



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013153007/13, 29.11.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.11.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.03.2013 KR 10-2013-0032956

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2015 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 20.11.2015 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2398566 C2, 10.09.2010. US 5827937
A1, 27.10.1998. US 2003/148995 A1, 07.08.2003.

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

ЛИ Джун Хо (KR),

ЛИ Чун (KR),

ЛИ Хан Сын (KR)

(73) Патентообладатель(и):

ЭлДжи Лайф Сайенсиз Лтд. (KR)

**(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СШИТОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И СПОСОБ
ПОЛУЧЕНИЯ СШИТОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к композиции для получения вязкоупругой сшитой гиалуроновой кислоты. Композиция для получения сшитой гиалуроновой кислоты содержит щелочной водный раствор гиалуроновой кислоты с концентрацией от 15 до 25 мас.% и сшивающий агент и имеет значение коэффициента механических потерь (Tan) δ от 0,5 до 1,5 при частоте от 0,02 до 1 Гц. Способ получения сшитой гиалуроновой кислоты предусматривает получение гиалуроновой кислоты путем сшивания

вышеуказанной композиции и получение суспензии сшитой гиалуроновой кислоты путем дробления сшитой гиалуроновой кислоты, промывки солевым раствором, набухания и измельчения сшитой гиалуроновой кислоты. Изобретение позволяет получить сшитую гиалуроновую кислоту с приемлемыми вязкоупругими свойствами и устойчивую к действию ферментов. 2 н. и 4 з.п. ф-лы, 2 ил., 1 табл., 6 пр.

RU 2 568 998 C2

RU 2 568 998 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013153007/13, 29.11.2013**(24) Effective date for property rights:
29.11.2013

Priority:

(30) Convention priority:
27.03.2013 KR 10-2013-0032956(43) Application published: **10.06.2015 Bull. № 16**(45) Date of publication: **20.11.2015 Bull. № 32**

Mail address:

191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

**LEE Joon Ho (KR),
LEE Chung (KR),
LEE Han Seung (KR)**

(73) Proprietor(s):

LG Life Sciences Ltd. (KR)(54) **COMPOSITION FOR PRODUCING CROSS-LINKED HYALURONIC ACID AND METHOD OF PRODUCING CROSS-LINKED HYALURONIC ACID**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a composition for producing viscoelastic crosslinked hyaluronic acid. The composition for producing crosslinked hyaluronic acid contains alkaline aqueous solution of hyaluronic acid with concentration of 15-25 wt % and a crosslinking agent and has a mechanical loss coefficient (Tan) δ of 0.5-1.5 at a frequency of 0.02-1 Hz. The method of producing crosslinked hyaluronic acid

includes producing hyaluronic acid by crosslinking said composition and obtaining a suspension of crosslinked hyaluronic acid by crushing crosslinked hyaluronic acid, washing with a salt solution, swelling and grinding the crosslinked hyaluronic acid.

EFFECT: invention enables to obtain crosslinked hyaluronic acid with acceptable viscoelastic properties and enzyme resistance.

6 cl, 2 dwg, 1 tbl, 6 ex

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к композиции для получения вязкоупругой сшитой гиалуроновой кислоты и к сшитой гиалуроновой кислоте как с однофазными, так и с двухфазными характеристиками, полученной путем ее применения, и более конкретно к композиции для получения вязкоупругой сшитой гиалуроновой кислоты, которая содержит щелочной водный раствор гиалуроновой кислоты с концентрацией от 15 до 25 мас. % и сшивающий агент и имеет значение коэффициента механических потерь ($\tan \delta$) от 0,5 до 1,5 при частоте от 0,02 до 1 Гц, и к сшитой гиалуроновой кислоте как с однофазными, так и с двухфазными характеристиками, полученной путем ее применения.

10 Предшествующий уровень техники

Гиалуроновая кислота является биополимерным веществом и широко используется в лечебных, медико-санитарных и косметических целях благодаря ее биосовместимости и вязкоупругости. Однако гиалуроновая кислота как таковая легко разлагается *in vivo* или в кислых или щелочных условиях, и ее применение ограничено. Следовательно, 15 предпринимается множество усилий для разработки структурно стабильного производного гиалуроновой кислоты (Laurent, T.C. "The chemistry, biology and medical applications of hyaluronan and its derivatives" Portland Press Ltd., London, 1998).

В качестве традиционного способа получения сшитой гиалуроновой кислоты в патентной публикации США 2003/0148995 раскрыт способ получения геля посредством 20 реакции гиалуроновой кислоты в концентрации 12,8% в присутствии щелочи с использованием относительного избытка полифункциональных эпоксидных сшивающих агентов.

Кроме того, в патентной публикации Кореи 10-2009-0085102 раскрыт дополнительный эффект ингибирования экспрессии ММР (матриксная металлопротеиназа) и 25 восстановления ткани посредством внутрикожной или подкожной инъекции при добавлении маннита в качестве антиоксиданта в смесь сшитой гиалуроновой кислоты и свободной гиалуроновой кислоты. В этом случае, хотя применимость может быть улучшена путем смешивания дополнительной свободной гиалуроновой кислоты со сшитой гиалуроновой кислотой для ингибирования экспрессии ММР, сложно ожидать 30 значимости свободной гиалуроновой кислоты в восстановление и поддержание ткани, так как недостатком свободной гиалуроновой кислоты является легкое разложение посредством ферментативной реакции.

Обобщая традиционные методики, в раскрытых способах получения сшитой гиалуроновой кислоты с использованием многих типов сшивающих агентов или 35 посредством различных способов получения не было упоминания сшитого продукта, который демонстрирует как вязкие, так и упругие характеристики с устойчивостью в отношении фермента. Кроме того, многие из существующих способов получения не подходят для крупномасштабного производства.

Исходя из таких предпосылок авторы настоящего изобретения получили композицию 40 для получения вязкоупругой сшитой гиалуроновой кислоты путем корректировки композиции для получения вязкоупругой сшитой гиалуроновой кислоты, которая представлена в виде смеси щелочного водного раствора гиалуроновой кислоты с концентрацией от 15 до 25 мас. % и сшивающего агента, так чтобы она имела значение $\tan \delta$ от 0,5 до 1,5 при частоте в диапазоне от 0,02 до 1 Гц, перед осуществлением реакции 45 сшивания, и определили, что сшитая гиалуроновая кислота, обладающая как вязкими, так и упругими характеристиками, может быть получена путем сшивания композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты для завершения настоящего изобретения.

Описание изобретения

Техническая задача

Одной задачей настоящего изобретения является предложить композицию для получения вязкоупругой сшитой гиалуроновой кислоты.

5 Другой задачей настоящего изобретения является предложить сшитую гиалуроновую кислоту, обладающую как однофазными, так и двухфазными характеристиками, полученную путем применения вышеуказанной композиции.

Другой задачей настоящего изобретения является предложить способ получения сшитой гиалуроновой кислоты, обладающей как однофазными, так и двухфазными характеристиками, полученной с использованием вышеуказанной композиции.

10 Техническое решение

Для решения указанных задач в настоящем изобретении предложена композиция для получения сшитой гиалуроновой кислоты, содержащая водный щелочной раствор гиалуроновой кислоты с концентрацией от 15 до 25 мас.% и сшивающий агент и имеющая значение $\tan \delta$ от 0,5 до 1,5 в диапазоне частот от 0,02 до 1 Гц.

15 Коэффициент механических потерь $\tan \delta$ представляет собой численное значение величины вязкоупругих свойств материала, где $\tan \delta$ может быть вычислен как соотношение G'' к G' (G''/G'). В этом расчете G' представляет собой модуль упругости, а G'' представляет собой модуль вязкости.

Настоящее изобретение отличается тем, что композиция для получения сшитой гиалуроновой кислоты, которая предложена в виде смеси щелочного водного раствора гиалуроновой кислоты с концентрацией от 15 до 25 мас.% и сшивающего агента, имеет значение $\tan \delta$ от 0,5 до 1,5 в диапазоне частот от 0,02 до 1 Гц перед реакцией сшивания.

Предпочтительно, композиция имеет значение $\tan \delta$ от 0,5 до 1,5 при частоте 0,02 Гц.

25 В настоящем изобретении можно получить вязкоупругую сшитую гиалуроновую кислоту, которая демонстрирует как вязкие, так и упругие характеристики, путем предложения композиции со значением $\tan \delta$ от 0,5 до 1,5 в диапазоне частот от 0,02 до 1 Гц в качестве композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты.

30 В примерах настоящего изобретения после получения композиции со значением $\tan \delta$ 0,7, 0,97 или 1,39 при частоте 0,02 Гц, в течение определенного времени наблюдали за ее реологическими свойствами, и результаты свидетельствовали о том, что композиция обладает превосходными вязкоупругими свойствами (Примеры 1-3, Фиг. 1).

Кроме того, при использовании композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты по настоящему изобретению может быть получена вязкоупругая сшитая гиалуроновая кислота, обладающая стабильностью в отношении фермента, отличными свойствами восстановления ткани и длительным действием.

35 При использовании в данной заявке термин "гиалуроновая кислота" относится ко всему из гиалуроновой кислоты самой по себе, ее солей или их комбинации. Соль гиалуроновой кислоты включает неорганические соли, такие как гиалуронат натрия, гиалуронат калия, гиалуронат кальция, гиалуронат магния, гиалуронат цинка, гиалуронат кобальта, и органические соли, такие как гиалуронат тетрабутиламмония. В настоящем изобретении гиалуроновая кислота может быть использована отдельно в виде гиалуроновой кислоты самой по себе или отдельно в виде ее соли; либо гиалуроновая кислота или ее соль может быть использована в комбинации из двух или 45 более ингредиентов: гиалуроновой кислоты самой по себе или ее соли.

В настоящем изобретении молекулярная масса гиалуроновой кислоты может составлять от 100000 до 5000000.

В настоящем изобретении щелочной водный раствор может представлять собой

раствор NaOH, но не ограничен им. При этом раствор NaOH может быть использован в концентрации от 0,25 н. до 5 н.

В настоящем изобретении сшивающий агент может представлять собой 1,4-бутандиолдиглицидиловый простой эфир, но не ограничен им.

5 Кроме того, в настоящем изобретении предложена сшитая гиалуроновая кислота, полученная путем сшивания композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты, которая содержит щелочной водный раствор гиалуроновой кислоты с концентрацией от 15 до 25 мас.% и сшивающий агент и имеет значение $\tan \delta$ от 0,5 до 1,5 в диапазоне частот от 0,02 до 1 Гц.

10 Как указано выше, в настоящем изобретении сшитая гиалуроновая кислота как с однофазными, так и с двухфазными характеристиками может быть получена после получения сшитой гиалуроновой кислоты путем сшивания композиции с конкретным диапазоном значений $\tan \delta$ в конкретном диапазоне частот.

15 Другими словами, в настоящем изобретении конечная сшитая гиалуроновая кислота имеет как однофазные, так и двухфазные характеристики. Также, конечная сшитая гиалуроновая кислота имеет стабильность в отношении фермента, отличные свойства восстановления ткани и длительное действие.

В примере по настоящему изобретению результат исследования на устойчивость к ферменту сшитой гиалуроновой кислоты, полученной путем сшивания смеси со значением $\tan \delta$ 0,97, показал отличную устойчивость в отношении гиалуронидазы.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен способ получения сшитой гиалуроновой кислоты, включающий

1) получение сшитой гиалуроновой кислоты путем сшивания композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты, содержащей водный щелочной раствор гиалуроновой кислоты с концентрацией от 15 до 25 мас.% и сшивающий агент и имеющей значение $\tan \delta$ от 0,5 до 1,5 при частоте от 0,02 до 1 Гц (Стадия 1).

2) предпочтительно, способ получения сшитой гиалуроновой кислоты по настоящему изобретению может включать получение суспензии сшитой гиалуроновой кислоты путем дробления сшитой гиалуроновой кислоты, промывания солевым раствором и набухания, и затем измельчения (Стадия 2) после Стадии 1.

35 Стадия 1 получения сшитой гиалуроновой кислоты путем сшивания композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты, которая содержит щелочной водный раствор гиалуроновой кислоты с концентрацией от 15 до 25 мас.% и сшивающий агент и имеет значение $\tan \delta$ от 0,5 до 1,5 при частоте от 0,02 до 1 Гц, представляет собой стадию получения изначально вязкоупругой сшитой гиалуроновой кислоты путем сшивания композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты с конкретным значением $\tan \delta$ в конкретном диапазоне частот.

40 В способе получения сшитой гиалуроновой кислоты по настоящему изобретению сшитая гиалуроновая кислота со многими характеристиками может быть получена путем индуцирования прививки, а не сшивания, путем индуцирования разложения гиалуроновой кислоты для некоторых и путем индуцирования реакции сшивания для других в процессе смешивания исходного вещества, который является одним из наиболее важных процессов.

45 Для индуцирования вышеуказанной реакции, важными могут быть концентрация гиалуроновой кислоты и диапазон значений $\tan \delta$ смеси.

Во-первых, концентрация щелочного водного раствора гиалуроновой кислоты, используемая для реакции сшивания, должна быть доведена до диапазона концентраций от 15 до 25 мас.%. Если концентрация щелочного водного раствора гиалуроновой

кислоты составляет менее чем 10% по массе, степень свободы молекулярной цепи гиалуроновой кислоты увеличивается и образуется сшитый продукт, обладающий вязкостью, а если она составляет более чем 25% по массе, вязкоупругие свойства являются высокими, но биосовместимость является низкой, что может вызывать

5 побочные эффекты в организме человека.

Кроме того, вышеуказанная реакция может быть завершена путем смешивания и взаимодействия в гетерогенных условиях в ходе смешивания исходного вещества. Гетерогенное смешивание может быть индуцировано добавлением сшивающего агента после первоначального смешивания щелочного раствора и гиалуроновой кислоты.

10 Гомогенность смеси может быть проверена по значению $\tan \delta$ вязкоупругой жидкости, а степень растворения может быть подтверждена путем контролирования значения $\tan \delta$, так как значение $\tan \delta$, близкое к 1, указывает на раствор, а близкое к 0, указывает на эластомер.

В настоящем изобретении сшитая гиалуроновая кислота, обладающая как вязкостью, так и упругостью, может быть получена путем применения композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты, где значение $\tan \delta$ скорректировано к диапазону от 0,5 до 1,5 при частоте от 0,02 до 1 Гц. Сшитая гиалуроновая кислота по настоящему изобретению может находиться в инъекцируемой форме, так как она обладает как

15 вязкостью, так и упругостью, как указано выше, и обладает преимуществом превосходной стабильности и свойствами восстановления ткани без дополнительных полимеров.

Кроме того, в настоящем изобретении разложение гиалуроновой кислоты, подвергнутой воздействию щелочного раствора, может быть минимизировано посредством контролирования увеличения температуры, вызванного теплом смешанного

25 трения во время смешивания щелочного раствора и гиалуроновой кислоты. При этом температура предпочтительно составляет 10-50°C, более предпочтительно 20-40°C, и наиболее предпочтительно 25-35°C.

Стадия 2 получения суспензии сшитой гиалуроновой кислоты путем измельчения после промывки солевым раствором и набухания после дробления сшитой гиалуроновой

30 кислоты является стадией получения конечной сшитой гиалуроновой кислоты путем заключительной обработки сшитой гиалуроновой кислоты.

В настоящем изобретении конечная сшитая гиалуроновая кислота, полученная, как указано выше, имеет как однофазные, так и двухфазные характеристики. Кроме того, конечная сшитая гиалуроновая кислота имеет стабильность в отношении фермента,

35 отличную способность восстанавливать ткань и длительное действие.

Осуществление изобретения

В настоящем изобретении можно получить вязкоупругую сшитую гиалуроновую кислоту, которая имеет как вязкие, так и упругие характеристики, путем получения композиции для получения вязкоупругой сшитой гиалуроновой кислоты со значением

40 $\tan \delta$ от 0,5 до 1,5 при частоте от 0,02 до 1 Гц. Кроме того, преимуществом настоящего изобретения является получение вязкоупругой сшитой гиалуроновой кислоты, которая имеет стабильность в отношении фермента, превосходную способность восстанавливать ткань и длительное действие, путем применения композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты.

45 Описание графических материалов

На Фиг. 1 представлены результаты измерения при помощи реометра реологических свойств композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты в зависимости от времени реакции. На Фиг. 1 красные точки (и цифра 1) обозначают Пример 1, синие

точки (и цифра 2) обозначают Пример 2, желтые точки (и цифра 3) обозначают Пример 3, и зеленые точки (и цифра 4) обозначают контрольную группу.

На Фиг. 2 представлены результаты измерения вязкоупругости во время разложения сшитой гиалуроновой кислоты гиалуронидазой в Примере 5 и в Сравнительном примере 1. На Фиг. 2 синие точки (и цифра 5) обозначают сшитую гиалуроновую кислоту из Примера 5, а красные точки (и цифра 6) обозначают сшитую гиалуроновую кислоту из Сравнительного примера 1.

Конкретное осуществление изобретения

Настоящее изобретение описано более подробно путем приведения Примеров ниже. Однако эти Примеры предназначены исключительно для иллюстрации, и никоим образом не для ограничения, заявленного изобретения.

Примеры 1-3: Получение композиции для получения сшитой гиалуроновой кислоты и исследование ее реологических свойств в зависимости от времени реакции

1 г гиалуроновой кислоты (молекулярная масса: около 3 миллиона дальтон, производитель: LG Life Sciences) растворяли в 0,25 н. растворе NaOH в концентрации 20% по массе, и предварительно перемешивали, чтобы порошок не летел. Для определения степени смешивания использовали краситель, к смеси добавляли 1,4-бутандиолдиглицидиловый простой эфир в качестве сшивающего агента, гомогенно смешивали до того же состояния, после чего получали смесь, значение $\text{Tan } \delta$ которой в смешанном состоянии составляло 0,7 (Пример 1), 0,97 (Пример 2) или 1,39 (Пример 3) при 0,02 Гц. Наблюдали реологические свойства смеси в зависимости от времени реакции с использованием реометра (MCR301, Anton paar). Для сравнения, в качестве контрольной группы использовали непрореагировавшую смесь до добавления сшивающего агента.

Результаты показаны на Фиг. 1.

На Фиг. 1 показано, что когда значение $\text{Tan } \delta$ смеси составляет 0,7, 0,97 или 1,39 при 0,02 Гц, изменение вязкости реагирующего вещества в зависимости от времени находится в диапазоне от 40 миллионов до 150 миллионов сП, что указывает на то, что разложение и сшивка некоторой части сшитой смеси развиваются с течением времени.

Сравнительный пример 1: Получение сшитой гиалуроновой кислоты с однофазными характеристиками

Гиалуроновую кислоту (молекулярная масса: около 3 миллионов дальтон, производитель: LG Life Sciences) растворяли в растворе 0,25 н. NaOH в концентрации 10% по массе, добавляли 1,4-бутандиолдиглицидиловый простой эфир в качестве сшивающего агента и затем смешивали. После завершения смешивания смесь помещали на водяную баню с постоянной температурой и в результате реакции сшивания получали комок геля, который промывали буферным раствором и оставляли набухать.

Примеры 4-6: Получение сшитой гиалуроновой кислоты как с однофазными, так и с двухфазными характеристиками

Сшитую гиалуроновую кислоту получали путем сшивания смеси, полученной в Примерах 1-3, измельчали до подходящего размера, промывали солевым раствором и оставляли набухать. Сшитую гиалуроновую кислоту получали после измельчения с использованием измельчающего устройства.

Экспериментальный пример 1: Исследование вязкоупругости сшитой гиалуроновой кислоты по настоящему изобретению, имеющей как однофазные, так и многофазные характеристики

Значение вязкоупругости получали при частоте 0,02 Гц после стерилизации сшитой гиалуроновой кислоты из Сравнительного примера 1 и Примеров 4-6 и затем

осуществляли анализ $\tan \delta$.

Результаты показаны в Таблице 1.

Таблица 1

Вязкоупругость после стерилизации	$\tan \delta$	Когезивность, %	Упругость, %	Фаза
Пример 4	0,34	108,8	74,7	Двухфазная
Пример 5	0,20	116,9	83,1	Двухфазная
Пример 6	0,27	113,6	78,8	Двухфазная
Сравнительный пример 1	0,40	101,78	71,1	Однофазная

В Таблице 1 показано, что сшитая гиалуроновая кислота по настоящему изобретению имеет превосходную когезивность, которая соответствует вязкости, и превосходную упругость по сравнению со Сравнительным примером 1, что подтверждает, что сшитая гиалуроновая кислота по настоящему изобретению имеет отличную вязкоупругость. Кроме того, в то время как сшитая гиалуроновая кислота в Сравнительном примере 1 имеет однофазную характеристику, может быть установлено, что сшитая гиалуроновая кислота по настоящему изобретению имеет двухфазную характеристику.

Экспериментальный пример 2: Исследование устойчивости к ферменту сшитой гиалуроновой кислоты по настоящему изобретению

Сшитую гиалуроновую кислоту из Примера 5 и Сравнительного примера 1 в заключение стерилизовали после измельчения, помещали 0.6 г в пробирку Эппендорфа и добавляли 6 мкл гиалуронидазы 500 Ед/мл, гомогенно смешивали и затем измеряли вязкоупругие свойства с помощью реометра.

Результат показан на Фиг. 2.

На Фиг. 2 показано, что сшитая гиалуроновая кислота по настоящему изобретению имеет превосходные вязкоупругие свойства даже при обработке гиалуронидазой, по сравнению со Сравнительным примером 1, что является подтверждением того, что сшитая гиалуроновая кислота по настоящему изобретению имеет отличную устойчивость к ферменту.

Формула изобретения

1. Композиция для получения сшитой гиалуроновой кислоты, содержащая щелочной водный раствор гиалуроновой кислоты с концентрацией от 15 до 25 мас. % и сшивающий агент и имеющая значение коэффициента механических потерь ($\tan \delta$) от 0,5 до 1,5 при частоте от 0,02 до 1 Гц.

2. Композиция для получения сшитой гиалуроновой кислоты по п. 1, где значение $\tan \delta$ составляет от 0,5 до 1,5 при частоте 0,02 Гц.

3. Композиция для получения сшитой гиалуроновой кислоты по п. 1, где молекулярная масса гиалуроновой кислоты составляет от 100000 до 5000000.

4. Композиция для получения сшитой гиалуроновой кислоты по п. 1, где щелочной водный раствор представляет собой раствор NaOH.

5. Композиция для получения сшитой гиалуроновой кислоты по п. 1, где сшивающий агент представляет собой 1,4-бутандиолдиглицидиловый простой эфир.

6. Способ получения сшитой гиалуроновой кислоты, включающий:

получение гиалуроновой кислоты путем сшивания композиции для получения сшитой

гиалуроновой кислоты по любому из пп. 1-5 (стадия 1); и

получение суспензии сшитой гиалуроновой кислоты путем дробления сшитой гиалуроновой кислоты, промывки солевым раствором и набухания и измельчения сшитой гиалуроновой кислоты (стадия 2).

5

10

15

20

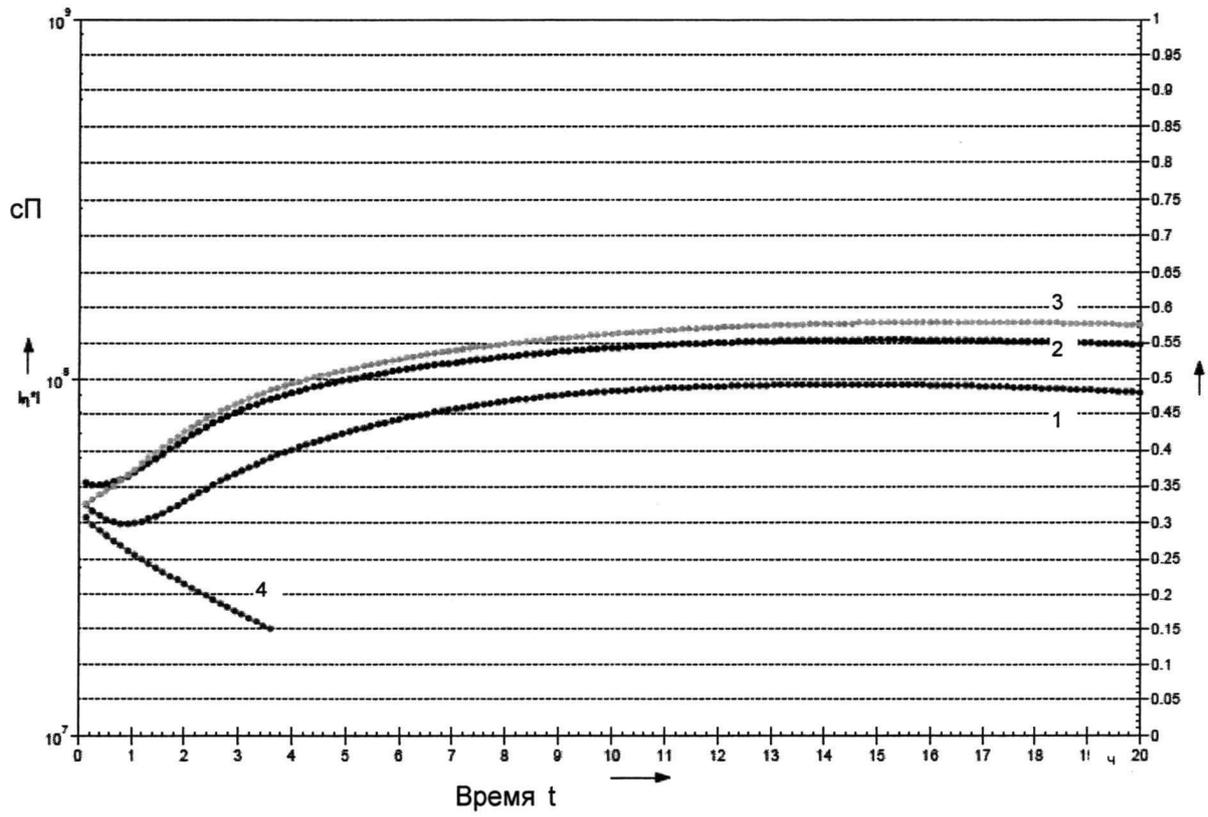
25

30

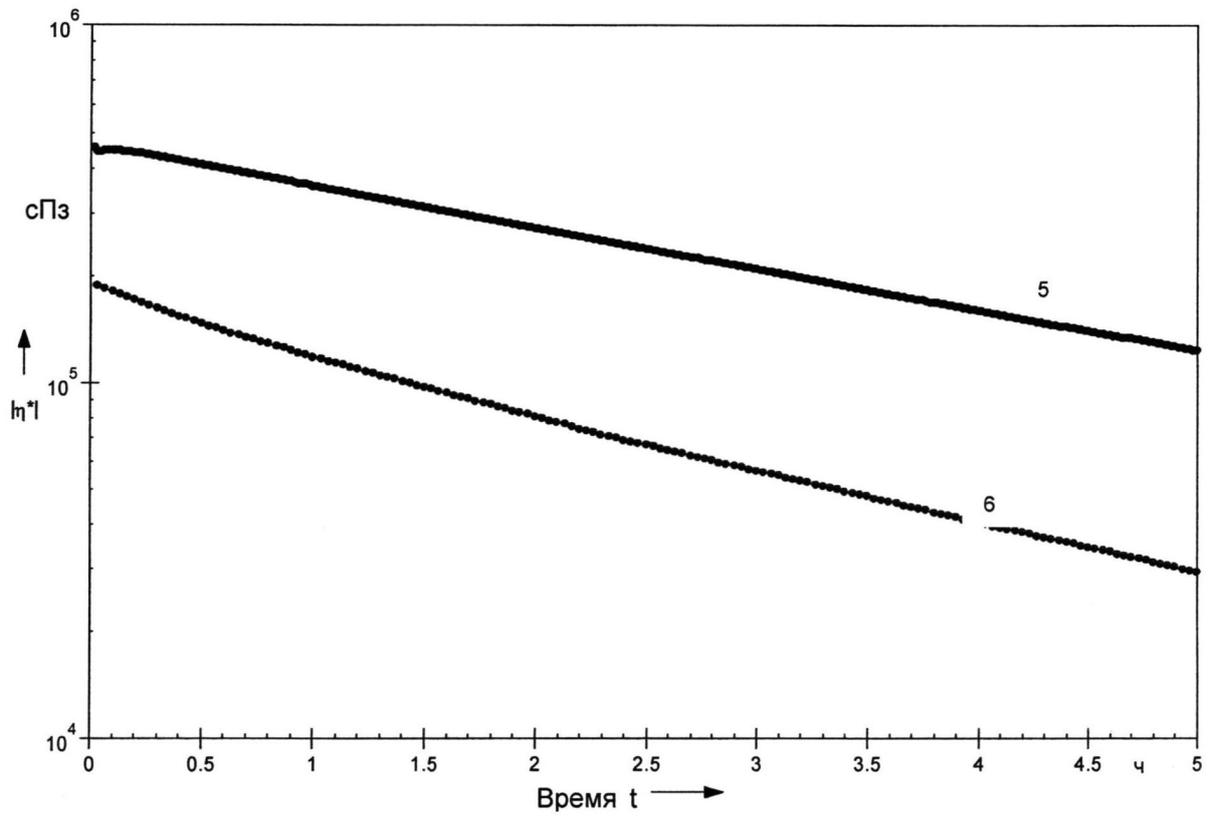
35

40

45



Фиг. 1



Фиг. 2