



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 008 840 A1** 2008.08.28

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 008 840.1**

(22) Anmeldetag: **23.02.2007**

(43) Offenlegungstag: **28.08.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 237/16** (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen, DE

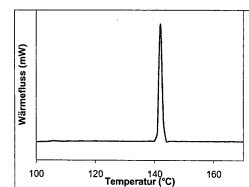
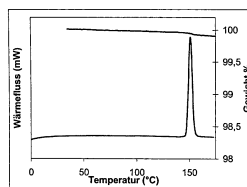
(72) Erfinder:

**Grunenberg, Alfons, Dr., 41539 Dormagen, DE;
Mais, Franz-Josef, Dr., 40591 Düsseldorf, DE;
Müller, Hartwig, Dr., 42553 Velbert, DE; Keil, Birgit,
40231 Düsseldorf, DE**

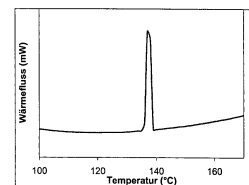
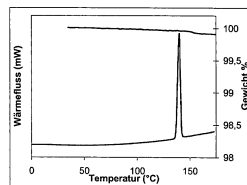
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Neue polymorphe Form von 2-(4-Fluorophenyl)-4-3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-methylsulfonyl]phenyl]-3(2H)-pyridazinon (FHMP)**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form von FHMP, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.



Modifikation I

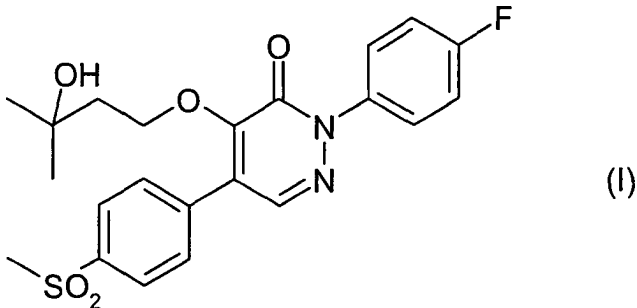


Modifikation II

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form von FHMP, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

[0002] FHMP wird in WO 99/10331 und auch in WO 00/24719 beschrieben und entspricht der Verbindung der Formel (I):



[0003] Gemäß WO 99/10331 und WO 00/24719 handelt es sich bei der Verbindung um einen COX-2-Inhibitor, der sich insbesondere zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen (inflammatory diseases), Schmerzen bzw. Schmerzzuständen und Fieber eignet. Als weitere Indikationen sind dort beispielsweise genannt: Entzündliche Gelenkerkrankungen, Gelenkrheumatismus, Osteoarthritis, Bechterew-Krankheit, Osteoporose, Dysmenorrhoe, Asthma, vorzeitige Wehen, Verwachsungen, insbesondere des Beckens sowie Krebserkrankungen (z. B. Darmkrebs).

[0004] Die Verbindung der Formel (I) kann auf die in WO 99/10331 und WO 00/24719 beschriebene Weise hergestellt werden. Dabei wird die Verbindung der Formel (I) in einer Kristallmodifikation erhalten, die im Folgenden als Modifikation II bezeichnet wird. Modifikation II hat einen mittels Differential Scanning Calorimetry bestimmten Schmelzpunkt von 136°C (Beispiel 451 in WO 99/10331 bzw. WO00/24719: 133–134°C) und ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, Raman-Spektrum, FIR-Spektrum und NIR-Spektrum (Tab. 1–6, [Fig. 1–Fig. 6](#)). Es wurde mm gefunden, dass Modifikation II metastabil und deshalb nicht für die Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen geeignet ist, welche die Verbindung als Feststoff enthalten.

[0005] Überraschenderweise wurde eine weitere Modifikationen gefunden, die bei 141°C schmilzt und im Folgenden als Modifikation I bezeichnet wird.

[0006] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I.

[0007] Die Modifikation I ist thermodynamisch stabil und auch nach Verarbeitung über Suspensionen lagerstabil, sie eignet sich deshalb besonders für den Einsatz in pharmazeutischen Formulierungen, wie z. B. Suspensionen oder Cremes, aber auch in anderen Zubereitungen, die über suspendierten Wirkstoff hergestellt werden, wie z. B. bei der wässrigen Granulation oder Nassmahlung.

[0008] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin pharmazeutische Formulierungen, die FHMP der Formel (I) in der Modifikation I als aktive Substanz enthalten. Die Formulierung kann eine oder mehrere pharmazeutisch akzeptierte Hilfsstoffe, wie z. B. Bindemittel, Lösungsmittel, Füllstoffe etc. enthalten.

[0009] Modifikation I der Verbindung der Formel (I) hat im Vergleich zu der bisher bekannten Modifikation ein klar unterscheidbares Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum ([Fig. 2–Fig. 6](#)). Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I schmilzt bei 141°C und ist damit klar unterscheidbar von Modifikation II (Schmelzpunkt 136°C).

[0010] Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I wird in pharmazeutischen Formulierungen in hoher Reinheit eingesetzt. Aus Stabilitätsgründen enthält eine pharmazeutische Formulierung hauptsächlich die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I und keine größeren Anteile einer anderen Form wie beispielsweise einer anderen Modifikation der Verbindung der Formel (I). Bevorzugt enthält das Arzneimittel mehr als 90 Gewichtsprozent, besonders bevorzugt mehr als 95 Gewichtsprozent der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I bezogen auf die Gesamtmenge der enthaltenen Verbindung der Formel (I).

[0011] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I) in

der Modifikation I zur Behandlung von Krankheiten. Bevorzugt ist eine Verwendung zur Behandlung und Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen (inflammatory diseases), Schmerzen bzw. Schmerzzuständen, Fieber, entzündlichen Gelenkerkrankungen, Gelenkrheumatismus, Osteoarthritis, Bechterew-Krankheit, Osteoporose, Dysmenorrhoe, Asthma, vorzeitigen Wehen, Verwachsungen (insbesondere des Beckens) sowie Krebserkrankungen (z. B. Darmkrebs). Besonders bevorzugt ist die Behandlung von Schmerzen bzw. Schmerzzuständen sowie von entzündlichen Erkrankungen.

[0012] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten insbesondere der oben genannten Krankheiten, besonders bevorzugt von Schmerzen bzw. Schmerzzuständen sowie von entzündlichen Erkrankungen.

[0013] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I.

[0014] Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I kann auf geeignete Weise appliziert werden; es kommen grundsätzlich alle möglichen Applikationsarten in Frage, wie z. B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, vaginal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent. Besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

[0015] Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

[0016] Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I abgebende Applikationsformen, wie z. B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Suspensionen oder Aerosole.

[0017] Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z. B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z. B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u. a. Injektion- und Infusionszubereitungen in Form von Suspensionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

[0018] Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z. B. Inhalationsarzneiformen (u. a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Pasten, Streupuder, Implantate oder Stents.

[0019] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u. a. Trägerstoffe, Lösungsmittel, Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel, Bindemittel, Stabilisatoren (z. B. Antioxidantien), Konservierungsstoffe, Farbstoffe, Aromen, Geschmacksstoffe und/oder Geruchsstoffe.

[0020] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen wie beispielsweise Bindemittel, Füllstoffe, etc. enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

[0021] Neben der Anwendung beim Menschen kann die Verbindung der Formel (I) auch bei Tieren eingesetzt werden. Genannt seien Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytiere. Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z. B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z. B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z. B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, Vogelarten für Heim- und Zoonhaltung. Ferner gehören dazu Nutz- und Zierfische.

[0022] Zu Labor- und Versuchstieren gehören z. B. Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

[0023] Zu den Hobbytieren gehören z. B. Hunde und Katzen.

[0024] Besonders bevorzugt ist die Anwendung bei Hobbytieren, insbesondere beim Hund.

[0025] Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen pro Tag Mengen von etwa 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,2 bis 50 mg/kg, besonders bevorzugt 1 bis 40 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

[0026] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

[0027] Grundsätzlich kann die neue Modifikation I des FHMP in gleicher Weise eingesetzt und verwendet werden, wie dies im Stand der Technik bereits für FHMP beschrieben ist.

[0028] Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation 11 in einem inerten Lösungsmittel suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten Umwandlungsgrads in die Modifikation I gerührt oder geschüttelt wird. Das erhaltende Kristallisat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I. Es wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 15 bis 35°C, besonders bevorzugt bei 20 bis 30°C durchgeführt.

[0029] Als inerte Lösungsmittel für das vorstehend beschriebene Verfahren eignen sich insbesondere: niedere Alkohole, insbesondere C₁-C₆-Alkanole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, sec-Butanol, iso-Butanol, 1-Pentanol; Ketone, insbesondere Di-C₁-C₄-Alkylketone wie Aceton, geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkane, vorzugsweise mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie n-Pentan, n-Hexan, Cyclopentan, Cyclohexan, cyclische fünf- oder sechsgliedrige Ether, wie Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, aromatische Lösungsmittel, wie Toluol, oder Ethylacetat, oder Gemische der genannten Lösungsmittel, wobei die Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische zusätzlich Wasser enthalten können.

[0030] Von diesen Lösungsmitteln bevorzugt sind Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Ethanol oder deren Gemische.

[0031] Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Beispiele

[0032] Die Thermogramme wurden unter Verwendung eines Differential Scanning Calorimeters DSC 7 bzw. Pyris-1 und Thermogravimetric Analyser TGA 7 der Fa. Perkin-Elmer erhalten. Die Röntgendiffraktogramme wurden in einem Stoe-Transmissionsdiffraktometer registriert. Die IR-, FIR-, NIR- und Raman-Spektren wurden mit Fourier-IR-Spektrometern IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) und RFS 100 (Raman) der Fa. Bruker aufgenommen.

[0033] Die Herstellung der Mod. II von FHMP ist in WO 99/10331 beschrieben.

Herstellung von FHMP in der Modifikation I

Beispiel 1

[0034] Ca. 70 mg FHMP in der Mod. II werden in 0,5 ml Ethanol suspendiert und bei 25°C geschüttelt. Nach einer Woche wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird thermoanalytisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Mod. I.

Beispiel 2

[0035] Ca. 120 mg FHMP in der Mod. II werden in 0,5 ml Tetrahydrofuran gelöst und die klare Lösung bei 25°C geschüttelt. Der nach ca. 1 Tag ausgefallene Wirkstoff wird noch 5 Tage bei 25°C geschüttelt, dann abfiltriert und bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Mod. I.

Beispiel 3

[0036] Ca. 150 mg FHMP in der Mod. II werden in 5 ml Toluol:n-Heptan (1:4) suspendiert und bei 70°C am Rückfluss gerührt. Nach einer Woche wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Mod. I.

Beispiel 4

[0037] Ca. 150 mg FHMP in der Mod. II werden in 5 ml Ethanol:Wasser (1:4) suspendiert und bei 50°C am Rückfluss gerührt. Nach einer Woche wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird röntgendiffraktometrisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Mod. I.

Beispiel 5

[0038] Ca. 0,1 g FHMP in der Mod. II werden in 1 ml Ethanol:Wasser (1:1) suspendiert und bei 25°C geschüttelt. Am nächsten Tag wird die Suspension mit einer Spatelspitze FHMP in der Mod. I angeimpft und weiter gerührt. Nach einer Woche wird die Suspension filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bei Umgebungsfeuchte getrocknet. Er wird thermoanalytisch untersucht und entspricht der Titelverbindung in der Mod. I.

Tab. 1: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie

	Modifikation I	Modifikation II
Schmelzpunkt [°C]	141	136
Masseverlust [%]	≤ 0,2	≤ 0,2

Tab. 2: Röntgendiffraktometrie

Modifikation I [2 Theta]	Modifikation II [2 Theta]
8,1	7,8
9,9	13,8
13,6	15,6
15,0	18,1
16,3	18,4
17,8	21,7
18,7	23,4
19,8	23,7
21,4	24,7
21,8	24,9
24,2	25,7
26,3	26,1
27,9	26,8
28,8	26,9
29,0	27,2
29,8	27,8
31,7	28,2
35,9	28,9
	29,7

Tab. 3: IR-Spektroskopie

Peakmaxima	
Modifikation I [cm^{-1}]	Modifikation II [cm^{-1}]
521	520
534	538
544	548
651	648
682	687
719	725
735	735
769	776
776	828
842	840
848	908
908	926
931	938
954	964
969	990
993	1017
1094	1096
1148	1102
1156	1145
1173	1179
1182	1231
1210	1258
1222	1291
1262	1301
1290	1313
1322	1342
1346	1376
1378	1507
1406	1604
1472	1615
1505	1649
1528	2926
1594	2979
1612	3521
1659	
2925	
2962	
2976	
3470	
3604	

Tab. 4: Raman-Spektroskopie

Peakmaxima	
Modifikation I [cm^{-1}]	Modifikation II [cm^{-1}]
96	85
122	113
167	178
211	213
403	247
422	320
547	394
584	407
630	417
684	627
721	633
737	688
770	726
814	737
886	771
1091	817
1151	1144
1262	1260
1291	1282
1314	1292
1347	1318
1389	1342
1406	1385
1474	1404
1503	1507
1528	1529
1596	1596
1612	1604
1649	1616
2914	1652
2929	2926
2984	2979
2993	3009
3010	3063
3067	3070
3088	3094

Tab. 5: FIR-Spektroskopie

Peakmaxima	
Modifikation I [cm^{-1}]	Modifikation II [cm^{-1}]
103	114
134	142
157	187
189	216
210	248
233	321
247	362
255	376
273	393
307	417
325	429
351	444
372	474
413	481
420	
436	
448	
486	
495	

Tab. 6: NIR-Spektroskopie

Peakmaxima	
Modifikation I [cm^{-1}]	Modifikation II [cm^{-1}]
4075	4048
4164	4079
4203	4160
4264	4326
4319	4408
4408	4482
4488	4579
4586	4671
4667	4695
4703	4874
4876	5164
4943	5795
5536	5848
5707	5961
5802	6020
5842	6878
5964	
6015	
6076	
6739	
7037	
7246	
8819	

Figuren:

- [0039] [Fig. 1](#): DSC- und TGA-Thermogramme von FHMP
- [0040] [Fig. 2](#): Röntgendiffraktogramme von FHMP (Mod. I oben, Mod. II unten)
- [0041] [Fig. 3](#): IR-Spektren von FHMP (Mod. I oben, Mod. II unten)
- [0042] [Fig. 4](#): Raman-Spektren von FHMP (Mod. I oben, Mod. II unten)
- [0043] [Fig. 5](#): FIR-Spektren von FHMP (Mod. I oben, Mod. II unten)
- [0044] [Fig. 6](#): NIR-Spektren von FHMP (Mod. I oben, Mod. II unten)

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

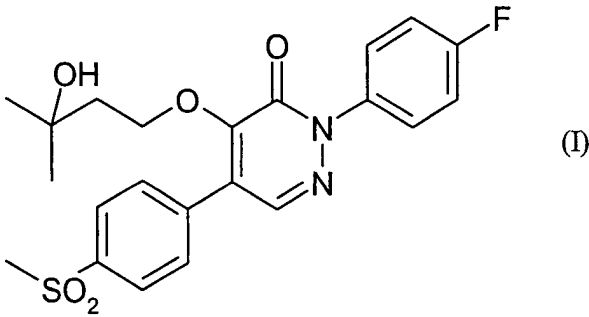
Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 99/10331 [[0002](#), [0003](#), [0004](#), [0004](#), [0033](#)]
- WO 00/24719 [[0002](#), [0004](#)]
- WO 00/24719 [[0003](#), [0004](#)]

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in der Modifikation I.

2. Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I, die im Röntgendiffraktogramm einen Reflex bei einem 2-Theta-Winkel von 19,8 aufweist.

3. Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I, die im NIR-Spektrum eine Bande bei 7037 cm⁻¹ aufweist.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I, bei dem man die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II in einem inerten Lösungsmittel suspendiert und die Suspension bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation I rührt oder schüttelt.

5. Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I, zur Behandlung von Krankheiten,

6. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten.

7. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6 zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen (inflammatory diseases), Schmerzen bzw. Schmerzzuständen, Fieber, entzündlichen Gelenkerkrankungen, Gelenkrheumatismus, Osteoarthritis, Bechterew-Krankheit, Osteoporose, Dysmenorrhoe, Asthma, vorzeitige Wehen, Verwachsungen (insbesondere des Beckens) sowie Krebserkrankungen (z. B. Darmkrebs).

8. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I.

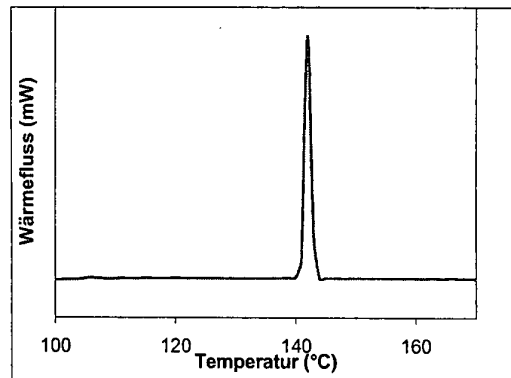
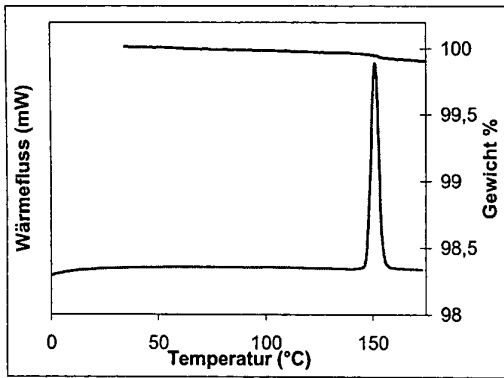
9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, enthaltend einen oder mehrere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe.

10. Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, bei dem man dem Patienten eine wirksame Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I verabreicht.

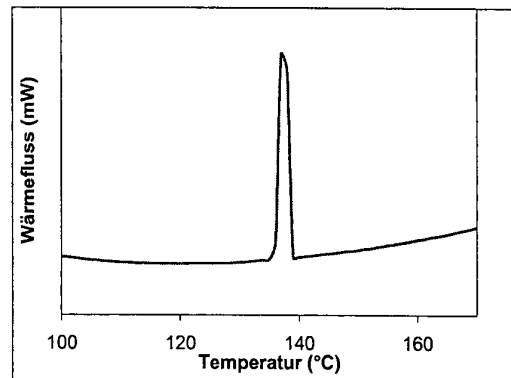
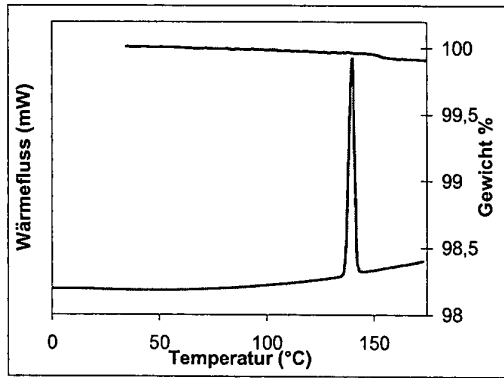
11. Verfahren gemäß Anspruch 10 zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen (inflammatory diseases), Schmerzen bzw. Schmerzzuständen, Fieber, entzündlichen Gelenkerkrankungen, Gelenkrheumatismus, Osteoarthritis, Bechterew-Krankheit, Osteoporose, Dysmenorrhoe, Asthma, vorzeitigen Wehen, Verwachsungen (insbesondere des Beckens) sowie Krebserkrankungen (z. B. Darmkrebs).

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Modifikation I



Modifikation II

Fig. 1:

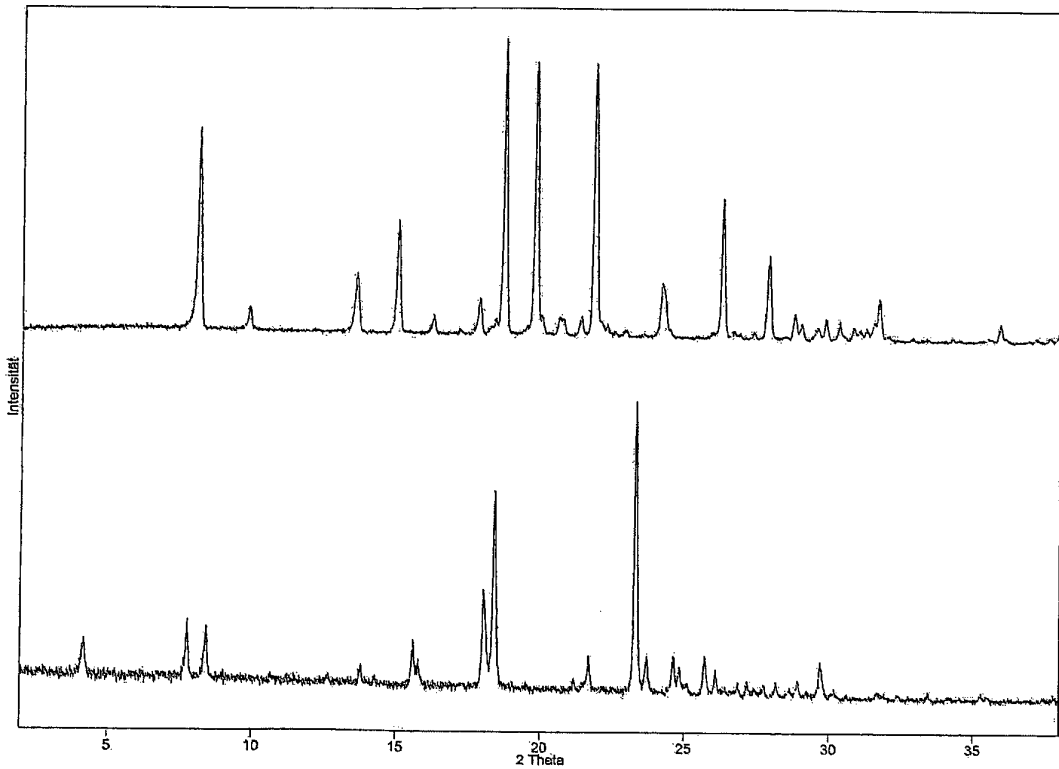


Fig. 2

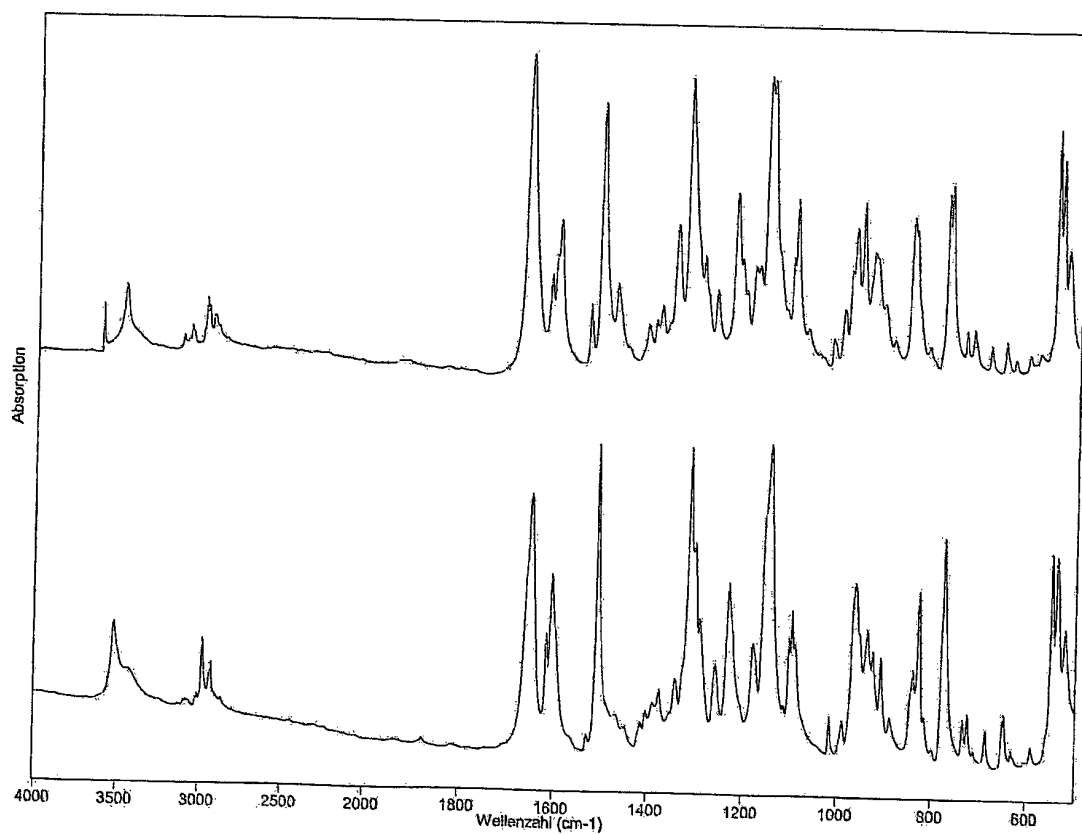


Fig. 3

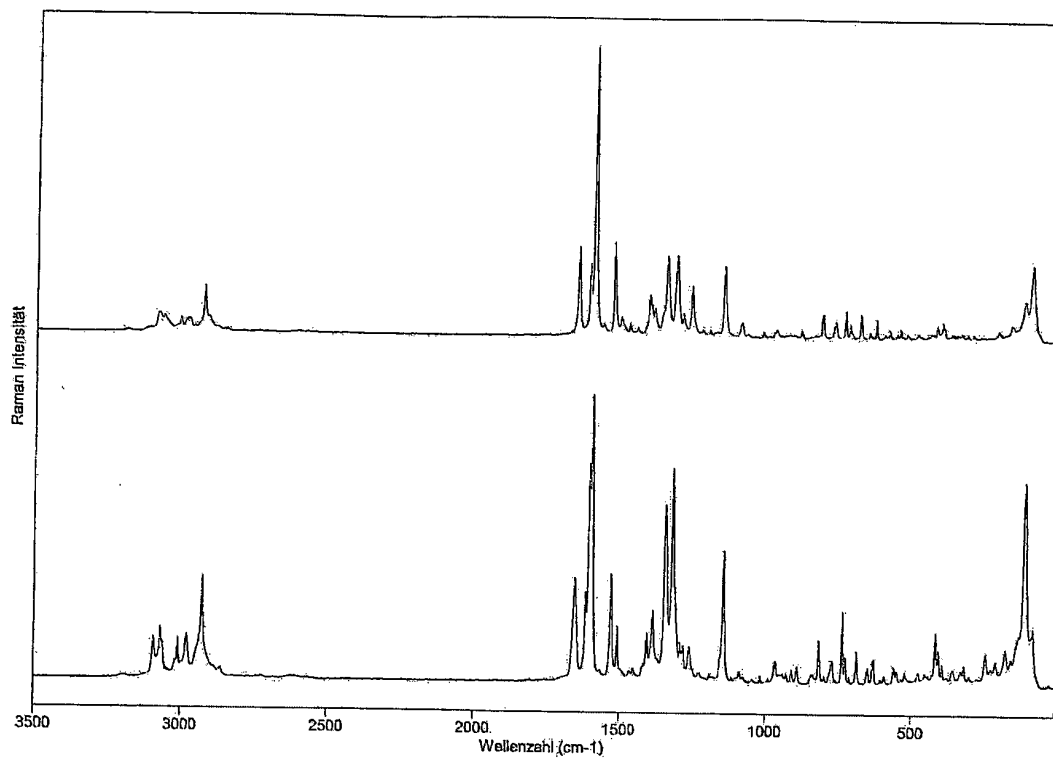


Fig. 4

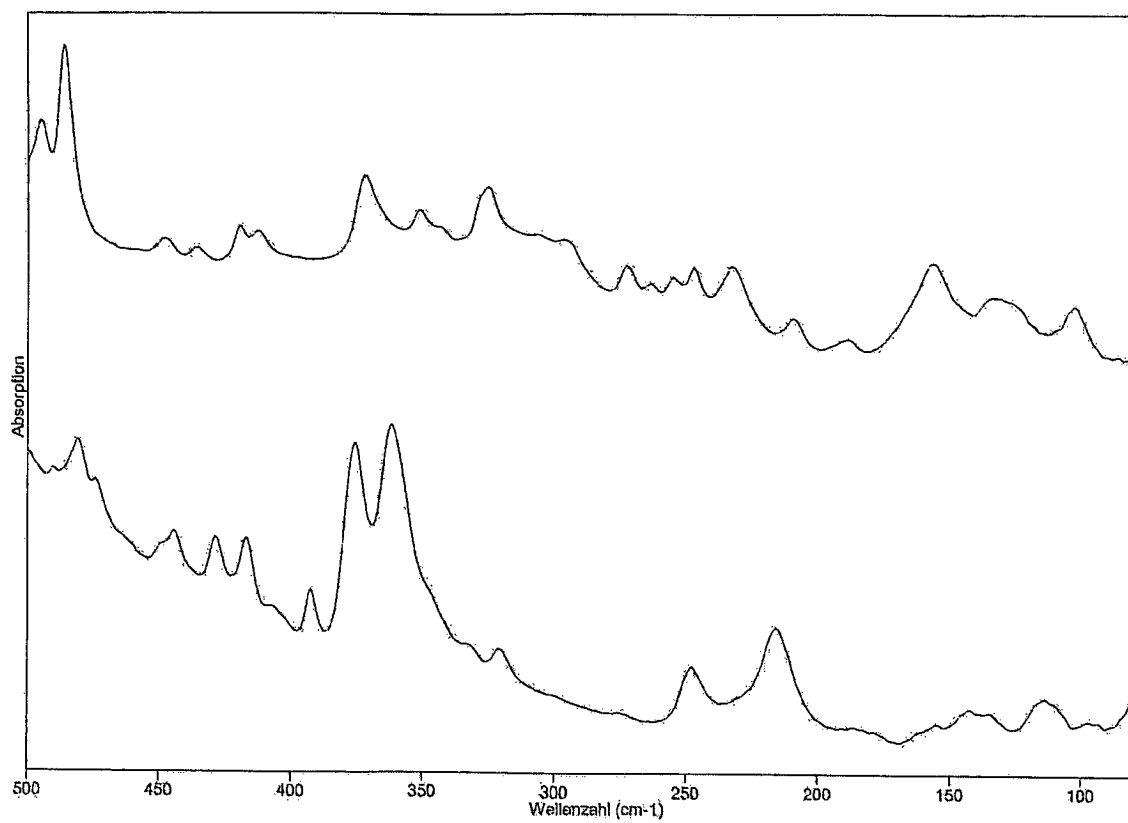


Fig. 5

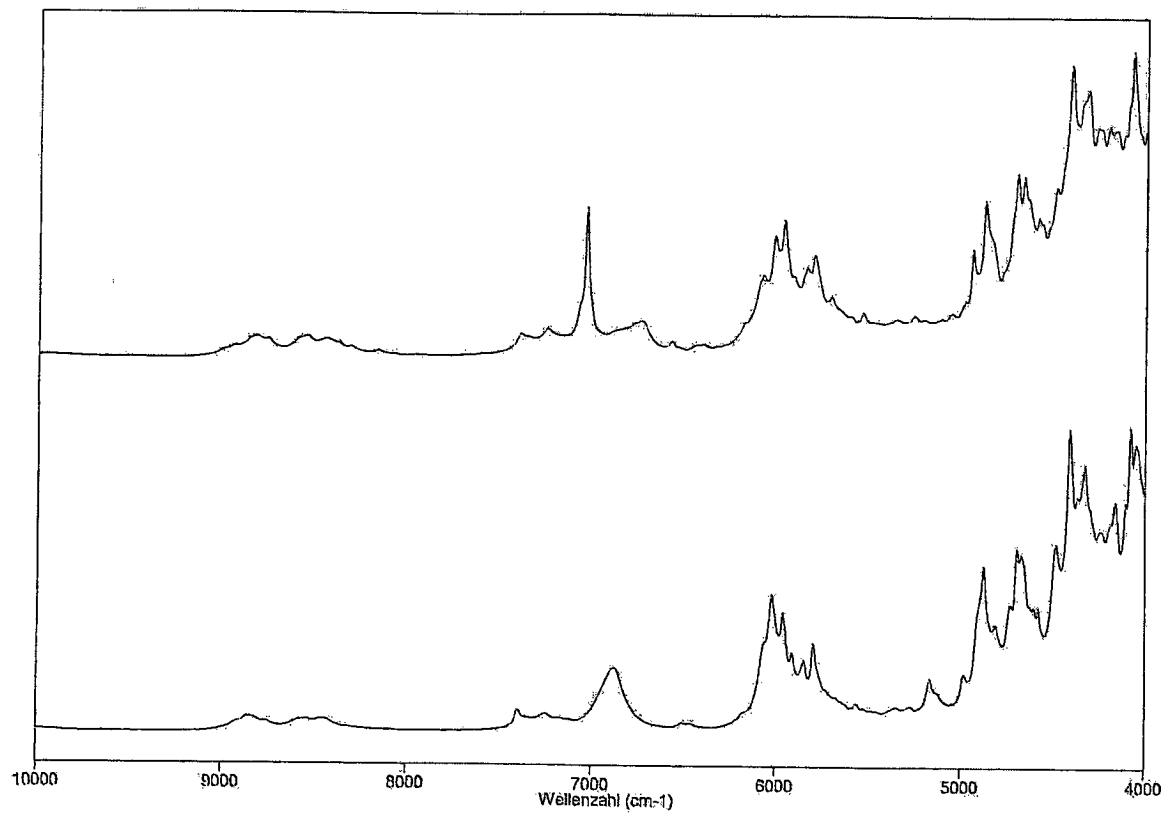


Fig. 6