polyoxyethylennonylphenylether und Polyoxyethylenlaurylether besteht.

Beste Art und Weise die Erfindung auszuführen

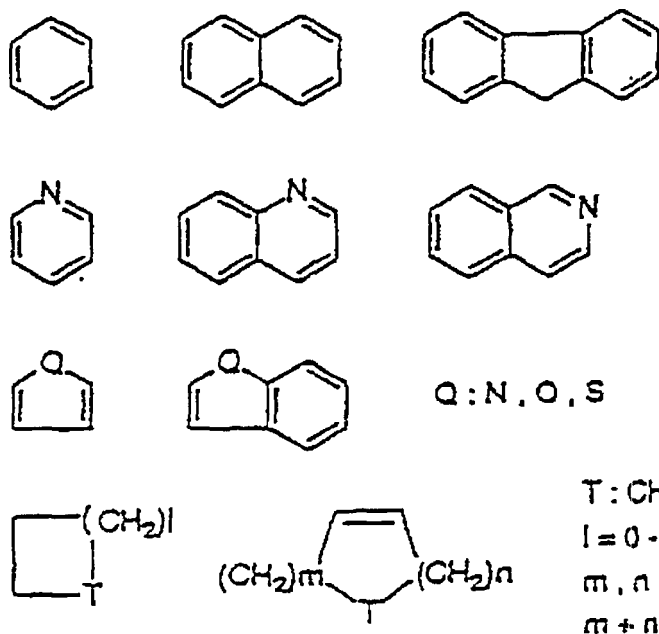
[0011] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine stabile, pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein 4,5-Epoxymorphinderivat und mindestens eine Substanz umfaßt, die aus der Gruppe, die aus einem wasserlöslichen Antioxidationsmittel, einem fettlöslichen Antioxidationsmittel, einem Synergisten, einem Zucker und einem Tensid besteht, ausgewählt wird.

[0012] Eine 4,5-Epoxymorphinderivat in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung kann durch das Verfahren, welches in WO93/15081 offenbart wird, hergestellt werden und ist eine Verbindung, welche durch die allgemeine Formel (I) oder pharmakologisch akzeptable, durch Säurezugabe erzeugte Salze davon, repräsentiert wird:



wobei "====" eine Doppelbindung oder eine Einzelbindung ist; R¹ ist eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Cycloalkylalkylgruppe, die 4 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Cycloalkenylalkylgruppe, die 5 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Arylgruppe, die 6 bis 12 Kohlenstoffatome hat, eine Aralkylgruppe, die 7 bis 13 Kohlenstoffatome hat, eine Alkenylgruppe, die 4 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Allylgruppe, eine Furan-2-ylalkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder eine Thiophen-2-ylalkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R² ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Nitrogruppe, eine Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder -NR⁷R⁸; R⁷ ist ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R⁸ ist ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder -C(=O)R⁹; R⁹ ist ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe oder eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R³ ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder eine Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; A ist -N(R⁴)C(=X)-, -N(R⁴)C(=X)Y-, -N(R⁴)-, oder -N(R⁴)SO₂- (wobei X und Y, unabhängig voneinander NR⁴, S oder O sind; und R⁴ ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder eine Arylgruppe, die 6 bis 12 Kohlenstoffatome hat, ist; und R⁴ in der Formel identisch oder unterschiedlich ist); B ist eine Valenzbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei die Alkylgruppe mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, die aus der Gruppe, die aus einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Phenoxygruppe besteht, ausgewählt wird, und wobei ein bis drei Methylengruppen der Alkylgruppe optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden), ein geradkettiger oder verzweigt-kettiger, azyklischer, ungesättigter Kohlenwasserstoff, welcher ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthält, und 2 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei der azyklische, ungesättigte Kohlenwasserstoff mit einem oder mehreren Substituenten substituiert werden kann, die aus der Gruppe, die aus einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Phenoxygruppe besteht, ausgewählt wird, und wobei ein bis drei Methylengruppen des azyklischen, ungesättigten Kohlenwasserstoffs durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden können), oder ein geradkettiger oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoff, welcher ein bis fünf Thioether, Ether und/oder Aminobindungen enthält, und 1 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei keine Heteroatome direkt an A gebunden werden, und ein bis drei Methylengruppen des Kohlenwasserstoffs durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden können); und R⁵ ist ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe, die ein Grundgerüst hat, das aus der Gruppe, die aus folgenden Grundformeln

besteht, ausgewählt wird:



Organische Gruppen die durch R^5 repräsentiert werden

wobei die organische Gruppe optional mindestens einen Substituenten hat, der aus der Gruppe, die aus einer Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Floratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Isothiocyanatgruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Methylendioxygruppe besteht, ausgewählt wird. R^6 ist ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder eine Alkanoylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat.

[0013] In der allgemeinen Formel (I), ist R^1 vorzugsweise eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe, eine Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine Cyclopropylmethylgruppe, eine Allylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine Phenethylgruppe, und besser eine Cyclopropylmethylgruppe oder eine Allylgruppe.

[0014] R^2 und R^3 sind vorzugsweise, unabhängig voneinander, ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Acetoxygruppe oder eine Methoxygruppe.

[0015] A ist vorzugsweise $-N(R^4)C(=O)-$, $-N(R^4)C(=O)O-$, $-N(R^4)-$, oder $-N(R^4)SO_2-$ (wobei R^4 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, ist). Unter jenen ist A besser ein $-N(R^4)C(=O)-$ oder $-N(R^4)C(=O)O$ (wobei R^4 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, ist).

[0016] B ist vorzugsweise eine geradkettige Alkylengruppe, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome hat, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2O-$ oder $-CH_2S-$. Unter jenen ist B besser eine geradkettige Alkylengruppe, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome hat, $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$.

[0017] R^5 ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe, die ein Grundgerüst hat, das aus der Gruppe die aus folgenden Grundformeln besteht, ausgewählt wird:

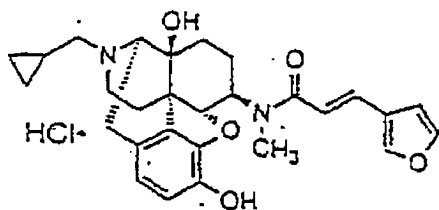


Organische Gruppen die durch R^5 repräsentiert werden

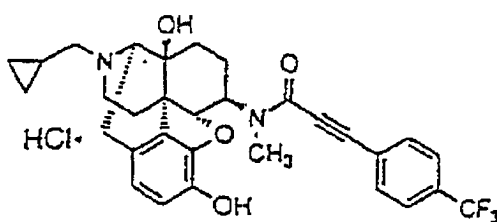
wobei die organische Gruppe mit einem oder mehreren Substituenten substituiert werden kann, der aus der Gruppe, die aus einer Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Floratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Isothiocyanatgruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Methylendioxygruppe besteht, ausgewählt wird.

[0018] R⁶ ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

[0019] 17-(Cyclopropylmethyl)-3,14β-dihydroxy-4,5α-epoxy-6β-[N-methyltrans-3-(3-furyl)acrylamid]morphinanhydrochlorid (ab hier als "Verbindung 1" bezeichnet) und 17-(Cyclopropylmethyl)-3,14β-dihydroxy-4,5α-epoxy-6β-[N-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl)propiolamid]morphinanhydrochlorid (ab hier als "Verbindung 2" bezeichnet) werden besonders bevorzugt.



Verbindung 1



Verbindung 2

[0020] Die pharmakologisch akzeptablen, durch Säurezugabe erzeugte Salze davon, sind anorganische, saure Salze, wie Chloride, Sulfate, Nitrate, Hydrobromide, Hydrojodide, und Phosphate; organische Carboxylate, wie Acetate, Lactate, Citrate, Oxalate, Glutarate, Malate, Tartrate, Fumarate, Mandelate, Maleate, Benzozate, und Phthalate; und organische Sulfonate, wie Methansulfonate, Ethansulfonate, Benzensulfonate, p-Toluolsulfonate und Camphersulfonate. Unter jenen sind Chloride, Hydrobromide, Phosphate, Tartrate, Malate und Methansulfonate bevorzugt, aber natürlich sind die pharmakologisch akzeptablen, durch Säurezugabe erzeugte Salze davon nicht auf diese Verbindungen beschränkt.

[0021] Mit Hinblick auf einen Zusammensetzungsgehalt des 4,5-Epoxymorphinderivats, das heißt, eines wirksamen Bestandteils, kann jeder Gehalt verfügbar sein, sogar wenn der Gehalt des wirksamen Bestandteils in einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung ausreicht. Zum Beispiel kann der Gehalt von 0,01 bis 1000 µg/pharmazeutischer Zusammensetzung reichen. Üblicherweise reicht der Gehalt vorzugsweise von 0,1 bis 1000 µg/pharmazeutischer Zusammensetzung.

[0022] In der vorliegenden Erfindung werden Sulfate, Nitrite, Ascorbinsäuren, Thiolderivate, Hydroxyquinolinsulfat oder ähnliche als wasserlösliche Antioxidationsmittel verwendet. Phenolische Verbindungen, fettlösliche Vitamine, Ascorbinsäureester, fettlösliche Vitamine, Nordihydroguajaretsäure, Mercaptobenzimidazol oder ähnliche werden als fettlösliche Antioxidationsmittel verwendet. EDTA, Salzen davon, Zitronensäure, Salzen davon, und Lecithin oder ähnliche werden als Synergist verwendet. Der oben genannte Synergist zeigt selber schwache Antioxidationseffekte. Jedoch kann der Effekt in Verbindung mit anderen Antioxidanten verstärkt werden.

[0023] Im speziellen werden ein Sulfat wie Natriumsulfat, Natriumhydrogensulfit, Natriumpyrosulfit oder Rongalit, ein Nitrit wie Natriumnitrit, eine Ascorbinsäure wie L-Ascorbinsäure oder Erisorbinsäure, ein Thiolderivat wie Natriumthiosulfat, Natriumthiomalat, Cystein, Thioglycerol oder Hydroxyquinolinsulfat als wasserlösliche Antioxidationsmittel verwendet. Unter diesen wird bestenfalls Natriumthiosulfat verwendet.

[0024] Eine phenolische Verbindung wie Propylgallat, Butylhydroxytoluol oder Butylhydroxyanisol, ein fettlösliches Vitamin wie Tocopherol, oder ein fettlösliches Vitamin wie Ascorbylpalmitat, Ascorbylstearat, Nordihydroguajaretsäure, und Mercaptobenzimidazol wird als fettlösliche Antioxidationsmittel verwendet. Unter diesen wird Propylgallat, Butylhydroxytoluol oder Butylhydroxyanisol bevorzugt.

[0025] Zum Beispiel werden EDTA, Salzen davon, Zitronensäure, Salzen davon, und Lecithin oder ähnliche als Synergist verwendet. Mit Hinblick auf Salze werden Natriumsalze, Calciumsalze, Kaliumsalze oder Magnesiumsalze bevorzugt. Unter diesen sind EDTA oder Zitronensäure besser.

[0026] Mindestens einer aus der Gruppe, die aus den oben beschriebenen wasserlöslichen Antioxidantien, fettlöslichen Antioxidantien und Synergisten besteht, wird als Antioxidationsmittel verwendet. Zusätzlich kann mindestens ein Zucker oder ein Tensid beigemischt werden.

[0027] Der Gehalt des Antioxidationsmittels reicht von 0,00001 bis 10 Gewichtsprozent der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung, reicht vorzugsweise von 0,001 bis 10 Gewichtsprozent der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung und besser von 0,001 bis 1 Gewichtsprozent der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung.

[0028] Es ist bestätigt, daß das Antioxidationsmittel ausreichend wirksam ist, wenn es in einer Lösung gelöst oder dispergiert ist oder wenn es in einem Semifeststoff oder Feststoff dispergiert ist. Das Antioxidationsmittel ist für die Stabilisierung aller Dosierungsformen wie Sirupe, Puder, feine Körner, Körner, Tabletten, harte Kapseln, weiche Kapseln, Injektionen, gefriergetrockneten Dosierungsformen, Salben, Binden, Lotionen, Nasentropfen, ophthalmischen Lösungen, Aerosolen, Suspensionen, Emulsionen, Pflastern und Zäpfchen wirksam.

[0029] Im Speziellen ist ein Zucker, der in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, zum Beispiel D-Mannitol, D-Sorbitol, Xylitol, Glukose, Maltose, Fruktose, Sucrose oder weißer Weichzucker. Vorzugsweise wird D-Mannitol, D-Sorbitol, Xylitol, Glukose oder Fruktose alleine oder in einer Mischung von mindestens zwei davon, verwendet. Weiterhin kann mindestens eines der wasserlöslichen Antioxidanisen, fettlöslichen Antioxidanisen, Synergisten und Tenside beigemischt werden.

[0030] Der Gehalt des Zuckers reicht von 0,01 bis 20 Gewichtsprozent der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung, reicht vorzugsweise von 0,1 bis 20 Gewichtsprozent der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung und besser von 1 bis 20 Gewichtsprozent der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung.

[0031] Es ist bestätigt, daß die Zugabe von Zucker speziell nützlich für die Stabilisierung von Injektionen ist. Zusätzlich wurde gezeigt, daß wenn ein wasserlösliches Antioxidanis, ein fettlösliches Antioxidanis oder ein Synergist als Antioxidans zugegeben wurde ein größerer Stabilisierungseffekt erlangt werden kann. Unter diesen sind D-Mannitol, D-Sorbitol, Xylitol und Glukose nützlich zur Stabilisierung von Injektionen. Mit Hinblick auf das begleitende Antioxidationsmittel sind Natriumthiosulfat, daß heißt ein wasserlösliches Antioxidationsmittel, und Zitronensäure, daß heißt ein Synergist, besonders bevorzugt.

[0032] Im Speziellen ist ein Tensid, das in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, zum Beispiel Sorbitansesquiolat, Sorbitanlaurat, Sorbitanpalmitat, Glycerylmyristat, Polyoxyethylen-nonylphenylether und Polyoxyethylenlaurylether.

[0033] Vorzugsweise wird Glycerylmyristat oder Polyoxyethylen-nonylphenylether alleine oder in einer Mischung von mindestens zwei davon, verwendet. Weiterhin kann mindestens eines der wasserlöslichen Antioxidanisen, fettlöslichen Antioxidanisen, Synergisten und Zucker beigemischt werden.

[0034] Der Gehalt des Tensids reicht von 0,0001 bis 20 Gewichtsprozent der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung, reicht vorzugsweise von 0,001 bis 20 Gewichtsprozent der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung und besser von 0,01 bis 10 Gewichtsprozent der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung.

[0035] Es ist bestätigt, daß die Zugabe von Tensid speziell nützlich für die Stabilisierung von externen Zubereitungen wie Salben, Gelen, Binden, Lotionen, Nasentropfen, ophthalmischen Lösungen, Aerosolen und Zäpfchen ist. Zusätzlich wurde gezeigt, daß wenn ein wasserlösliches Antioxidanis, ein fettlösliches Antioxidanis oder ein Synergist als Antioxidans zugegeben wurde ein größerer Stabilisierungseffekt erlangt werden kann. Unter diesen sind Glycerylmyristat und Polyoxyethylen-nonylphenylether nützlich zur Stabilisierung von externen Zubereitungen. Mit Hinblick auf das begleitende Antioxidationsmittel ist Zitronensäure, daß heißt ein Synergist, besonders bevorzugt.

[0036] Jeder verfügbare Zusatzstoff wie Vehikel, Bindemittel, Verdickungsmittel, Lösungsvermittler, Lösungsmittel, isotonisierende Agnesien, Puffer, Konservierungsmittel oder Basen können in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung zu der pharmazeutischen Zusammensetzung gegeben werden, wenn dies notwendig ist.

[0037] Die Zusatzstoffe in der vorliegenden Erfindung sind nicht besonders eingeschränkt, obwohl sie pharmazeutisch akzeptabel sind. Beispiele eines Vehikels sind Laktose, weißer Weichzucker, Sucrose, Sorbitol, mikrokristalline Zellulose, Maisstärke, Gelatine, Dextrane und ähnliches. Beispiele von Bindemitteln sind Hydroxypropylzellulose, Hydroxymethylzellulose, Polyvinylpyrrolidon, Methylzellulose und ähnliche. Beispiele für Verdickungsmittel sind Gummiarabikum, Natriumhyaluronat, Xanthangummi und ähnliche. Beispiele von Lösungsmitteln sind Wasser, Ethanol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polysorbat 80, Glycerin, Sojaöl und ähnlich. Beispiele für ein isotonisierendes Agens sind Natriumchlorid, D-Mannitol, Xylitol, Glucose und ähnliche. Beispiele für einen Lösungsvermittler sind Cyclodextrin und ähnliche. Beispiele für ein nichtionisches Tensid sind Polyoxyethylen hydriertes Rizinusöl, Sorbitansesquiolat, Sorbitanlaurat, Sorbitanpalmitat, Glyceryoleat, Glycerylmyristat, Polyoxyethylenlaurylether, Polyoxyethylen-nonylphenylether und ähnliches. Beispiele für einen Puffer sind Weinsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Succinsäure, Milchsäure, Essigsäure, Natriumhydrogencarbonat, Borsäure, Natriumborat, Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid und ähnliches. Beispiele für ein Konservierungsmittel sind Methylparaoxybenzoat, Ethylparaoxybenzoat, Propylparaoxybenzoat, Butylparaoxybenzoat, Benzalkoniumchlorid und ähnliches. Beispiele einer Basis sind weißes Petrolatum, Witepsol, Plastibase, flüssiges Parafin und ähnliches.

[0038] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung sind nicht besonders eingeschränkt, obwohl sie pharmazeutisch akzeptable Dosierungsformen zur Gabe haben.

[0039] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung sind für alle Dosierungsformen wie Sirupe, Puder, feine Körner, Körner, Tabletten, harte Kapseln, weiche Kapseln, Injektionen, gefriergetrocknete Dosierungsformen, Salben, Gele, Binden, Lotionen, Nasentropfen, ophthalmischen Lösungen, Aerosole, Suspensionen, Emulsionen, Pflastern und Zäpfchen verfügbar.

[Beispiele]

[0040] Die Vorteile der vorliegenden Erfindung werden durch die folgende Beschreibung der Beispiele klar werden. Jedoch muß es verstanden werden, daß die Erfindung nicht darauf beschränkt ist.

BEISPIEL 1

[0041] In Meßkolben wurden wäßrige Lösungen, die Verbindung 1 (10 µg/ml) enthalten, zu welchen eine vorbestimmte Konzentration unterschiedlicher Antioxidansien gegeben wurde, und eine wäßrige Lösung, welche die Verbindung ohne Zusätze enthält, zubereitet. Test 1, Test 2 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 1 gezeigt.

[Tabelle 1]

Beispiel 1	Dosierungsform	Medikamentengehalt	Antioxidans	Zugabemenge
Vergleichsbeispiel	Wäßrige Lösung	10 µg/ml	Keines	
Test 1	Wäßrige Lösung	10 µg/ml	Zitronensäure	0,10 %
Test 2	Wäßrige Lösung	10 µg/ml	Natriumthiosulfat	0,10 %

[0042] Stabilitätstest: Die wäßrigen Lösungen von Test 1, Test 2 und des Vergleichsbeispiels wurden in Ampullen verschlossen. Dann, nachdem sie bei einer Temperatur von 80°C für fünf Tage gelagert wurden, wurde die Konzentration von Verbindung 1 mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) gemessen. Die Restmengen wurden berechnet, so daß die Stabilität der wäßrigen Lösungen bewertet wurden.

[Tabelle 2]

Beispiel 1	Antioxidans	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Restmenge (%)
Vergleichsbeispiel	Keines		verschlossen/80 °C/5 T	41,4
Test 1	Zitronensäure	0,10 %	verschlossen/80 °C/5 T	93,5
Test 2	Natriumthiosulfat	0,10 %	verschlossen/80 °C/5 T	90,8

[0043] Wie in Tabelle 2 gezeigt wurde, waren die Restmengen von Test 1 und Test 2, bei welchen 0,1% des Antioxidans zugegeben wurden, höher als die des Vergleichsbeispiels, zu welchem kein Antioxidans zugegeben wurde, so daß ein signifikanter Stabilisierungseffekt für Verbindung 1 gezeigt wurde.

BEISPIEL 2

[0044] Wie in Anwendungsbeispiel 1 gezeigt wurde, wurden Injektionen durch Zugabe einer vorbestimmten Menge eines isotonisierenden Agens zu Verbindung 1 (10 µg/ml) zubereitet. Test 1 bis 4 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 3 gezeigt

(Anwendungsbeispiel 1) Injektion:

Verbindung 1	1 mg
Isotonisierndes Agens	0,9 bis 5 g
Wasser für Injektion	Ausgleichsvolumen
Total	100 ml

[Tabelle 3]

Beispiel 2	Dosierungsform	Medikamentengehalt	Isotonisierndes Agens	Zugabemenge
Vergleichsbeispiel	Injektion	10 µg/ml	Natriumchlorid	0,90 %
Test 1	Injektion	10 µg/ml	Glukose	5,00 %
Test 2	Injektion	10 µg/ml	Xylitol	5,00 %
Test 3	Injektion	10 µg/ml	Mannitol	5,00 %
Test 4	Injektion	10 µg/ml	D-Sorbitol	5,00 %

[0045] Stabilitätstest: Nachdem die wäßrigen Lösungen von Test 1 bis 4 und des Vergleichsbeispiels der Durchleitung von Stickstoff ausgesetzt wurden, wurden sie in Ampullen verschlossen. Dann, nach Lagerung bei einer Temperatur von 80°C für sieben Tage, wurde die Restmenge von Verbindung 1 mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) gemessen. So wurde die Stabilität nach beschleunigter Lagerung bewertet.

[Tabelle 4]

Beispiel 2	Isotonisierndes Agens	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Restmenge (%)
Vergleichsbeispiel	Natriumchlorid	0,90 %	verschlossen/80 °C/7 T	66,6
Test 1	Glukose	5,00 %	verschlossen/80 °C/7 T	90,3
Test 2	Xylitol	5,00 %	verschlossen/80 °C/7 T	97,9

Test 3	Mannitol	5,00 %	verschlossen/80 °C/7 T	98,9
Test 4	D-Sorbitol	5,00 %	verschlossen/80 °C/7 T	97,4

[0046] Wie in Tabelle 4 gezeigt, sind die Restmengen der Tests 1 bis 4 signifikant höher als jene des Vergleichsbeispiels zu welchem Natriumchlorid als das isotonisierende Agens gegeben wurde. Deshalb zeigen,

mit Bezug auf die beschleunigte Lagerung der Injektionen, Zucker als isotonisierende Agenzien signifikant stabilisierende Effekte auf Verbindung 1.

BEISPIEL 3

[0047] Wie in Anwendungsbeispiel 2 gezeigt wurde, wurden Injektionen durch Zugabe einer vorbestimmten Menge von Natriumthiosulfat zu einer 5%, wäßrigen Lösung von Mannitol, welche Verbindung 1 (10 µg/ml) enthält, zubereitet, und eine Injektion zu der kein Natriumthiosulfat zugegen wurde, wurde auch zubereitet. Tests 1 bis 3 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 5 gezeigt

(Anwendungsbeispiel 2) Injektion:

Verbindung 1	1 mg
Natriumthiosulfat	0 bis 1 g
Mannitol	5 g
Wasser für Injektion	Ausgleichsvolumen
Total	100 ml

[Tabelle 5]

Beispiel 3	Dosierungsform	Medikamentengehalt	Antioxidans	Zugabemenge
Vergleichsbeispiel	Injektion	10 µg/ml	Keines	
Test 1	Injektion	10 µg/ml	Natriumthiosulfat	0,10 %
Test 2	Injektion	10 µg/ml	Natriumthiosulfat	0,50 %
Test 3	Injektion	10 µg/ml	Natriumthiosulfat	1,00 %

[0048] Stabilitätstest: Die wäßrigen Lösungen von Test 1 bis 3 und des Vergleichsbeispiels wurden in Ampullen verschlossen. Dann, nach einer Sterilisierung bei einer Temperatur von 120°C für 60 Minuten, wurden die Reinheiten von Verbindung 1 mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) gemessen. So wurde die pharmazeutische Stabilität nach Sterilisierung bewertet

[Tabelle 6]

Beispiel 3	Antioxidans	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Reinheit (%)
Vergleichsbeispiel	Keines		verschlossen/120 °C/60 min	98,95
Test 1	Natriumthiosulfat	0,10 %	verschlossen/120 °C/60 min	99,57
Test 2	Natriumthiosulfat	0,50 %	verschlossen/120 °C/60 min	99,44
Test 3	Natriumthiosulfat	1,00 %	verschlossen/120 °C/60 min	99,53

[0049] Wie in Tabelle 6 gezeigt, sind die Reinheiten der Tests 1 bis 3 signifikant höher als jene des Vergleichs-

beispiel zu welchem kein Antioxidans gegeben wurde. Natriumthiosulfat zeigte, mit Bezug auf den Sterilisierungsprozeß der Injektionen einen signifikant stabilisierenden Effekt auf Verbindung 1. Der Unterschied in den Effekten aufgrund der Menge an Natriumthiosulfat war im Bereich von 0,1 bis 1,0% nicht zu sehen, und jede Menge an Zusatz zeigte denn gleichen stabilisierenden Effekt.

BEISPIEL 4

[0050] Wäßrige Lösungen, die Verbindung 1 enthalten und eine vorbestimmte Menge an Antioxidantien, oder eine wäßrige Lösung, zu welcher kein Antioxidans zugegeben wurde, wurden tropfenweise zugegeben und mit einer Mischung von Laktose und Avicel PH101 vermischt, so daß eine körnige Substanz erhalten wurde. Später wurden die oben erwähnten Substanzen bei einer Temperatur von 40°C für 12 Stunden so getrocknet, daß die Körner die im Anwendungsbeispiel 3 gezeigt werden, geformt wurden. Test 1 bis 9 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 7 gezeigt.

(Anwendungsbeispiel 3) Korn:

Verbindung 1	100 mg
Natriumthiosulfat	0 bis 1 g
Avicel PH-101	31 g
Laktose	Ausgleichsvolumen
Total	100 g

[Tabelle 7]

Beispiel 4	Dosierungsform	Medikamentengehalt	Antioxidans	Zugabemenge
Vergleichsbeispiel	Körner	100 µg/ 100 mg	Keins	
Test 1	Körner	100 µg/ 100 mg	EDTA	0,10 %
Test 2	Körner	100 µg/ 100 mg	Zitronensäure	0,10 %
Test 3	Körner	100 µg/ 100 mg	Propylgallat	0,10 %
Test 4	Körner	100 µg/ 100 mg	Butylhydroxyanisol	0,10 %

Test 5	Körner	100 µg/ 100 mg	Tocopherol	0,10 %
Test 6	Körner	100 µg/ 100 mg	Natriumthiosulfat	0,10 %
Test 7	Körner	100 µg/ 100 mg	Natriumthiosulfat	0,20 %
Test 8	Körner	100 µg/ 100 mg	Natriumthiosulfat	0,50 %
Test 9	Körner	100 µg/ 100 mg	Natriumthiosulfat	1,00 %

[0051] Stabilitätstest: Direkt nach der Herstellung der Körner der Tests 1 bis 9 und des Vergleichsbeispiels, wurden die Reinheiten von Verbindung 1 mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) gemessen. So wurde die pharmazeutische Stabilität bewertet.

[Tabelle 8]

Beispiel 4	Antioxidans	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Reinheit (%)
Vergleichs- beispiel	Keins		Direkt nach der Herstellung	98,48
Test 1	EDTA	0,10 %	Direkt nach der Herstellung	98,75
Test 2	Zitronensäure	0,10 %	Direkt nach der Herstellung	98,56
Test 3	Propylgallat	0,10 %	Direkt nach der Herstellung	99,33
Test 4	Butylhydroxyanisol	0,10 %	Direkt nach der Herstellung	98,62
Test 5	Tocopherol	0,10 %	Direkt nach der Herstellung	99,20
Test 6	Natriumthiosulfat	0,10 %	Direkt nach der Herstellung	99,49
Test 7	Natriumthiosulfat	0,20 %	Direkt nach der Herstellung	99,49

Test 8	Natriumthiosulfat	0,50 %	Direkt nach der Herstellung	99,30
Test 9	Natriumthiosulfat	1,00 %	Direkt nach der Herstellung	98,99

[0052] Wie in Tabelle 8 gezeigt, sind die Reinheiten der Verbindung in den Körnern der Tests 1 bis 9 signifikant höher als jene des Vergleichsbeispiels, zu welchem kein Antioxidans gegeben wurde. So wurde der stabilisierende Effekt auf Verbindung 1 auch in den Körnern gezeigt. Zusätzlich wurde, wenn der Unterschied des Effekts aufgrund der Menge an Natriumthiosulfat in den Tests 6 bis 9 untersucht wurde, der höchste Stabilisierungseffekt im Bereich von 0,1 bis 0,2% festgestellt.

BEISPIEL 5

[0053] Wäßrige Lösungen, die Verbindung 1 enthalten und eine vorbestimmte Menge an Antioxidantien, oder eine wäßrige Lösung, zu welcher kein Antioxidans zugegeben wurde, wurden tropfenweise zugegeben und mit einer Mischung von Laktose, Avicel PH101 und HPC-SL vermischt, so daß eine körnige Substanz erhalten wurde. Nach dem Trocknen der oben erwähnten Substanzen bei einer Temperatur von 40°C für 12 Stunden, dem Sieben, dem Vermischen mit Magnesiumstearat und dem Pressen in Tabletten, wurden die Tabletten, die im Anwendungsbeispiel 4 gezeigt werden, zubereitet. Test 1 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 9 gezeigt

(Anwendungsbeispiel 4) Tablette:

Verbindung 1	100 mg
Natriumthiosulfat	0 bis 1 g
Avicel PH-101	30 g
HPC-SL	3 g
Magnesiumstearat	0,5 g
Laktose	Ausgleichsvolumen
Total	100 g

[Tabelle 9]

Beispiel 5	Dosierungsform	Medikamentengehalt	Antioxidans	Zugabemenge
Vergleichsbeispiel	Tablette	100 µg/Tablette	Keines	
Test 1	Tablette	100 µg/Tablette	Natriumthiosulfat	0,10 %

[0054] Stabilitätstest: Nachdem die Tabletten von Test 1 und die des Vergleichsbeispiels in Flaschen verschlossen wurden, wurden sie bei einer Temperatur von 40°C und einer relativen Feuchtigkeit (R. F.) von 75% für 3 Monate gelagert. Dann wurden die Restmengen mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) gemessen, so daß die pharmazeutische Stabilität bewertet wurde.

[Tabelle 10]

Beispiel 5	Antioxidans	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Reinheit (%)
Vergleichsbeispiel	Keines		Verschlossen/40 °C/75 % R.F./3m	98,12
Test 1	Natriumthiosulfat	0,10 %	Verschlossen/40 °C/75 % R.F./3m	99,20

[0055] Wie in Tabelle 10 gezeigt wurde, war die Restmenge von Test 1 höher als die des Vergleichsbeispiels zu welchem kein Antioxidans gegeben wurde, so daß in Bezug auf eine Tablette ein signifikant stabilisierender Effekt auf Verbindung 1 auch zu sehen war.

BEISPIEL 6

[0056] Wäßrige Lösungen, die Verbindung 1 enthalten und eine vorbestimmte Menge an Antioxidantien, oder eine wäßrige Lösung, zu welcher kein Antioxidans zugegeben wurde, wurden in Polyethylenglykol 400 gelöst, so daß Füllflüssigkeiten für weiche Kapseln, die in Anwendungsbeispiel 5 gezeigt werden, zubereitet wurden. Tests 1 bis 3 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 11 gezeigt

(Anwendungsbeispiel 5) Füllflüssigkeit für weiche Kapseln:

Verbindung 1	40 mg
Natriumthiosulfat	0 bis 0,1 g
Gereinigtes Wasser	2 g
Polyethylenglykol 400	Ausgleichsvolumen
Total	100 g

[Tabelle 11]

Beispiel 6	Dosierungsform	Medikamentengehalt	Antioxidans	Zugabemenge
Vergleichs- beispiel	Füllflüssigkeit für weiche Kapseln	40 µg/100 mg	Keines	0,00 %
Test 1	Füllflüssigkeit für weiche Kapseln	40 µg/100 mg	Natriumthiosulfat	0,01 %
Test 2	Füllflüssigkeit für weiche Kapseln	40 µg/100 mg	Natriumthiosulfat	0,05 %
Test 3	Füllflüssigkeit für weiche	40 µg/100 mg	Natriumthiosulfat	0,10 %

	Kapseln			
--	---------	--	--	--

[0057] Stabilitätstest: Nachdem die Füllflüssigkeiten für weiche Kapseln von Test 1 bis 3 und die des Vergleichsbeispiel in Ampullen verschlossen wurden, wurden die Füllflüssigkeiten für weiche Kapseln bei einer Temperatur von 80°C für eine Woche gelagert. Dann wurde die Restmenge von Verbindung 1 mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) gemessen, so daß die pharmazeutische Stabilität der Füllflüssigkeit bewertet wurde.

[Tabelle 12]

Beispiel 6	Antioxidans	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Restmenge (%)
Vergleichs- beispiel	Keines	0,00 %	verschlossen/80 °C/1 W	19,3
Test 1	Natriumthiosulfat	0,01 %	verschlossen/80 °C/1 W	23,4
Test 2	Natriumthiosulfat	0,05 %	verschlossen/80 °C/1 W	88,3
Test 3	Natriumthiosulfat	0,10 %	verschlossen/80 °C/1 W	85,1

[0058] Wie in Tabelle 12 gezeigt, sind die Restmengen der Tests 1 bis 3 höher als jene des Vergleichsbeispiels zu welchem kein Antioxidans gegeben wurde, so daß in Bezug auf die oben beschriebenen Füllflüssigkeiten ein signifikanter Stabilisierungseffekt auf Verbindung 1 gezeigt wurde. Zusätzlich wurde der Unterschied der Effekte aufgrund der Mengen an Natriumthiosulfat überprüft. Es war klar, daß je größer die Zusatzmenge

war, desto größer war der Stabilisierungseffekt.

BEISPIEL 7

[0059] Die Füllflüssigkeit für weiche Kapseln von Test 1 und die des Vergleichsbeispiels wurden durch die Durchleitung von Stickstoff entgast. Dann wurden 100 mg der Füllflüssigkeiten für die weiche Kapsel in die Gelatinekapsel, die im Anwendungsbeispiel 6 gezeigt wird gefüllt, so daß die weiche Kapsel zubereitet wurde. Test 1 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 13 gezeigt.

(Anwendungsbeispiel 6) Gelatinekapsel für weiche Kapseln:

Gelatine	21 g
Gelatinesuccinat	21 g
Glycerin	23 g
Titanoxid	0,7 g
Gereinigtes Wasser	Ausgleichsvolumen
Total	100 g

[Tabelle 13]

Beispiel 7	Dosierungsform	Medikamentengehalt	Antioxidans	Zugabemenge
Vergleichsbeispiel	weiche Kapsel	40 µg/Kapsel	Keines	0,00 %
Test 1	weiche Kapsel	40 µg/Kapsel	Natriumthiosulfat	0,10 %

[0060] Stabilitätstest: Nachdem die Kapsel von Test 1 und die des Vergleichsbeispiels in Flaschen verschlossen wurden, wurden die Kapseln bei einer Temperatur von 40°C und einer relativen R. F. von 75% für 1 Monat gelagert. Dann wurden die Restmengen mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) gemessen, so daß die Stabilität der Kapseln bewertet wurde.

[Tabelle 14]

Beispiel 7	Antioxidans	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Reinheit (%)
Vergleichsbeispiel	Keines	0,00%	Verschlossen/40 °C/75 % R.F./1M	98,8
Test 1	Natriumthiosulfat	0,10 %	Verschlossen/40 °C/75 % R.F./1M	99,1

[0061] Wie in Tabelle 14 gezeigt wurde, war die Restmenge von Test 1 höher als die des Vergleichsbeispiels, zu welchem kein Antioxidans gegeben wurde, so daß in Bezug auf eine weiche Kapsel ein signifikant stabilisierender Effekt auf Verbindung 1 durch das Antioxidans zu sehen war.

BEISPIEL 8

[0062] Hydroxypropylmethylzellulose als Geliermittel, Polyethylenglykol 4000 als Feuchthaltemittel, und Ethylparaoxybenzoat und Butylparaoxybenzoat als Konservierungsmittel wurden in einer wäßrigen Lösung die Verbindung 1 und eine vordefinierte Menge an Antioxidantien enthält, gelöst, oder wurden in einer wäßrigen Lösung, zu der kein Antioxidans gegeben wurde, gelöst. So wurden die wäßrigen Gele, die in Anwendungsbeispiel 7 gezeigt werden, zubereitet. Tests 1 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 15 gezeigt

(Anwendungsbeispiel 7) Wäßriges Gel:

Verbindung 1	1 mg
Hydroxypropylmethylzellulose	2 g
Polyethylenglykol 4000	15 g
Natriumthiosulfat	0 bis 0,1 g
Ethylparaoxybenzoat	0,03 g
Butylparaoxybenzoat	0,02 g
Gereinigtes Wasser	Ausgleichsvolumen
Total	100 g

[Tabelle 15]

Beispiel 8	Dosierungsform	Medikamentengehalt	Antioxidans	Zugabemenge
Vergleichs- beispiel	Wäßriges Gel	10 µg/g	Keines	0,00%
Test 1	Wäßriges Gel	10 µg/g	Natriumthiosulfat	0,10 %

[0063] Stabilitätstest: Nachdem das wäßrige Gel von Test 1 und das des Vergleichsbeispiels in aluminisierten Röhrchen verschlossen wurden, wurden die wäßrigen Gele bei einer Temperatur von 60°C und einer relativen Feuchtigkeit (R. F.) von 75% für ein Monat gelagert. Dann wurden die Reinheiten von Verbindung 1 in den wäßrigen Gelen mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) gemessen, so daß die Stabilität der wäßrigen Gele bewertet wurde.

[Tabelle 16]

Beispiel 8	Antioxidans	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Reinheit (%)
Vergleichs- beispiel	Keines	0,00 %	Verschlossen/60 °C/75 % R.F./1M	19,3
Test 1	Natriumthiosulfat	0,10 %	Verschlossen/60 °C/75 % R.F./1M	99,6

[0064] Wie in Tabelle 16 gezeigt wurde, war die Reinheit von Test 1, zu welchem Natriumthiosulfat in einer Konzentration von 0,1% gegeben wurde, höher als die des Vergleichsbeispiels, zu welchem kein Natriumthiosulfat gegeben wurde, während der Lagerung unter schwierigen Bedingungen. So wurde, in Bezug auf wäßrige Gele, ein signifikanter Stabilisierungseffekt bei Verbindung 1 durch Natriumthiosulfat beobachtet.

BEISPIEL 9

[0065] Wie in Anwendungsbeispiel 8 gezeigt wurde, wurde Verbindung 1 in einem erhitzten Tensid gelöst und die Mischung wurde mit flüssigem Paraffin und weißem Petrolatum vermischt. So wurden Petrolatumsalben erhalten. Test 1 bis 6 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 17 gezeigt

(Anwendungsbeispiel 8) Petrolatumsalbe:

Verbindung 1	1 mg
Tensid	5 g
Flüssiges Paraffin	15 g
Weißes Petrolatum	Ausgleichsvolumen
Total	100 g

[Tabelle 17]

Beispiel 9	Dosierungsform	Medikamenten- gehalt	Lösungsvermittler	Zugabemenge
Vergleichs- beispiel	Petrolatumsalbe	10 µg/g	Glycerylmonooleat	5,00 %
Test 1	Petrolatumsalbe	10 µg/g	Sorbitansesquioleat	5,00 %
Test 2	Petrolatumsalbe	10 µg/g	Sorbitanmonolaurat	5,00 %
Test 3	Petrolatumsalbe	10 µg/g	Sorbitanmono- palmitat	5,00 %
Test 4	Petrolatumsalbe	10 µg/g	Polyoxyethylen(2)- laurylether	5,00 %
Test 5	Petrolatumsalbe	10 µg/g	Glycerylmonomyrist at	5,00 %
Test 6	Petrolatumsalbe	10 µg/g	Polyoxyethylen(3)- nonylphenylether	5,00 %

[0066] Stabilitätstest während der Herstellung: Die Ausbeuten der hauptsächlichen Abbauprodukte (N-Oxide) in den Salben der Tests 1 bis 6 und der des Vergleichsbeispiels wurden mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) direkt nach der Herstellung gemessen. So wurde die Stabilität während der Herstellung bewertet.

[Tabelle 18]

Beispiel 9	Lösungsvermittler	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Ausbeute der hauptsächlichen Abbauprodukte (%)
Vergleichsbeispiel	Glycerylmonooleat	5,00 %	Stabilität sofort nach der Herstellung	5,6
Test 1	Sorbitansesquioleat	5,00 %	Stabilität sofort nach der Herstellung	1
Test 2	Sorbitanmonolaurat	5,00 %	Stabilität sofort nach der Herstellung	0,7
Test 3	Sorbitanmonopalmitat	5,00 %	Stabilität sofort nach der Herstellung	0,8
Test 4	Polyoxyethylen(2)-laurylether	5,00 %	Stabilität sofort nach der Herstellung	1,6
Test 5	Glycerylmonomyristat	5,00 %	Stabilität sofort nach der Herstellung	0
Test 6	Polyoxyethylen(3)-nonylphenylether	5,00 %	Stabilität sofort nach der Herstellung	0

[0067] Wie in Tabelle 18 gezeigt, sind die Ausbeuten der hauptsächlichen Abbauprodukte der Tests 1 bis 6 niedriger als jene des Vergleichsbeispiels, zu welchem ein Tensid gegeben wurde. Im Speziellen die Zugabe von Glycerylmonomyristat oder Polyoxyethylen-nonylphenyl, das heißt Test 5 oder 6, zeigten jeweils einen signifikanten Stabilisierungseffekt.

BEISPIEL 10

[0068] Wie in Anwendungsbeispiel 9 gezeigt wird, wurde Verbindung 1 und Zitronensäure in erhitztem Glyce-

rinmonomyristat gelöst und die Mischung wurde mit flüssigem Paraffin und weißem Petrolatum vermischt. So wurden Petrolatumsalben, zu welchen eine vorbestimmte Menge an Zitronensäure gegeben wurde, und eine Petrolatumsalbe, zu welcher keine Zitronensäure gegeben wurde, erhalten. Test 1, Test 2 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 19 gezeigt.

(Anwendungsbeispiel 9) Petrolatumsalbe:

Verbindung 1	1 mg
Glycerylmonomyristat	5 g
Zitronensäure	0 bis 0,1 g
Flüssiges Paraffin	15 g
Weißes Petrolatum	Ausgleichsvolumen
Total	100 g

[Tabelle 19]

Beispiel 10	Dosierungsform	Medikamentengehalt	Antioxidans	Zugabemenge
-------------	----------------	--------------------	-------------	-------------

Vergleichsbeispiel	Petrolatumsalbe	10 µg/g	Keines	-
Test 1	Petrolatumsalbe	10 µg/g	Zitronensäure	0,01 %
Test 2	Petrolatumsalbe	10 µg/g	Zitronensäure	0,10 %

[0069] Stabilitätstest: Nachdem Salben von Test 1, Test 2 und die des Vergleichsbeispiels in aluminisierten Röhren verschlossen wurden, wurden die Salben bei einer Temperatur von 60°C und einer R. F. von 75% für einen halben Monat gelagert. Dann wurden die Reinheiten von Verbindung 1 in den Salben mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) gemessen, so daß die Stabilität der Salben bewertet wurde.

[Tabelle 20]

Beispiel 10	Antioxidans	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Reinheit (%)
Vergleichsbeispiel	Keines	0,00 %	Verschlossen/60 °C/75 % R.F./0,5M	89,4
Test 1	Zitronensäure	0,001 %	Verschlossen/60 °C/75 % R.F./0,5M	98,4
Test 2	Zitronensäure	0,10 %	Verschlossen/60 °C/75 % R.F./0,5M	96,2

[0070] Wie in Tabelle 20 gezeigt wurde, waren die Reinheiten des Medikaments von Test 1 und Test 2 höher als die des Vergleichsbeispiels, zu welchem keine Zitronensäure zugegeben wurde. Mit Bezug auf eine Petrolatumsalbe, zeigte Zitronensäure (ein Synergist) einen signifikant stabilisierenden Effekt auf Verbindung 1.

BEISPIEL 11

[0071] Wie in Anwendungsbeispiel 10 gezeigt wurde, wurden Injektionen durch Zugabe einer vorbestimmten Menge eines isotonisierenden Agens zu Verbindung 2 (50 µg/ml) zubereitet. Tests 1 bis 3 und das Vergleichsbeispiel werden in Tabelle 21 gezeigt.

(Anwendungsbeispiel 10) Injektion:

Verbindung 2	5 mg
Isotonisierendes Agens	0,9 bis 5 g
Wasser für Injektion	Ausgleichsvolumen
Total	100 ml

[Tabelle 21]

Beispiel 11	Dosierungsform	Medikamentengehalt	Isotonisierendes Agens	Zugabemenge
Vergleichsbeispiel	Injektion	50 µg/ml	Natriumchlorid	0,90 %
Test 1	Injektion	50 µg/ml	Glukose	5,00 %
Test 2	Injektion	50 µg/ml	Xylitol	5,00 %
Test 3	Injektion	50 µg/ml	Mannitol	5,00 %

[0072] Stabilitätstest: Die wäßrigen Lösungen von Test 1 bis 3 und des Vergleichsbeispiels wurden in Ampullen verschlossen. Nach der Sterilisation mit Hochdruckdampf bei einer Temperatur von 121°C für 30 Minuten wurde die Restmenge von Verbindung 2 in den Proben mit einem HPLC-Verfahren (einem UV-Verfahren) gemessen. So wurde die pharmazeutische Stabilität nach der Sterilisierung bewertet.

[Tabelle 22]

Beispiel 11	Isotonisierendes Agens	Zugabemenge	Lagerbedingungen	Restmenge (%)
Vergleichsbeispiel	Natriumchlorid	0,90 %	verschlossen/121 °C/30 min	94,7
Test 1	Glukose	5,00 %	verschlossen/121 °C/30 min	100,0
Test 2	Xylitol	5,00 %	verschlossen/121 °C/30 min	98,0
Test 3	Mannitol	5,00 %	verschlossen/121 °C/30 min	100,0

[0073] Wie in Tabelle 22 gezeigt, sind die Restmengen der Tests 1 bis 3 signifikant höher als jene des Vergleichsbeispiels, zu welchem Natriumchlorid als das isotonisierende Agens gegeben wurde. Deshalb zeigten, mit Bezug auf den Hochdruck-Dampfsterilisierungsprozeß, Zucker als isotonisierende Agenzien signifikant stabilisierende Effekte auf Verbindung 2.

[0074] Wie in den Ergebnissen der oben beschriebenen Beispiele gezeigt, ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein 4,5-Epoxymorphinanderivat, in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung, mit einschließt eine stabile pharmazeutische Zubereitung, in welcher die Stabilität des 4,5-Epoxymorphinanderivat verbessert ist. Weiterhin wird die Stabilität davon signifikant durch eine Optimierung der Verhältnissse und ihrer Zutaten gesteigert. Zusätzlich wird nahegelegt, daß ein Stabilisierungseffekt, trotz Unterschieden in der Dosierungsform des Medikaments, gesehen wird, daß die Handhabung während der Herstellung des Medikaments und der Lagerung davon verbessert werden kann, und die Effektivität, Stabilität und Handhabung während der Gabe auch verbessert werden kann. Weiterhin kann eine Vielfalt von Dosierungsformen und Verabreichungswegen ausgewählt werden, und Indikationen für die Behandlung verschiedener Krankheiten können ausgeweitet werden.

Patentansprüche

1. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein 4,5-Epoxymorphinanderivat und mindestens eine Substanz umfaßt, die aus der Gruppe, die aus den folgenden Materialien (1), (2), (3), (4) und (5) besteht, ausgewählt wird:

(1) ein wasserlösliches Antioxidationsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Natriumsulfat, Natriumhydrogensulfid, Natriumpyrosulfat, Rongalit, Natriumnitrit, L-Ascorbinsäure, Erythorbinsäure, Natriumthiosulfat, Natriumthiomalat, Cystein, Thioglycerol, und Hydroxychinolinsulfat besteht;

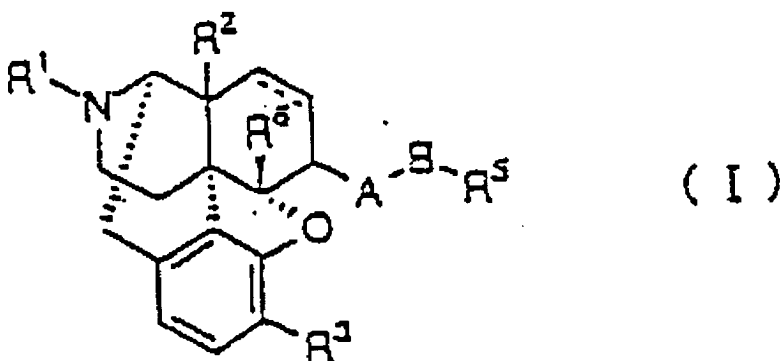
(2) ein fettlösliches Antioxidationsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Propylgallat, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol, Ascorbylpalmitat, Ascorbylstearat, Nordihydroguajarsäure, und Mercaptobenzimidazol besteht;

(3) ein Synergist, ausgewählt aus der Gruppe, die aus EDTA, Salzen davon, Zitronensäure, Salzen davon, und Lecithin besteht;

(4) ein Zucker, ausgewählt aus der Gruppe, die aus D-Mannitol, D-Sorbitol, Xylitol, Glukose und Fruktose besteht; und

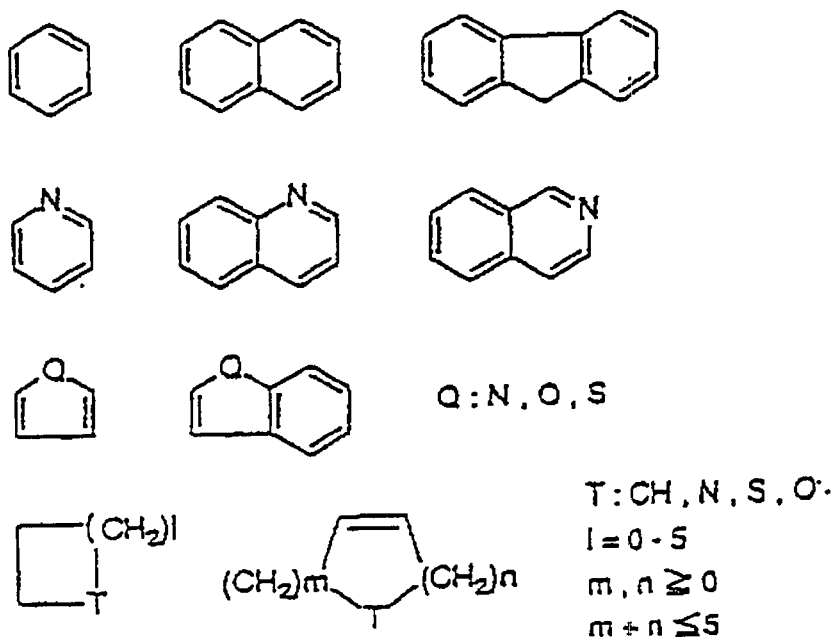
(5) ein Tensid, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Sorbitansesquioleat, Sorbitanlaurat, Sorbitanpalmitat, Glycerylmyristat, Polyoxyethylenononylphenylether und Polyoxyethylenlaurylether besteht.

2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, bei welcher das 4,5-Epoxymorphinanderivat eine Verbindung ist, welche durch die allgemeine Formel (I) oder pharmakologisch akzeptable, durch Säurezugabe erzeugte Salze davon, repräsentiert wird:



wobei "====" eine Doppelbindung oder eine Einfachbindung ist; R¹ ist eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Cycloalkylalkylgruppe, die 4 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Cycloalkenylalkylgruppe, die 5 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Arylgruppe, die 6 bis 12 Kohlenstoffatome hat, eine Aralkylgruppe, die 7 bis 13 Kohlenstoffatome hat, eine Alkenylgruppe, die 4 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Allylgruppe, eine Furan-2-ylalkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder eine Thiophen-2-ylalkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R² ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Nitrogruppe, eine Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder -NR⁷R⁸; R⁷ ist ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R⁸ ist ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder -C(=O)R⁹; R⁹ ist ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe oder eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R³ ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder eine Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; A ist -N(R⁴)C(=X)-, -N(R⁴)C(=X)Y-, -N(R⁴)-, oder -N(R⁴)SO₂- (wobei X und Y, unabhängig voneinander NR⁴, S oder O sind; und R⁴ ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder

verzweigt-kettige Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder eine Arylgruppe die 6 bis 12 Kohlenstoffatome hat, ist; und R^4 in der Formel identisch oder unterschiedlich ist); B ist eine Valenzbindung, eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppe, die 1 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei die Alkylengruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, die aus der Gruppe, die aus einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Trifluaromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Phenoxygruppe besteht, ausgewählt wird, und wobei ein bis drei Methylengruppen der Alkylengruppe optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden), ein geradkettiger oder verzweigt-kettiger, azyklischer, ungesättigter Kohlenwasserstoff, welcher ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthält, und 2 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei der azyklische, ungesättigte Kohlenwasserstoff optional mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, die aus der Gruppe, die aus einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Phenoxygruppe besteht, ausgewählt wird, und wobei ein bis drei Methylengruppen des azyklischen, ungesättigten Kohlenwasserstoffs optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden), oder ein geradkettiger oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoff, welcher ein bis fünf Thioether, Ether und/oder Aminobindungen enthält, und 1 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei keine Heteroatome direkt an A gebunden werden, und ein bis drei Methylengruppen des Kohlenwasserstoffs optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden); und R^5 ist ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe, die ein Grundgerüst hat, das aus der Gruppe die aus folgenden Grundformeln besteht, ausgewählt wird:



Organische Gruppen die durch R^5 repräsentiert werden

wobei die organische Gruppe optional mindestens einen Substituenten hat, der aus der Gruppe, die aus einer Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Isothiocyanatgruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Methylendioxygruppe besteht, ausgewählt wird; R^6 ist ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder eine Alkanoylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat.

3. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, bei der in der allgemeinen Formel (I), R^1 eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe, eine Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine Cyclopropylmethylgruppe, eine Allylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine Phenethylgruppe ist; R^2 und R^3 sind, unabhängig voneinander, ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Acetoxygruppe oder eine Methoxygruppe; A ist $-N(R^4)C(=O)-$, $-N(R^4)C(=O)O-$, $-N(R^4)-$, oder $-N(R^4)SO_2-$ (wobei R^4 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, ist); B ist eine geradkettige Alky-

lengruppe, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome hat, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ oder $-\text{CH}_2\text{S}-$; R^5 ist das selbe wie in Anspruch 2; und R^6 ist ein Wasserstoffatom.

4. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, bei der in der allgemeine Formel (I), R^5 ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe, die ein Grundgerüst hat, das aus der Gruppe die aus folgenden Grundformeln besteht, ausgewählt wird, ist:



$\text{Q} : \text{O}, \text{S}$

Organische Gruppen die durch R^5 repräsentiert werden

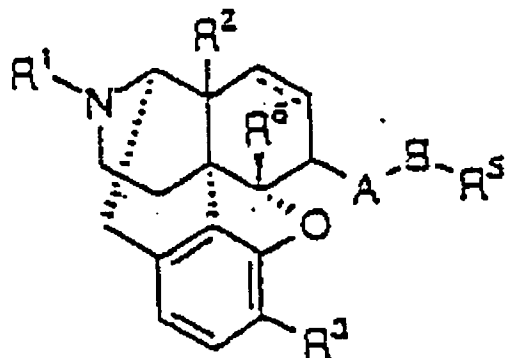
wobei die organische Gruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, der aus der Gruppe, die aus einer Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyano-Gruppe, einer Isothiocyanatgruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Methylendioxygruppe besteht, ausgewählt wird.

5. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, bei der in der allgemeinen Formel (I) R^1 eine Cyclopropylmethylgruppe oder eine Allylgruppe ist; A ist $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})-$ oder $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ (wobei R^4 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, ist); und B ist eine geradkettige Alkylengruppe, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome hat, $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

6. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei jeder Bestandteil des wasserlöslichen Antioxidationsmittels, des fettlöslichen Antioxidationsmittels und des Synergisten von 0,00001 bis 10 Gewichtsprozent der gesamten pharmazeutischen Zusammensetzung reicht.

7. Ein Injektionsmittel, welches umfaßt:

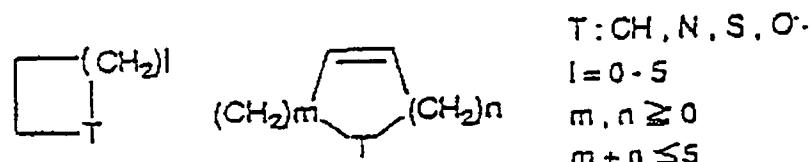
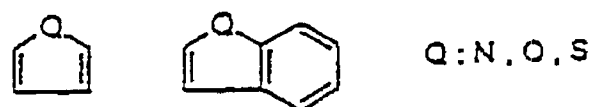
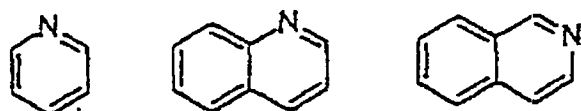
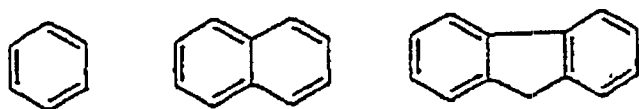
Eine Verbindung, welche durch die allgemeine Formel (I) oder pharmakologisch akzeptable, durch Säurezugabe erzeugte, Salze davon, repräsentiert wird:



(I)

wobei "====" eine Doppelbindung oder eine Einfachbindung ist, R^1 ist eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Cycloalkylalkylgruppe, die 4 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Cycloalkenylalkylgruppe, die 5 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Arylgruppe, die 6 bis 12 Kohlenstoffatome hat, eine Aralkylgruppe, die 7 bis 13 Kohlenstoffatome hat, eine Alkenylgruppe, die 4 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Allylgruppe, eine Furan-2-ylalkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder eine Thiophen-2-ylalkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R^2 ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Nitrogruppe, eine Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder $-\text{NR}^7\text{R}^8$; R^7 ist ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R^8 ist ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$; R^9 ist ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe oder eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R^3 ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder eine Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; A ist $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{X})-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{X})\text{Y}-$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$, oder $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2-$ (wobei X und Y, unabhängig voneinander; NR^4 , S oder O sind; und R^4 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder eine Arylgruppe die 6 bis 12 Kohlenstoff-

atome hat, ist; und R^4 in der Formel identisch oder unterschiedlich ist); B ist eine Valenzbindung, eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppe, die 1 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei die Alkylengruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, die aus der Gruppe, die aus einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Phenoxygruppe besteht, ausgewählt wird, und wobei ein bis drei Methylengruppen der Alkylengruppe optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden), eine geradkettiger oder verzweigt-kettiger, azyklischer, ungesättigter Kohlenwasserstoff, welcher ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthält, und 2 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei der azyklische, ungesättigte Kohlenwasserstoff optional mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, die aus der Gruppe, die aus einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Phenoxygruppe besteht, ausgewählt wird, und wobei ein bis drei Methylengruppen des azyklischen, ungesättigten Kohlenwasserstoffs optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden), oder ein geradkettiger oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoff, welcher ein bis fünf Thioether, Ether und/oder Aminobindungen enthält, und 1 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei keine Heteroatome direkt an A gebunden werden, und ein bis drei Methylengruppen des Kohlenwasserstoffs optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden); und R^5 ist ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe, die ein Grundgerüst hat, das aus der Gruppe die aus folgenden Grundformeln besteht, ausgewählt wird:



Organische Gruppen die durch R^5 repräsentiert werden

wobei die organische Gruppe optional mindestens einen Substituenten hat, der aus der Gruppe, die aus einer Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Isothiocyanatgruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Methylendioxygruppe besteht, ausgewählt wird. R^6 ist ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder eine Alkanoylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; und aus mindestens einem Zucker, ausgewählt aus der Gruppe, die aus D-Mannitol, D-Sorbitol, Xylitol, Glukose und Fruktose, besteht.

8. Ein Injektionsmittel gemäß Anspruch 7, welches zusätzlich mindestens eine Substanz umfaßt, die aus der Gruppe, die aus den folgenden Materialien (1), (2) und (3) besteht, ausgewählt wird:

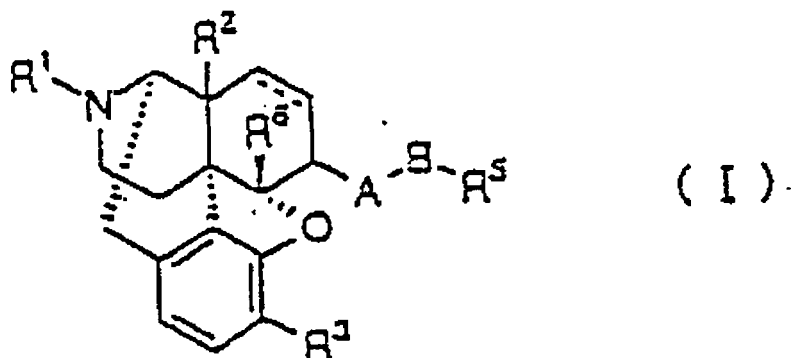
(1) ein wasserlösliches Antioxidationsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Natriumsulfat, Natriumhydrogensulfid, Natriumpyrosulfat, Rongalit, Natriumnitrit, L-Ascorbinsäure, Erythorbinsäure, Natriumthiosulfat, Natriumthiomalat, Cystein, Thioglycerol, und Hydroxychinolinsulfat besteht;

(2) ein fettlösliches Antioxidationsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Propylgallat, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol, Ascorbylpalmitat, Ascorbylstearat, Nordihydroguajaretsäure, und Mercaptobenzimidazol besteht; und

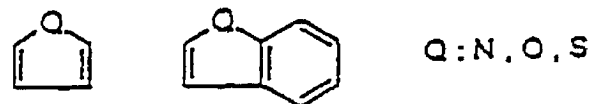
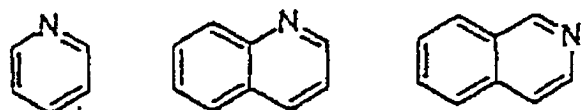
(3) ein Synergist, ausgewählt aus der Gruppe, die aus EDTA, Salzen davon, Zitronensäure, Salzen davon und Lecithin besteht.

9. Ein Präparat zur äußerlichen Anwendung, welches umfaßt:

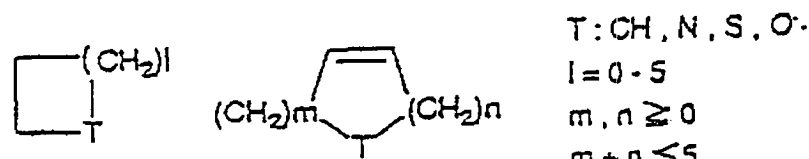
Eine Verbindung, welche durch die allgemeine Formel (I) oder pharmakologisch akzeptable, durch Säurezugabe erzeugte Salze davon, repräsentiert wird:



wobei "====" eine Doppelbindung oder eine Einfachbindung ist, R¹ ist eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Cycloalkylalkylgruppe, die 4 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Cycloalkenylalkylgruppe, die 5 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Arylgruppe, die 6 bis 12 Kohlenstoffatome hat, eine Aralkylgruppe, die 7 bis 13 Kohlenstoffatome hat, eine Alkenylgruppe, die 4 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Allylgruppe, eine Furan-2-ylalkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder eine Thiophen-2-ylalkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R² ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Nitrogruppe, eine Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder -NR⁷R⁸; R⁷ ist ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R⁸ ist ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder -C(=O)R⁹; R⁹ ist ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe oder eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R³ ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder eine Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; A ist -N(R⁴)C(=X)-, -N(R⁴)C(=X)Y-, -N(R⁴)-, oder -N(R⁴)SO₂- (wobei X und Y, unabhängig voneinander NR⁴, S oder O sind; und R⁴ ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder eine Arylgruppe, die 6 bis 12 Kohlenstoffatome hat, ist; und R⁴ in der Formel identisch oder unterschiedlich ist); B ist eine Valenzbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe, die 1 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei die Alkylengruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, die aus der Gruppe, die aus einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Phenoxygruppe besteht, ausgewählt wird, und wobei ein bis drei Methylengruppen der Alkylengruppe optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden), ein geradkettiger oder verzweigt-kettiger, azyklischer, ungesättigter Kohlenwasserstoff, welcher ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthält, und 2 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei der azyklische, ungesättigte Kohlenwasserstoff optional mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, die aus der Gruppe, die aus einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Phenoxygruppe besteht, ausgewählt wird, und wobei ein bis drei Methylengruppen des azyklischen, ungesättigten Kohlenwasserstoffs optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden), oder ein geradkettiger oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoff, welcher ein bis fünf Thioether, Ether und/oder Aminobindungen enthält, und 1 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei keine Heteroatome direkt an A gebunden werden, und ein bis drei Methylengruppen des Kohlenwasserstoffs optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden); und R⁵ ist ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe, die ein Grundgerüst hat, das aus der Gruppe, die aus folgenden Grundformeln besteht, ausgewählt wird:



Q : N , O , S



T : CH , N , S , O -

I = 0 - 5

m , n ≥ 0

m + n ≤ 5

Organische Gruppen die durch R⁵ repräsentiert werden

wobei die organische Gruppe optional mindestens einen Substituenten hat, der aus der Gruppe, die aus einer Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Floratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, eine Isothiocyanatgruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Methylendioxygruppe besteht, ausgewählt wird. R⁶ ist ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder eine Alkanoylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; und aus mindestens einem Tensid, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Sorbitansesquioleat, Sorbitanlaurat, Sorbitanpalmitat, Glycerylmyristat, Polyoxyethylen-nonylphenylether und Polyoxyethylenlaurylether, besteht.

10. Ein Präparat zur äußerlichen Anwendung, gemäß Anspruch 9, welches zusätzlich mindestens eine Substanz umfaßt, die aus der Gruppe, die aus den folgenden Materialien (1), (2) und (3) besteht, ausgewählt wird:

(1) ein wasserlösliches Antioxidationsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Natriumsulfat, Natriumhydrogensulfid, Natriumpyrosulfid, Rongalit, Natriumnitrit, L-Ascorbinsäure, Erythrosäure, Natriumthiosulfat, Natriumthiomalat, Cystein, Thioglycerol, und Hydroxychinolinsulfat besteht;

(2) ein fettlösliches Antioxidationsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Propylgallat, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol, Ascorbylpalmitat, Ascorbylstearat, Nordihydroguajaretsäure, und Mercaptobenzimidazol besteht; und

(3) ein Synergist, ausgewählt aus der Gruppe, die aus EDTA, Salzen davon, Zitronensäure, Salzen davon und Lecithin besteht.

11. Eine Methode zur Stabilisierung eines 4,5-Epoxymorphinanderivats, wobei mindestens eine Substanz, die aus der Gruppe, die aus den folgenden Materialien (1), (2), (3), (4) und (5) besteht, ausgewählt wurde, benutzt wird;

(1) ein wasserlösliches Antioxidationsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Natriumsulfat, Natriumhydrogensulfid, Natriumpyrosulfid, Rongalit, Natriumnitrit, L-Ascorbinsäure, Erythrosäure, Natriumthiosulfat, Natriumthiomalat, Cystein, Thioglycerol, und Hydroxychinolinsulfat besteht;

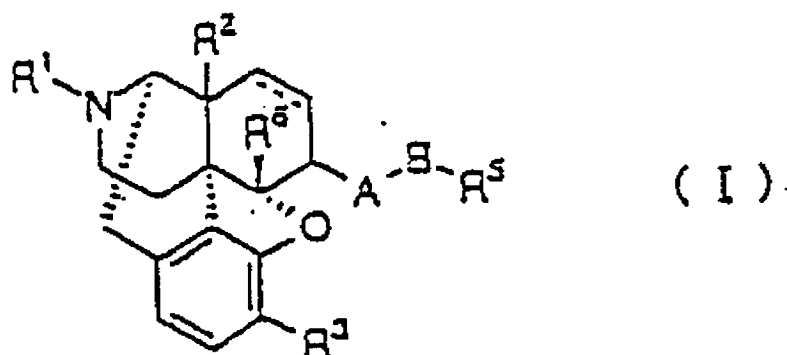
(2) ein fettlösliches Antioxidationsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Propylgallat, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol, Ascorbylpalmitat, Ascorbylstearat, Nordihydroguajaretsäure, und Mercaptobenzimidazol besteht;

(3) ein Synergist, ausgewählt aus der Gruppe, die aus EDTA, Salzen davon, Zitronensäure, Salzen davon, und Lecithin besteht;

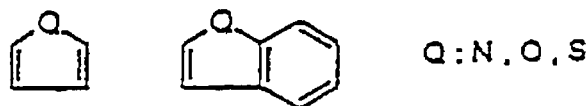
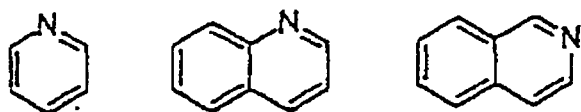
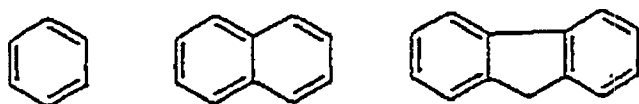
(4) ein Zucker, ausgewählt aus der Gruppe, die aus D-Mannitol, D-Sorbitol, Xylitol, Glukose und Fruktose besteht; und

(5) ein Tensid ausgewählt aus der Gruppe, die aus Sorbitansesquioleat, Sorbitanlaurat, Sorbitanpalmitat, Glycerylmyristat, Polyoxyethylen-nonylphenylether und Polyoxyethylenlaurylether besteht.

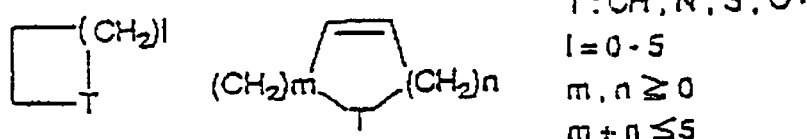
12. Eine Methode zur Stabilisierung eines 4,5-Epoxymorphinanderivats gemäß Anspruch 11, bei welcher das 4,5-Epoxymorphinanderivat eine Verbindung ist, welche durch die allgemeine Formel (I) oder pharmakologisch akzeptable, durch Säurezugabe erzeugte, Salze davon, repräsentiert wird:



wobei "====" eine Doppelbindung oder eine Einfachbindung ist, R¹ ist eine Alkyl-gruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Cycloalkylalkylgruppe, die 4 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Cycloalkenylalkylgruppe, die 5 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Arylgruppe, die 6 bis 12 Kohlenstoffatome hat, eine Aralkylgruppe, die 7 bis 13 Kohlenstoffatome hat, eine Alkenylgruppe, die 4 bis 7 Kohlenstoffatome hat, eine Allylgruppe, eine Furan-2-ylalkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder eine Thiophen-2-ylalkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R² ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Nitrogruppe, eine Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder -NR⁷R⁸; R³ ist ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R⁴ ist ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder -C(=O)R⁹; R⁵ ist ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe oder eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; R⁶ ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, oder eine Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat; A ist -N(R⁴)C(=X)-, -N(R⁴)C(=X)Y-, -N(R⁴)-, oder -N(R⁴)SO₂- (wobei X und Y, unabhängig voneinander NR⁴, S oder O sind; und R⁴ ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder eine Arylgruppe, die 6 bis 12 Kohlenstoffatome hat, ist; und R⁴ in der Formel identisch oder unterschiedlich ist); B ist eine Valenzbindung, eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppe, die 1 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei die Alkylengruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, die aus der Gruppe, die aus einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Phenoxygruppe besteht, ausgewählt wird, und wobei ein bis drei Methylengruppen der Alkylengruppe optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden), eine geradkettiger oder verzweigt-kettiger, azyklischer, ungesättigter Kohlenwasserstoff welcher ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthält, und 2 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei der azyklische, ungesättigte Kohlenwasserstoff optional mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, die aus der Gruppe, die aus einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Phenoxygruppe besteht, ausgewählt wird, und wobei ein bis drei Methylengruppen des azyklischen, ungesättigten Kohlenwasserstoffs optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden), oder ein geradkettiger oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoff, welcher ein bis fünf Thioether, Ether und/oder Aminobindungen enthält, und 1 bis 14 Kohlenstoffatome hat (wobei keine Heteroatome direkt an A gebunden werden, und ein bis drei Methylengruppen des Kohlenwasserstoffs optional durch Carbonylgruppen ausgetauscht werden); und R⁵ ist ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe, die ein Grundgerüst hat, das aus der Gruppe die aus folgenden Grundformeln besteht, ausgewählt wird:



Q : N, O, S



T : CH, N, S, O

l = 0 - 5

m, n ≥ 0

m + n ≤ 5

Organische Gruppen die durch R⁵ repräsentiert werden

wobei die organische Gruppe optional mindestens einen Substituenten hat, der aus der Gruppe, die aus einer Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Floratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Isothiocyanatgruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Methylendioxygruppe besteht, ausgewählt wird; R⁶ ist ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat oder eine Alkanoylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat.

13. Eine Methode zur Stabilisierung eines 4,5-Epoxymorphinanderivats gemäß Anspruch 12, bei der in der allgemeine Formel (I), R¹ eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe, eine Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine Cyclopropylmethylgruppe, eine Allylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine Phenethylgruppe ist; R² und R³ sind, unabhängig voneinander, ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Acetoxygruppe oder eine Methoxygruppe; A ist -N(R⁴)C(=O)-, -N(R⁴)C(=O)O-, -N(R⁴)-, oder -N(R⁴)SO₂- (wobei R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, ist); B ist eine geradkettige Alkylengruppe, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome hat, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂O- oder -CH₂S-; R⁵ ist das selbe wie in Anspruch 2; und R⁶ ist ein Wasserstoffatom.

14. Eine Methode zur Stabilisierung eines 4,5-Epoxymorphinanderivats gemäß Anspruch 13, bei der in der allgemeine Formel (I), R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine organische Gruppe, die ein Grundgerüst hat, das aus der Gruppe die aus folgenden Grundformeln besteht, ausgewählt wird, ist:



Q : O, S

Organische Gruppen die durch R⁵ repräsentiert werden

wobei die organische Gruppe optional mit einem oder mehreren Substituenten substituiert wird, der aus der Gruppe, die aus einer Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkoxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Alkanoyloxygruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, einer Hydroxygruppe, einem Floratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einem Jodatom, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer Cyanogruppe, einer Isothiocyanatgruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer Trifluoromethoxygruppe und einer Methylendioxygruppe besteht, ausgewählt wird.

15. Eine Methode zur Stabilisierung eines 4,5-Epoxymorphinanderivats gemäß Anspruch 14, bei der in der allgemeinen Formel (I), R¹ eine Cyclopropylmethylgruppe oder eine Allylgruppe ist; A ist -N(R⁴)C(=O)- oder -

$N(R^4)C(=O)O^-$ (wobei R^4 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome hat, ist); und B ist eine geradkettige Alkylengruppe, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome hat, $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen