



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 32 939 T2** 2006.12.07

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 126 837 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 32 939.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB99/01649**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 970 022.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/019999**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.10.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **13.04.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.12.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/353** (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9809190 **08.10.1998** **ZA**

9902848 **21.04.1999** **ZA**

(73) Patentinhaber:

Pfeinsmith Ltd., Vaduz, LI

(74) Vertreter:

**Rechts- und Patentanwälte Reble & Klose, 68165
Mannheim**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DEKKER, Johannes, 0043 Faerie Glen, ZA;
MEDLEN, Elizabeth, Constance, 0084 Rietondale,
ZA**

(54) Bezeichnung: **FULVINSÄURE UND DESSEN VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON DIVERSEN KRANK-
HEITZUSTÄNDEN**

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**ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK**

[0001] Diese Erfindung betrifft Fulvinsäure und dessen Verwendung bei der Behandlung verschiedener Krankheitszustände.

[0002] Huminstoffe sind in der Natur allgegenwärtig und entstehen aus dem Zerfall von Pflanzen- und Tierrückständen in der Umwelt (MacCarthe et al., 1990). Diese Stoffe können basierend auf der Löslichkeit in Wasser als eine Funktion von pH in Huminsäure, Fulvinsäure und Humin aufgeteilt werden. Fulvinsäure ist die Fraktion, die in Wasser unter allen pH-Bedingungen löslich ist und weist im Allgemeinen eine geringere Molekülgröße und -gewicht und eine geringere Farbintensität als Huminsäuren auf.

[0003] Huminstoffe machen etwa 50 % der aufgelösten organischen Kohlenstoffkonzentrationen in Strömungswasser aus, von denen 90 bis 95 % Fulvinsäuren sind. Huminsäuren kommen in Erdböden 3 bis 5mal häufiger vor als Fulvinsäuren (Stevenson, 1982), wohingegen Fulvinsäuren in Wasser 9 bis 10mal häufiger vorkommen als Huminsäuren (Malcom, 1985).

[0004] Huminsäuren sind bei der Behandlung der folgenden Krankheitszustände erfolgreich angewendet worden:

- (i) Übersäuerung oder andere Magenstörungen beim Menschen (Reichert, 1966, Gramsch, 1961)
- (ii) Entzündung (Salz, 1974, Motohisa et al., 1974)
- (iii) Anämie und Hypercholesterinämie (Soloveyva und Lotosh, 1984)
- (iv) Von-Willebrand-Krankheit (Lopez-Fernandez et al., 1992)

[0005] Die mögliche Anwendung von Fulvinsäure bei der Behandlung von Krankheiten bei Menschen und Tieren ist bis jetzt noch nicht untersucht worden.

[0006] Wang et al. (1996) untersuchten die Wechselwirkung zwischen Fulvinsäuren und aktiven sauerstofffreien Radikalen und fanden heraus, dass Fulvinsäuren aus Torf dazu fähig sind, sowohl ein Superoxid- als auch Hydroxylradikal zu entfernen. Es ist ebenfalls gezeigt worden, dass Fulvinsäuren die Absorption von Mutagenen durch den Rattendünndarm mit Hilfe eines stark mutagenen Furanons, das in chloriertem Wasser zu finden ist, und mit Hilfe eines In-vitro-Systems des nach außen gestülpten Rattendarms (Clark und Chipman, 1995) verhindern.

[0007] Obwohl das Vorhandensein von Fulvinsäuren im Trinkwasser bestimmter Teile Chinas mit dem Auftreten der Kashin-Beck-Krankheit in Verbindung gebracht worden ist, trat diese nur in Verbindung mit einer mangelnden Selenernährung auf (Peng und Xu, 1987).

[0008] Die US-Patentschriften Nr. 4,999,202 und 5,204,368 offenbaren Zusammensetzungen, die bakterielle und bakteriostatische Eigenschaften aufweisen und als Wirkstoff eine Fulvinsäure, -salz oder Derivat davon enthalten. Diese Zusammensetzungen sollen als Desinfektionsmittel nützlich sein.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die Erfindung stellt die Verwendung von Fulvinsäure, -salz, -ester oder einem Derivat davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Menschen und Tieren bereit.

[0010] Die Arzneimittelszusammensetzung kann für ein Subjekt zur oralen oder topischen Anwendung bereitgestellt werden.

[0011] Bei der topischen Anwendung kann die Zusammensetzung in Form einer Lösung, Paste, Salbe, eines Pulvers oder jeder beliebigen anderen Form bereitgestellt werden, die zur topischen Anwendung geeignet ist.

[0012] Das Subjekt kann ein Mensch oder ein Tier sein.

[0013] Die Fulvinsäure ist vorzugsweise eine Fulvinsäure, die aus einem Kohleoxinationsnassverfahren abgeleitet wird, das in US-Patentschrift 4,912,256 beschrieben ist. Solch eine Fulvinsäure wird nachstehend als „Oxifulvinsäure“ oder „OFA“ bezeichnet.

[0014] Bergh et al. (1997) identifizierten in Oxifulvinsäure fast 50 unterschiedliche Verbindungen, von denen die meisten Carbonsäuren waren. Die Verbindungen waren meistens gewöhnliche physiologische Metabolite ohne Anzeichen von toxischen Verbindungen in der Produktmischung.

[0015] Eine typische Analyse der funktionellen Gruppen von Oxifulvinsäure ist nachstehend angegeben:

Gesamte Säuregruppen:	11,5 bis 15,5 meq/g
Carbongruppen:	8,5 bis 12,5 meq/g
Phenolgruppen:	2,3 bis 3,7 meq/g

[0016] In einem Beispiel der Erfindung umfasst eine Zusammensetzung zum topischen Auftragen auf einen Menschen oder ein Tier 4,5 Masseprozent oder 9,0 Masseprozent der Oxifulvinsäure in einer wässrigen Creme.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0017] [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) stellen die Ergebnisse bestimmter Tests dar, die im Hinblick auf Oxifulvinsäure ausgeführt wurden.

BESCHREIBUNG DER AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0018] In der Praxis der Erfindung ist der Wirkstoff eine Fulvinsäure, -salz, -ester oder ein Derivat davon. Eine Oxifulvinsäure mit der oben genannten Analyse der bevorzugten funktionellen Gruppen ist einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen unterzogen worden, die nachfolgende beschrieben werden.

DIE AUSWIRKUNGEN VON OXIFULVINSÄURE AUF IMMUNFUNKTIONEN IN VITRO

Die Auswirkungen von Oxifulvinsäure auf die Produktion von Oxidationsmitteln durch menschliche Neutrophile.

[0019] Menschliche Neutrophile (getrennt auf Ficoll) wurden 15 Minuten bei 37 °C mit Oxifulvinsäure (bei 12,5 und 25 ug/ml) behandelt. Die Zellen wurden mit PMA (Phorbolmyristatacetat) (20 ng/ml) stimuliert und die Superoxidproduktion wurde durch Messen der superoxidhemmbaren Reduzierung von Ferricytochrom C (1 mM) bestimmt. Eine bedeutende Hemmung der Superoxidproduktion wurde bei beiden getesteten Konzentrationen beobachtet (Tabelle 1).

TABELLE 1

Die Auswirkungen von Oxifulvinsäure auf die PMA-aktivierte neutrophile Superoxidproduktion

Behandlung	Nmol Superoxid / 10 ⁶ Neutrophile /10 Min*.
Ruhe- Kontrolle	0,072
Stimulierte (+PMA) Kontrolle	67,2
+Oxifulvinsäure (12,5 ug/ml)	59
(25 ug/ml)	43

* Durchschnittsdaten aus zwei Versuchen

[0020] Die Superoxidentfernungsaktivitäten von Oxifulvinsäure (bei 25 ug/ml) wurden mit Hilfe des Enzymsystems mit Hypoxanthin- (1 mM)/Xanthin-Oxidase (100 mU/ml) bestimmt, um Superoxid zu erzeugen. Oxifulvinsäure zeigte eine Superoxidentfernungsaktivität (Tabelle 2).

TABELLE 2

Superoxidentfernungsaktivitäten von Oxifulvinsäure bei 25 ug/ml.

Behandlung	Nmol Superoxid*
Kontrolle	55,95
Oxifulvinsäure	41,25

* Durchschnittsdaten aus zwei Versuchen

[0021] Die Auswirkungen von Oxifulvinsäure auf die proliferative Antwort einer gemischten Lymphozytenkultur Diese Experimente wurden 7 Tage durch gemeinsames Kultivieren der Lymphozyten von zwei verschiedenen Spendern in sowohl Gegenwart als auch Abwesenheit von seriellen Verdünnungen des Versuchsmittels durchgeführt. Oxifulvinsäure bewirkte eine dosierungsbezogene Hemmung des Zellenwachstums ([Fig. 1](#)).

Die Auswirkungen von Oxifulvinsäure auf die Interleukin (IL-2) -Produktion durch menschliche Lymphozyten.

[0022] Durch Phytohemagglutinin (PHA) stimulierte menschliche Lymphozytenkulturen wurden mit Oxifulvinsäure 2 Tage bei 60, 80 und 100 µg/ml behandelt, wonach die Zellen zentrifugiert wurden und der Überstand auf IL-2-Konzentrationen geprüft wurde, indem ein Biorak TM ELISA-System für menschliches Interleukin 2 von Amersham TM (Amersham International Plc, Buckinghamshire, England) verwendet wurde.

[0023] Oxifulvinsäure bewirkte eine statistisch bedeutende Verringerung der IL-2-Produktion durch die stimulierten Lymphozyten bei allen drei geprüften Konzentrationen ([Fig. 2](#)).

TOXIZITÄTSSTUDIEN BEI VERSUCHSTIEREN

[0024] Der Anmelder hat Studien zur akuten und chronischen Toxizität durchgeführt, die dazu dienten, die Sicherheit und sehr geringe Toxizität von Oxifulvinsäure zu beweisen.

[0025] Studien zur akuten oralen und dermalen Toxizität, Studien zur akuten dermalen Reizung und Augenreizung, Studien zur Hautsensibilisierung sowie Studien zur subchronischen oralen und dermalen Toxizität, in denen eine Oxifulvinsäurelösung (25,4%iges Konzentrat) und Oxifulvinsäurecreme (in diesem bestimmten Fall so formuliert wurde, dass sie 5,33 Oxifulvinsäure enthielt) wurden ausgewertet. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 3 und 4 zusammengefasst.

TABELLE 3

Studien zur Toxizität von 25,4%iger Oxifulvinsäure

STUDIENNUMMER	STUDIENART	ERGEBNISSE
1388	Akute orale Toxizität in Ratten	LD ₅₀ -Wert > 3380 mg/kg
1389	Akute dermale Toxizität in Ratten	LD ₅₀ -Wert > 5712 mg/kg
1390	Akute dermale Reizung	Nicht reizend
1391	Akute Augenreizung	Nicht reizend
1392	Hautsensibilisierung	Schwacher Hautsensibilisator
1520	Subchronische orale Toxizität in Ratten (Studie von 90 Tagen)	Höchste getestete Dosis war 1000 mg/kg/Tag. Keine Todesfälle oder kranke Tiere. Leichte

		Veränderungen in der Blutchemie und leichte Verringerungen der Körpermasse.
1530	Subchronische dermale Toxizität in Ratten (Studie von 90 Tagen)	Höchste getestete Dosis war 1000 mg/kg/Tag (des Wirkstoffs). Keine Todesfälle oder kranke Tiere. Leichte Veränderungen in der Blutchemie und leichte Verringerungen der Körpermasse.

TABELLE 4

Studien zur Toxizität von 5,33 % Oxifulvinsäurecreme

STUDIENNUMMER	STUDIENART	ERGEBNISSE
1393	Akute orale Toxizität in Ratten	LD ₅₀ -Wert > 4147 mg/kg
1394	Akute dermale Toxizität in Ratten	LD ₅₀ -Wert > 8599 mg/kg
1395	Akute dermale Reizung in Kaninchen	Leicht reizend
1396	Akute Augenreizung in Kaninchen	Nicht reizend
1397	Hautsensibilisierung in Guinea-Schweinen	Mäßiger Hautsensibilisator
1512	Subchronische dermale Toxizität in Ratten (Studie von 90 Tagen)	Höchste getestete Dosis war 1000 mg/kg/Tag. Keine Todesfälle oder kranke Tiere. Leichte Veränderungen in der Blutchemie und lokale Reizung an der Anwendungsstelle

Analyse

[0026] Die Daten zeigen, dass keines der Produkte während der Tests der akuten dermalen oder oralen Aussetzung eine messbare Toxizität erzeugte.

[0027] Während der Studien zur subchronischen oralen und dermalen Toxizität wurden mit beiden Stoffen sehr hohe Dosierungen verwendet. Den Tieren wurde eine Dosis von 1000 mg/kg des Wirkstoffs in der Studie zur Oxifulvinsäure verabreicht. Die 5,33%ige Oxifulvinsäurecreme wurde auf die Haut der Ratten für einen Zeitraum von 90 Tagen in einer Dosierungsrate von 1000 mg/kg/Tag aufgetragen. Es wurden keine anormalen klinischen Anzeichen bemerkt und keines der Tiere starb während der Studien. Die Veränderungen in der klinischen Pathologie und der Körpermasse bei den Tieren, die das Testelement erhielten, waren relativ gering.

DIE ANTIMIKROBIELLEN EIGENSCHAFTEN VON OXIFULVINSÄURE

[0028] Die antimikrobiellen Eigenschaften einer Oxifulvinsäurelösung (25,4 Masseprozent der Fulvinsäure) und einer Oxifulvinsäurecreme von 4,5 Masseprozent wurden in vitro auf einer Anzahl gut bekannter Pathogene ausgewertet. Die erhaltenen Ergebnisse werden in Tabelle 5 und 6 vorgestellt. Das Symbol + bezeichnet Wachstum und das Symbol – bezeichnet kein Wachstum.

TABELLE 5

Antimikrobielle Aktivität einer 25,4%igen Oxifulvinsäurelösung

Organismus	Verdünnung			
	1:2	1:10	1:20	1:40
<i>β-Hemolytischer Strepto-</i>	-	-	-	+

<i>coccus</i>				
<i>Streptococcus faecalis</i>	-	-	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-
<i>Candida spp.</i>	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i>	-	-	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	+
<i>Straphylococcus aureus</i>	-	-	+	+

TABELLE 6

Antimikrobielle Aktivität einer 4,5%igen Oxifulvinsäurecreme

Organismus	Verdünnung		
	1:2	1:10	1:20
<i>β-Hemolytischer Strepto-</i> <i>coccus</i>	-	+	+
<i>Streptococcus faecalis</i>	-	+	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	+	+
<i>Candida spp.</i>	-	+	+
<i>Escherichia coli</i>	-	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	-	+	+
<i>Straphylococcus aureus</i>	-	+	+

[0029] Ferner wurde die Wirksamkeit der 4,5%igen Oxifulvinsäurecreme und einer Oxifulvinsäurelösung von 25,4 Masseprozent zur Hemmung des Bakterien- und Pilzwachstums gemäß dem SABS-Verfahren 730 (in vi-tro) auf ein paar Testorganismen getestet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt:

TABELLE 7

Bakteriostatische und fungistatische Wirksamkeit einer 4,5%igen Oxifulvinsäurecreme und einer 25,4%igen Oxifulvinsäurelösung

Proben	Verdünnung	Durchmesser (mm) der Hemmungszonen					
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Lösung	25,4 %	29,4	29,36	> 29,0	18,83	18,36	22,71
Lösung	5000 ppm	N/T	N/T	N/T	Keine Zone	Keine Zone	N/T
Lösung	1000 ppm	Keine Zone	Keine Zone	Keine Zone	N/T	N/T	N/T
Lösung	500 ppm	Keine Zone	Keine Zone	Keine Zone	N/T	N/T	N/T
Creme	4,5 %	15,6	14,74	28,8	9,66	9,58	13,39

N/T = Nicht getestet

[0030] Aus den vorhergehenden Studien ist ersichtlich, dass Oxifulvinsäure ein gewisses Maß antimikrobieller Aktivität oder bakteriostatischer oder fungistatischer Wirksamkeit gegen einige der Testorganismen aufweist, sogar wenn sie in einer Creme formuliert ist.

[0031] Die 4,5%ige Oxifulvinsäurecreme wurde von der Abteilung für Mikrobiologie des SABS einem Konservierungswirksamkeitstest unterzogen und es wurde herausgefunden, dass die Creme die Anforderungen der USP 23 (1995) erfüllte.

[0032] Oxifulvinsäure ist deshalb eine Verbindung, die

- i) das aus Neutrophilen abgeleitete, entzündungsfördernde reaktive Oxidationsmittel-Superoxid entfernt;
- ii) die Produktion des aus Lymphozyten abgeleiteten, entzündungsfördernden Cytokin-IL-2 verringert;
- iii) eine Reaktion gemischter Lymphozyten hemmt, die für eine Abstoßreaktion eines transplantierten Organs typisch ist;
- iv) gegen Gram-positive, Gram-negative sowie gegen Pilz- und Viruspathogene des Menschen eine In-vitro-Aktivität aufweist;
- v) eine Kontakthypersensibilisierungsreaktion, die bei Dinitrofluorbenzol-sensibilisierten Mäusen bewirkt wurde, genauso effektiv hemmt wie im Allgemeinen verwendete entzündungshemmende Mittel wie Dichlorphenacnatrium und Betamethason (diese zwei Mittel werden jedoch mit schwerwiegenden nachteiligen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht);
- vi) eine entzündungshemmende In-vivo-Aktivität gegen pyotraumatische Dermatitis bei Katzen und Hunden aufweist; und
- vii) eine sehr geringe Toxizität in Versuchstieren aufweist.

LITERATURHINWEISE

1. Bergh, J J, Cronjé, I J, Dekker, J, Dekker, T G, Gerritsma, M L and Mienie, L. 1997. Non catalytic oxidation of water-slurried coal with oxygen: identification of fulvic acids and acute toxicity. *Fuel*, 76 (2): 149–154.
2. Clark, N N, Chipman, J K. 1995. Absorption of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5H]furanon (MX) through rat small intestine in vitro. *Toxicol Lett.*, 81 (1): 33–38.

3. Gramsch, H. 1961. Ein Beitrag zur Behandlung von Gastropatien. Med. Monatsschr., 15: 658–687.
4. López Fernández, M F, Blanco López, M J, Batlle, J. 1992. Further evidence for recessive inheritance of von Willebrand disease with abnormal binding of von Willebrand factor to factor VIII. Am J Hematol., 40: 20–27.
5. MacCarthe, P, Clapp, C E, Malcom, R L, Bloom, P R. 1990. Humic substances in soil and crop sciences: selected readings. Proceedings of a symposium by International Humic substances Society, Soil Science of America, American society of Agronomy and Crop Science Society of America, Chicago, Illinois, 2. Dezember 1985.
6. Malcom, R L. 1985. The geochemistry of stream fulvic and humic substances, S. 181–209. In Atken, G R et al. (Hrsg.) Humic substances in soil, sediment and water: Geochemistry isolation and characterization. Wiley-Interscience, New York,
7. Motohisa, S, Yoshinori, H, Shuzo, K. 1974, Humic acids for treatment of skin disorders. In: C A 80, S. 283, 100222u, Patent Japan. Kokai 7392, 524.
8. Peng, A, Xu, L Q. 1987. The effects of humic acid on the chemical and biological properties of selenium in the environment. Sci Total Enviro, 64 (1–2): 89–98.
9. Reichert, B. 1966. Huminsäuren und ihre Derivate in der modernen Therapie. Dish Apoth., 18: 204–206.
10. Rheins, L A, Barnes, B, Amornsiripanitch, S, Collins, C E, Nordlund, J J. 1987. Suppression of cutaneous immune response following topical application of prostaglandin PGE.
11. Salz, H. 1974. Salhumin-Gel, ein Lokaltherapeutikum mit hyperämischer, entzündungshemmender und analgetischer Wirkung. Med. Monatsschr., 28: 548–530.
12. Solovyeva, V P, Lotosh, T D. 1984. Biologically active peat substances body resistance stimulators. Dublin: Irland. Proceedings of the 7th International Peat congress, 4, 428–434.
13. Stevenson, F J. 1982. Humus chemistry: Genesis, composition, reactions. Kapitel 9. Reaktive functional groups of humic substances. Wiley-Interscience, New York.
14. Wang, C, Wang, Z, Peng, A, Hou, J, Xin, W. 1996. Interaction between fulvic acids of different origins and active oxygen radicals. Sci China C Life Sci, 39 (3): 267–275.

Patentansprüche

1. Verwendung von Fulvinsäure, -salz, -ester oder Derivaten davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Menschen und Tieren.
2. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die bakterielle Infektion Akne ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das Medikament zur oralen oder topischen Anwendung dient.
4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei das Medikament in Form einer Lösung, Paste, Salbe, eines Pulvers oder irgendeiner anderen Form bereitgestellt wird, die zur topischen Anwendung geeignet ist.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Fulvinsäure, -salz, -ester oder Derivat davon eine Oxifulvinsäure, -salz, -ester oder Derivat davon ist.
6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Oxifulvinsäure, -salz, -ester oder Derivat davon die folgende Analyse funktioneller Gruppen aufweist:

Gesamte Säuregruppen:	11,5 bis 15,5 meq/g
Carbongruppen:	8,5 bis 12,5 meq/g
Phenolgruppen:	2,3 bis 3,7 meq/g

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1

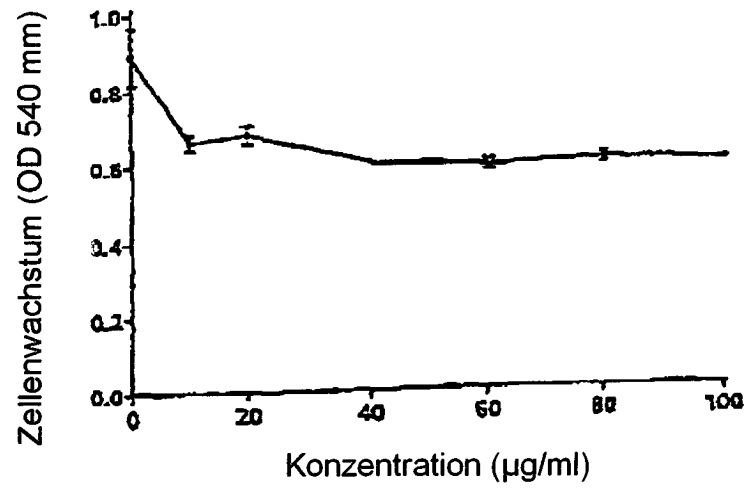


FIG. 2

