(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 06 558 T2** 2004.05.13

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 216 057 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 06 558.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/26417**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 965 443.5**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/022998**
(86) PCT-Anmeldetag: **26.09.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **05.04.2001**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.06.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **12.11.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.05.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 47/18**
A61K 47/12, A61K 31/59, A61K 9/08, A61P 3/02

(30) Unionspriorität:
408970 **29.09.1999** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
aaiPharma Inc., Wilmington, N.C., US

(72) Erfinder:
SHINAL, C., Edward, New Jersey 08534, US

(74) Vertreter:
Kador und Kollegen, 80469 München

(54) Bezeichnung: **STABILE LÖSUNG VON CALCITRIOL ZUM VERPACKEN IN PHIOLEN**

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

Bereich der Erfindung

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf flüssige Calcitriolformulierungen, insbesondere auf Calcitriolformulierungen zur intravenösen Verabreichung. Genauer bezieht sich die Erfindung auf eine Calcitriollösung und ein Verfahren zu Vorbereitung der Lösung, die zum Verpacken in Phiolen geeignet ist.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Calcitriol, auch bekannt als 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,25-triol, 1α,25-Dihydroxycholecalciferol oder 1α,25-Dihydroxyvitamin D_3, ist die biologisch aktive Form von Vitamin D_3, das den intestinalen Calciumtransport und die Calciumresorption der Knochen fördert. Es wird in der Niere während der zweiten von zwei aufeinander folgenden Hydroxylierungen von Vitamin D gebildet und wird therapeutisch zur Behandlung von vitamin D-abhängiger Rachitis, Osteoporose, Hypokalzämie (insbesondere, wenn sie mit Hypoparathyroidismus assoziiert ist) und Störungen des Calciumstoffwechsels, verbunden mit Nierenversagen, verabreicht.

[0003] Calcitriol wird kommerziell in zwei Formen bereitgestellt. Rocaltrol® (Calcitriol) -kapseln (Roche Labs) stellen eine feste Form zur oralen Verabreichung bereit, während Calcijex® (Calcitriol) (Abbot Labs) eine Lösung zur intravenösen Verabreichung bereitstellen, die insbesondere für chronische Nierendialysepatienten nützlich ist. Die intravenöse Lösung wird als 1 ml Ampullen bereitgestellt, die entweder 1 μg oder 2 μg Calcitriol enthalten. Die Ampullen werden bei 15–30°C (59–86°F) aufbewahrt und sind aus Braunglas gebildet, um die Lösung vor Licht zu schützen.

[0004] Calcitriol ist eine farblose Verbindung, die durch Licht und Sauerstoff abgebaut werden kann. Deshalb wird es in Kombinationen mit einem Metall-Ascorbatsalzantioxidationsmittel wie Natrium-Ascobat und einem Chalatbildner bereitgestellt. Der Gasraum der Calcitriolampulle ist mit Stickstoffgas gefüllt, um eine inerte Atmosphäre bereitzustellen. Sogar in der luftdichten Ampulle jedoch behält die Lösung etwas Sauerstoff zurrück und die Reaktion des Metall-Ascorbatantioxidationsmittels mit dem Restsauerstoff verursacht letztlich, dass die klare Lösung gelb wird. Da Medikamentprodukte periodisch auf Verfärbung inspiziert werden, wird eine signifikante Menge des therapeutisch brauchbaren Produkts auf Grund der Antioxidationsmittelverfärbung entsorgt.

[0005] Eine Calcitriolkomposition, die in einer Ampulle aufbewahrt wird, wurde vorher von Conway et al. (U.S Patentnummer 4,308,264, hersaugegeben am 29. Dezember 1981) beschrieben. Obwohl die versiegelte Glasampulle den Vorteil der Produktaufbewahrung mit Stickstoffgas in dem Gasraum bietet, um eine inertere Umgebung bereitzustellen, hat diese Form der Medikamentenverpackung sogar mehr signifikante Nachteile für die klinische Anwendung. Zum Beispiel müssen versiegelte Glasampullen aufgebrochen werden, um die Medikation zugänglich zu machen, wobei der Gesundheitsfürsorger dem Risiko einer Verletzung durch das gebrochene Glas ausgesetzt wird. Die Glasfragmente können in die Lösung eintreten, während die Ampulle aufgebrochen wird, was häufig die Verwendung eines sterilen Filters verlangt – mit zusätzlichem Aufwand und Unkosten -, um die Lösung von der offenen Ampulle zu entfernen. Das Aufbrechen der Ampulle verlangt, dass sie bedient wird – gewöhnlich nicht in einer sterilen Umgebung -, was das Risiko von beidem erhöht, einer mikrobiellen und einer Blutkontamination. Die Ampulle hat gebrochene Glaskanten, die schwierig zu sterilisieren sind, bevor die Nadel eingeführt wird. Ist die Ampulle einmal angebrochen, müssen die gesamten Inhalte verwendet werden oder, falls nur ein Teil der Inhalte verwendet wird, der Rest entsorgt werden. Es ist auch nicht ungewöhnlich für eine Ampulle in Folge des Öffnens vollständig zu zerschellen, was die Inhalte verschüttet und potentiell dem Individuum, das versucht sie zu öffnen, eine Verletzung zufügt. Eine Ampullenverpackung wird deshalb nur verwendet, wenn es die physikalische und chemische Stabilität der Inhalte verlangt.

[0006] Es gibt derzeit einen Bedarf an alternativen Verpackungssystemen, die die Stabilität der wässrigen Calcitriollösungen aufrecht erhalten können.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die Erfindung stellt eine therapeutische, wässrige Calcitriollösung bereit, die eine Konzentration an molekularem Sauerstoff von weniger als etwa 1 ppm hat und besonders vorzugsweise von weniger als etwa 0,5 ppm oder weniger hat, wobei die Lösung gegenüber einer Verfärbung des Antioxidationsmittels resistent ist. Die Erfindung stellt auch die besagte Lösung verpackt in Behälter wie pharmazeutische Ampullen oder pharmazeutischen Phiolen bereit. Geeignete Phiolen sind jene, die eine Verschlussvorrichtung umfassen, die ein Septum umfasst (dass heißt eine Verschlussvorrichtung, die penetrierbar uns selbstversiegelnd ist).

[0008] Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Beschränkung der Verfärbung einer therapeutischen Calcitriollösung bereit, indem die Lösung mit Wasser vorbereitet wird, das von Sauerstoff gereinigt worden ist, um eine Sauerstoffkonzentration von weniger als 1 ppm und besonders vorzugsweise von weniger als etwa 0,5 ppm zu erzielen.

[0009] Darüber hinaus stellt die Erfindung auch eine neuartige Dosierungsform für Calcitriol bereit, umfassend eine wässrige Calcitriollösung verpackt in ein pharmazeutisches Phiol wie die pharmazeutischen Phiole, die von Etheredge beschrieben werden (U.S. Patentnummer 5,230,429, herausgegeben am 27. Juli 1993 und hierin über die Referenz enthalten), wo-

bei der Stöpsel vorzugsweise wenigstens teilweise mit einem inerten Polymer wie Polytetrafluorethylen (Teflon® (Polytetrafluorethylen), DuPont®, Wilmington, Delaware) beschichtet ist, um so eine chemische Interaktion zwischen irgendeiner der anderen Stöpselkomponenten und der Calcitriollösung zu verhindern.

Detaillierte Beschreibung

[0010] Der Erfinder hat ein Verfahren entdeckt die Antioxidationsmittel, die für die Verfärbung einer therapeutischen Calcitriollösung verantwortlich sind, zu stabilisieren, wodurch eine Lösung bereit gestellt wird, die in Phiolen verpackt werden kann. Bis jetzt ist es nicht praktikabel gewesen Calcitriol in Phiolen zu verpacken, da der in der Lösung verfügbare molekulare Sauerstoff das Antioxidationsmittel, das das Medikament vor dem chemischen Abbau schützt, dazu veranlasst abgebaut zu werden, um farbige (gewöhnlich gelbe) Verbindungen zu bilden. Obwohl die Calcitriollösung in der Anwesenheit eines Antioxidationsmittels chemisch stabil ist, wird es so verstanden, als wäre es abgebaut, wenn sich die Lösung gelb färbt.

[0011] Der Anmelder hat entdeckt, dass Calcitriollösungen, die aus Wasser vorbereitet werden, das einen Level an gelöstem Sauerstoff von weniger als etwa 1 Part per Million hat und besonders vorzugsweise einen Level weniger als etwa 0,5 Parts per Million hat, eine signifikant geringeren Antioxidationsmittelabbau erfährt als die konventionellen, wässrigen Calcitriollösungen.

[0012] Die therapeutische Calcitriollösung der vorliegenden Erfindung kann in Ampullen oder in Glasphiolen verpackt werden, besonders vorzugsweise in Phiolen aus Braunglas, um das Calcitriol vor dem Abbau durch das Licht zu schützen. Die Konzentration von Calcitriol in der therapeutischen Lösung ist vorzugsweise von etwa 0,5 µg/ml bis etwa 3 µg/ml und besonders vorzugsweise von etwa 1,0 µg/ml bis 2,0 µg/ml.

[0013] Glasphiolen, die zum Verpacken der Lösung nach der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, werden üblicherweise zum Verpacken von injezierbaren Lösungen verwendet und sind jenen, die auf diesem Gebiet Fachkenntnisse haben, bekannt. Beispiele für Glasphiolen, die verwendet werden können, um intravenöse Lösungsdosierungsformen von Calcitriol zu verpacken, werden zum Beispiel in der U.S. Patentnummer 5,230,429 (Etheredge, 27. Juli 1993) beschrieben. Die Phiole hat typischerweise eine Verschlussvorrichtung, gewöhnlich einen Stöpsel, der aus Gummi oder einem anderen polymeren Material gebildet wird, die es erlaubt eine Nadel hindurch in die Phiole einzuführen, ohne dass irgendein Glas zerbrochen werden muss. Ein bevorzugter Stöpsel eine inerte (zum Beispiel Polytetrafluorethylen (Teflon®, DuPont®, Wilmington, Delaware) Beschichtung, um eine chemische Interaktion zwischen den Stöpselkomponenten und der Calcitriollösung zu verhindern. Der Verschluss oder Stöpsel wird typischerweise durch einen Metallaufsatz sicher an Ort und Stelle gehalten, der wiederum eine äußere Abdeckung hat, die verwendet wird, um die Phiole bis zu ihrer anfänglichen Verwendung zu versiegeln. Die Polymerverschlussvorrichtung umfasst wenigstens ein Septum oder einen dünneren Bereich des Polymermaterials, vorzugsweise auf das Zentrum des Verschlussvorrichtungskörpers ausgerichtet, durch welches oder welchen eine Nadel eingeführt werden kann, um die Lösung zu berühren. Die Lösung kann in die Nadel gezogen werden ohne die Gefahr von Glaspartikeln für entweder den Patienten oder den Gesundheitsfürsorger.

[0014] Obwohl Conway et al. (U.S. Patentnummer 4,308,264) einen Prozess beschreibt, in dem das Wasser, das verwendet wird, um die wässrige Calcitriollösung vorzubereiten, aufgekocht wird, reduziert dieses Verfahren den Sauerstofflevel nicht ausreichend, um eine Lösung bereitzustellen, die mit einem Antioxidationsmittel in Phiolen ohne einen unakzeptablen Abbau (Gelbfärbung) des Antioxidationsmittels verpackt werden kann.

[0015] Da Wasser eine Molenbruchlöslichkeit (X_1) von $2{,}29 \times 10^{-5}$ bei 25°C hat (R. Battino, Ed. JUPAC Solubility Series, Vol. 7: Oxygen and Ozone (1981), Pergamon Press, Oxford, England), ist die inherente Löslichkeit von Sauerstoff deshalb 409 Parts per Million (ppm). Wenn Bemühungen wie das Auskochen des Wassers oder das Einblasen von Stickstoff gemacht werden, um den Sauerstoff auszuschließen, ist es möglich die Sauerstoffkonzentration von 3 auf 6 ppm zu reduzieren. Jedoch sogar eine Sauerstoffkonzentration von 2 ppm ist ausreichend, um einen Abbau des Antioxidationsmittels und eine Verfärbung der Lösung zu induzieren. Wasser in einem Ansetzgefäß wird über einem Prozent äquilibrieren, auch wenn ein konstantes Einblasen von Stickstoff (wie es üblicherweise in der pharmazeutischen Industrie praktiziert wird) vorgenommen wird.

[0016] Die vorliegende Erfindung stellt eine Calcitriollösung, die einer Verfärbung widersteht, wenn ein Antioxidationsmittel in der Lösung vorhanden ist, und ein Verfahren zu Vorbereitung einer solchen Calcitriollösung bereit, indem der Sauerstoffgehalt in der Lösung vor dem Verpacken auf etwa 0,5 ppm oder weniger reduziert und aufrecht erhalten wird. Kurz, die Calcitriollösungs-phiole wird unter Verwendung von Wasser zur Injektion, USP, vorbereitet, das im wesentlichen von allem Sauerstoff auf einen Level weniger als 0,5 Parts per Million gereinigt wurde, vorzugsweise in einem geschlossenen Deckelgefäß. Das geschlossene Deckelgefäß ist für die Erfindung wichtig, da ein offenes Deckelgefäß den Sauerstoffspuren aus der Atmosphäre erlauben würde sich in dem Wasser wieder zu lösen. Die Calcitriollösung wird in ein geeignetes Gefäß, wo der Stickstoff so geleitet wird, dass er durch gesinterte Dispersionsköpfe fließt, die am oder nahe dem Boden des Flüssigkeitsvolumens lokalisiert sind, mit dem einzigen Aus-

gangsport, der eine Austrittsöffnung für überschüssigen Stickstoff ist, gegeben. Eine inerte Atmosphäre wird auch über der Lösung durch den ganzen Prozess aus Mischen der Lösung, Abfüllen der Lösung in Phiolen und Verschließen und Versiegeln der Phiolen hindurch aufrechterhalten, um ein Endprodukt mit einem gelösten Sauerstoffgehalt von weniger als 0,5 ppm und einem Gasraumsauerstoffgehalt von weniger als 0,5 ppm zu erzielen. Stickstoff zum Beispiel kann verwendet werden, um eine inerte Atmosphäre bereitzustellen.

[0017] Im Allgemeinen wird eine Calcitriollösung, die mittels dem Verfahren nach der vorliegenden Erfindung vorbereitet wurde, zum Beispiel etwa 1 µg bis etwa 2 µg Calcitriol in einer Beimischung von etwa 1000 bis 15000 Parts oder zum Beispiel etwa 10 mg/ml Ascorbatantioxidationsmittel etwa 8 bis etwa 12000 Parts oder etwa 1 mg/ml eines Chelatbildners mit etwa 400 bis etwa 80000 oder etwa 4 mg eines oberflächenaktiven Stoffs und zugegebenes Wasser, das ausreichend ist, das gewünschte Lösungsvolumen herzustellen, umfassen. Vorzugsweise ist das zugegeben Wasser Wasser zur Injektion, USP, dem in einem geschlossenen Deckelgefäß mit Stickstoff eingeblasen worden ist, um eine Sauerstoffkonzentration von weniger als etwa 1 und vorzugsweise weniger als etwa 0,5 Parts per Million herzustellen. Die Lösung wird auf einem pH von etwa 6,5 bis 7,8 unter Verwendung von dibasischem und monobasischen Natriumphosphat gehalten.

[0018] Der Lösung wird Stickstoff oder ein anderes, inertes Gas wie hierin unten beschreiben eingeblasen und es wird, während die Phiolen gefüllt und versiegelt werden, eine geeignete Atmosphäre aufrechterhalten (unter Verwendung von Stickstoff oder einem anderen, inerten Gas zum Beispiel), um den Sauerstoffkonzentrationslevel bei oder unter 1 ppm oder besonders vorzugsweise unter 0,5 ppm zu halten.

[0019] Eine Lösung wie die oben beschriebene, die mittels dem Verfahren nach der vorliegenden Erfindung vorbereitet wurde, kann bei 15 bis 30°C für eine Zeitraum von wenigstens zwei Jahren aufbewahrt werden, ohne eine Lösungsverfärbung aufzuweisen, wobei die Lösungsverfärbung unter Verwendung eines ALPHA color Standards mittels Verfahren bestimmt wird, die jenen, die auf dem Gebiet Fachkenntnisse haben, bekannt sind.

[0020] Die Erfindung wird weiter durch das folgende Beispiel beschrieben werden.

Beispiel

[0021] Es wurde eine farbstabilisierte, chemisch stabile, sterile, verdünnte, wässrige Calcitriol (1α,25-Dihydroxycholecalciferol) -lösung, die in Braunglasphiolen verpackt ist, die einen Gummi/Teflonverschluss und einen Metallaufsatz haben, vorbereitet, indem 3300 ml Wasser zur Injektion, USP, bei einer Temperatur von 15–30°C in eine 45,5 Liter Klimax® Lösungsflasche (No. 16144-087, VWR Scientific, Buffalo Grove, Illinois) gegeben wurden, die eine Abdeckung mit einer Austrittsöffnung hat. Es wurde Stickstoff, NF, in das Wasser unter Verwendung einer gesinterten Diffusionsvorrichtung eingeblasen, um durch den Hauptteil der flüssigen Phase (bulk liquid) feine Stickstoffblasen zu produzieren. Das Einblasen wurde fortgesetzt bis eine Konzentration an gelöstem Sauerstoff von 0,09 ppm erreicht war. Es wurden Natriumchlorid (45,6 Gramm) und Dinatriumdihydrat-Edetat (33,43 Gramm) zugegeben und unter einer Stickstoffdecke bis sie gelöst waren gemischt (weniger als 5 Minuten). Es wurden Natriumphosphat monobasisch (54,7 Gramm) und Natriumphosphat dibasisch (231 Gramm) zugegeben und unter einer Stickstoffdecke bis sie gelöst waren gemischt. Es wurde Natrium-Ascobat (303,9 Gramm) zugegeben und das Mischen für mehr als 2 Minuten fortgesetzt, um eine Gesamtlösung (bulk solution) bereitzustellen.

[0022] In einem Handschuhsack mit Stickstoffatmosphäre wurden 0,07583 Gramm Calcitriol zu 121,6 Gramm Polysorbat 20 (ein nicht-ionischer, oberflächenaktiver Stoff) zugegeben und gemischt. Diese Lösung wurde mit der Gesamtlösung (bulk solution) unter Stickstoff gemischt.

[0023] Die Phiolen wurden in Stickstoffatmosphäre gefüllt, wobei parallel eine in Reihe Stickstoffspühlung verwendet wurde. Jede 2 ml Braunglasphiole erhielt 1, 25 ml Lösung und ein Stöpsel wurde lose über die Phiolenöffnung platziert. Tabletts mit gefüllten und verstöpselten Phiolen wurden in eine Lyophille gegeben, um einen vollständigen Austausch der Gasraumatmosphäre mit Stickstoff zu gewährleisten und die Stöpsel wurden intern gesetzt, bevor die Phiolen der allgemeinen Atmosphären ausgesetzt wurden. Ein alternatives Verfahren zur Versiegelung würde die Phiolen in einen Null-Sauerstofftunnel platzieren wie der kommerziell erhältliche von Modified Atmosphere Packaging Systems (Des Plains, IL).

[0024] Die Erfindung in Bezug Referenz auf viele bestimmte und bevorzugte Ausführungsformen und Techniken beschrieben. Es versteht sich jedoch, dass viele Variationen und Modifikationen gemacht werden können, während man innerhalb des Bereichs der Erfindung bleibt.

Patentansprüche

1. Wässrige Lösung, umfassend Calcitriol, ein Antioxidationsmittel, einen Chelatbildner und weniger als etwa 1 ppm molekularen Sauerstoff.

2. Lösung nach Anspruch 1, wobei der Gehalt des molekularen Sauerstoffs weniger als etwa 0,5 ppm ist.

3. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Calcitriolkonzentration etwa 1 µg/ml bis etwa 2 µg/ml ist.

4. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Chelatbildner Dinatriumdihydrat-Edetat ist.

5. Lösung nach einem der vorrausgegangenen Ansprüche, wobei das Antioxidationsmittel ein Ascorbatantioxidationsmittel ist.

6. Lösung nach einem der vorrausgegangenen Ansprüche, wobei die Lösung auf einem pH von etwa 6,5–7,8 unter Verwendung von dibasischem und monobasischem Natriumphosphat gehalten wird.

7. Dosierungsform, umfassend die Lösung, die nach einem der vorrausgegangenen Ansprüche beansprucht wird und die in einer Phiole verpackt ist.

8. Dosierungsform nach Anspruch 7, wobei die Phiole eine Verschlussvorrichtung hat, die einen Stöpsel umfasst, der eine Beschichtung aus Polytetrafluorethylen hat, eingerichtet, um eine Interaktion zwischen der besagten Lösung und anderen Komponenten des Stöpsels zu verhindern.

9. Verfahren zur Vorbereitung einer wässrigen Lösung, umfassend Calcitriol, ein Antioxidationsmittel und einen Chelatbildner und die in einer Phiole ohne signifikante Verfärbung des Antioxidationsmittels aufbewahrt werden kann, wobei das Verfahren umfasst:
(a) Vorbereiten einer Lösung aus Calcitriol, Antioxidationsmittel und Chelatbildner mit Wasser, wobei diese Lösung von molekularem Sauerstoff in einer interten Atmosphäre gereinigt worden ist, um eine Endkonzentration von weniger als etwa 1 ppm Sauerstoff zu erzielen; und
(b) Verpacken der besagten Lösung in eine Phiole in einer Atmosphäre, die geeignet ist, den Sauerstoffgehalt der Lösung bei weniger als etwa 1 ppm aufrecht zu halten.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das besagte Verpacken in einer Atmosphäre bewirkt wird, die geeignet ist, die Sauerstoffkonzentration der Lösung bei unter etwa 0,5 ppm aufrecht zu halten.

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass dem Wasser in einer geschlossenen Kammer Stickstoff eingeblasen wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, wobei das Antioxidationsmittel Ascorbat ist.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, wobei der Chelatbildner Dinatriumdihydrat-Edetat ist.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, wobei die Lösung auf einem pH von etwa 6,5–7,8 unter Verwendung von dibasischem und monobasischem Natriumphosphat gehalten wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 14, wobei die Phiole einen Stöpsel mit einer Beschichtung aus Polytetrafluorethylen hat, eingerichtet, um eine chemische Interaktion zwischen der Lösung und anderen Komponenten des Stöpsels zu verhindern.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen