

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034400**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>G01N 21/88</i> (2006.01) |
| 2020.02.04 | | <i>B01L 9/06</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>G01M 3/02</i> (2006.01) |
| 201791888 | | <i>G01M 3/38</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>G01N 21/90</i> (2006.01) |
| 2016.02.17 | | |

(54) **УСТРОЙСТВО И СПОСОБ ТЕСТИРОВАНИЯ ГЕРМЕТИЧНОСТИ ЗАПОЛНЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ КОНТЕЙНЕРА**

- | | |
|---|-------------------|
| (31) 62/119,589 | (56) US-A-3751172 |
| (32) 2015.02.23 | US-A-3458967 |
| (33) US | US-A-2479743 |
| (43) 2017.12.29 | US-A-4382679 |
| (86) PCT/US2016/018173 | |
| (87) WO 2016/137789 2016.09.01 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US) | |
| (72) Изобретатель:
Ангермунд Стив, Карриер Джордж, Ку
Джо Джай (US) | |
| (74) Представитель:
Угрюмов В.М. (RU) | |

(57) Описано контрольно-измерительное устройство и способ тестирования и проверки целостности контейнера. Контрольно-измерительное устройство содержит угловой элемент и элемент визуального наблюдения, прикрепленный к угловому элементу. Взятые вместе угловой элемент и элемент визуального наблюдения выполнены с возможностью удерживания контейнера, подлежащего анализу. Контрольно-измерительное устройство также включает опору, прикрепленную к угловому элементу, при этом опора содержит углубление, выполненное с возможностью удерживания под углом углового элемента. Контрольно-измерительное устройство также включает держатель источника света, прикрепленный к элементу визуального наблюдения, опорную стойку, примыкающую к держателю источника света, и по меньшей мере один источник света, проходящий через держатель источника света. Источник света имеет первый конец, проходящий в направлении от держателя источника света, и второй конец, проходящий внутри держателя источника света, от которого распространяется свет. Свет от источника света распространяется в направлении элемента визуального наблюдения. Элемент визуального наблюдения включает по меньшей мере одно окно визуального наблюдения. Линзы расположены между вторым концом источника света и элементом визуального наблюдения, и фильтр расположен между линзами и элементом визуального наблюдения.

034400 B1

034400 B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США 62/119589, поданной 23 февраля 2015 г., содержание которой включено в данное описание посредством отсылки.

Сведения о предшествующем уровне техники

А. Область техники, к которой относится изобретение.

В целом, данное изобретение относится к тестированию целостности герметизации контейнера и, в частности, устройству и способу тестирования и проверки целостности герметизации контейнера.

В. Описание предшествующего уровня техники.

Целостность герметизации контейнера (Container Closure Integrity, CCI) фармацевтического продукта для парентерального введения определяется как способность системы контейнер/укупорка (Container Closure System) обеспечивать защиту и поддерживать качество стерильного лекарственного препарата на протяжении всего срока хранения. Эффективность компонентов первичной упаковки (определенных как любые компоненты упаковки, которые находятся или могут находиться в непосредственном контакте с лекарственной формой), входящих в систему контейнер/укупорка, должна быть доказана в отношении сохранения стерильности путем предотвращения проникновения внутрь или утечки из герметичного контейнера.

Тестирование целостности герметизации контейнера используют для подтверждения целостности и стерильности контейнера или контейнера, заключенного внутри или являющегося частью системы доставки, для оценки проникновения патогенных микроорганизмов. Тестирование целостности герметизации контейнера наглядно подтверждает целостность упаковки, связанная с защитой стерильного продукта. Должен сохраняться эффективный барьер, препятствующий проникновению микроорганизмов, потенциально активных газов (например, кислород) или в некоторых случаях потере вакуума. Примеры такого рода тестирования целостности включают тест на проникновение микроорганизмов и тест на проникновение красителя.

Разнообразные красители являются подходящими для использования в тесте на проникновение красителя, но наиболее распространенным является метиленовый синий. В общей методологии используют исследуемые образцы и положительные контрольные образцы и погружают их в ванну с красителем. Положительные контрольные образцы обычно намеренно повреждают с использованием капиллярных трубок с известным внутренним диаметром для подтверждения проникновения красителя в ходе процедуры тестирования. Ванну помещают в камеру давления, в которой создают вакуум и иногда давление в течение определенного количества времени. Образцы удаляют из камеры давления, споласкивают и анализируют путем определения визуально видимого присутствия красителя. Визуальный тест с детекцией *in situ* (содержимое остается в устройстве) является относительно простым для исполнения, подходящим для использования в контроле качества окружающей среды, и снижает риск загрязнения красителя в результате переноса содержимого контейнера для анализа. Конкретные детали методологии, используемой в промышленности, значительно различаются по величинам давления и времени выдержки при этих величинах давления, чувствительности способа, использованию положительных контролей, размеру повреждения контролей и типу обнаружения, используемому для определения проникновения красителя в образец.

В настоящее время не существует способа тестирования сложных устройств в сборе, заполненных лекарственным средством (таких как автоматический медицинский шприц), с эквивалентной чувствительностью.

Таким образом, желательно обеспечить способ и/или устройство для улучшения визуальной проверки образца. Также желательно обеспечить способ визуальных проверок, выполняемых на сложных устройствах (таких как автоматический медицинский шприц) без необходимости манипуляции с тестируемыми образцами (т.е. его раскрытия или выдавливания содержимого).

Краткое описание изобретения

Следующие варианты осуществления и их аспекты описаны и проиллюстрированы в сочетании с системами, инструментами и способами, которые рассматриваются как типичные и иллюстративные, не ограничивающие объем изобретения.

В одном аспекте описано контрольно-измерительное устройство для тестирования целостности контейнера. Контрольно-измерительное устройство содержит угловой элемент и элемент визуального наблюдения, прикрепленный к угловому элементу. Угловой элемент и элемент визуального наблюдения, вместе взятые, выполнены с возможностью удерживания контейнера, подлежащего анализу. Контрольно-измерительное устройство также включает опору, прикрепленную к угловому элементу, при этом опора включает углубление, выполненное с возможностью удерживания под углом углового элемента. Также контрольно-измерительное устройство включает держатель источника света, прикрепленный к элементу визуального наблюдения, опорную стойку, примыкающую к держателю источника света, и по меньшей мере один источник света, проходящий через держатель источника света. Источник света имеет первый конец, проходящий в направлении от держателя источника света, и второй конец, проходящий внутри держателя источника света, от которого распространяется свет. Свет от источника света распространяется в направлении элемента визуального наблюдения. Элемент визуального наблюдения включа-

ет по меньшей мере одно окно визуального наблюдения. Линзы расположены между вторым концом источника света и элементом визуального наблюдения, и фильтр расположен между линзами и элементом визуального наблюдения.

В другом аспекте описан способ тестирования герметизации контейнера на целостность с использованием контрольно-измерительного устройства. Способ включает обеспечение контрольно-измерительного устройства, содержащего угловой элемент и элемент визуального наблюдения, прикрепленный к угловому элементу. Угловой элемент и элемент визуального наблюдения выполнены с возможностью удерживания подлежащего анализу контейнера для образцов. Контрольно-измерительное устройство, кроме того, включает опору, прикрепленную к угловому элементу, при этом опора включает углубление, выполненное с возможностью удерживания под углом углового элемента, держатель источника света, прикрепленный к элементу визуального наблюдения, опорную стойку, примыкающую к держателю источника света, и по меньшей мере один источник света, проходящий через держатель источника света, и второй конец, проходящий внутри держателя источника света, от которого распространяется свет. Свет от источника света распространяется в направлении элемента визуального наблюдения. Контрольно-измерительное устройство также включает по меньшей мере одно окно визуального наблюдения, расположенное на элементе визуального наблюдения. Кроме того, способ включает обеспечение контейнера для образцов, погружение контейнера для образцов в ванну с флуоресцентным красителем, помещение ванны с красителем в камеру для подвергания воздействию цикла давление-вакуум, промывку контейнера для образцов, помещение контейнера для образцов в угловой элемент контрольно-измерительного устройства и визуальный осмотр контейнера для образцов через окно визуального наблюдения. При визуальном осмотре контейнера для образцов через окно визуального наблюдения достигается его визуальная проверка при комнатном освещении без необходимости использования аналитических инструментов.

В дополнение к описанным выше в качестве примера аспектам и вариантам осуществления другие аспекты и варианты осуществления станут очевидными при обращении к чертежам и ознакомлении со следующим подробным описанием.

Краткое описание чертежей

На чертежах в качестве примера показаны варианты осуществления изобретения. Предполагается, что варианты осуществления и фигуры, описанные в настоящем документе, рассматриваются скорее как иллюстративные, а не ограничивающие объем изобретения.

На фиг. 1 показан перспективный вид спереди контрольно-измерительного устройства согласно настоящему изобретению;

на фиг. 2 - перспективный вид сзади устройства, изображенного на фиг. 1;

на фиг. 3a - вид в крупном масштабе части устройства, изображенного на фиг. 1;

на фиг. 3b - вид сбоку части, изображенной на фиг. 3a;

на фиг. 4 - вид в поперечном разрезе устройства, изображенного на фиг. 1;

на фиг. 5 - альтернативный вариант осуществления устройства;

на фиг. 6 - общая схема иллюстративного способа согласно настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

Описано контрольно-измерительное устройство, предназначенное для использования вместе с контейнером, содержащим образец, такой как автоматический медицинский шприц. Контрольно-измерительное устройство способно оценивать целостность герметизации различных контейнеров и сложных систем доставки без необходимости в физической манипуляции с контейнерами. Контрольно-измерительное устройство повышает эффективность анализа целостности герметизации контейнера путем усиления обнаруживаемости отслеживающего агента.

Например, контрольно-измерительное устройство позволяет осуществлять визуальную проверку целостности герметизации контейнера без необходимости использования аналитических инструментов. Контрольно-измерительное устройство может быть приспособлено для образцов различной формы, отслеживающих агентов и условий естественного освещения. Использование отдельно взятого контрольно-измерительного устройства позволяет провести качественное тестирование целостности герметизации контейнера. Проведение количественного анализа возможно при использовании контрольно-измерительного устройства в сочетании с аналитическим инструментом. Например, с помощью спектрофотометра UV-Vis можно измерить поглощение образца при определенных длинах волн для расчета концентрации красителя, проникающего внутрь тестируемого образца.

На фиг. 1 показано в качестве примера контрольно-измерительное устройство 100, предназначенное для использования с тестируемым образцом, таким как контейнер 200. В одном варианте осуществления в контрольно-измерительное устройство 100 может быть помещено множество контейнеров 200 для проверки. Таким образом, контрольно-измерительное устройство 100 может одновременно удерживать три контейнера 200 для анализа. Это позволяет разместить положительный стандарт (известный контейнер с красителем) и отрицательный контроль (контейнер без красителя) рядом с тестируемым контейнером в качестве образцов сравнения (сравнительное испытание). Контейнеры 200 и способ анализа описаны

более подробно ниже.

Контрольно-измерительное устройство 100 состоит из модульных элементов, что позволяет использовать различные инструменты и тестируемые образцы, обладающие различными физическими свойствами. Контрольно-измерительное устройство 100 включает угловой элемент 102. Угловой элемент 102 может быть соединен с элементом визуального наблюдения 104. Угловой элемент и элемент визуального наблюдения 102, 104, вместе взятые, вмещают один или несколько контейнеров 200. Угловой элемент 102 может быть прикреплен к элементу визуального наблюдения 104 с помощью, например, одного или нескольких установочных штифтов. Однако следует понимать, что угловой элемент 102 и элемент визуального наблюдения 104 могут быть прикреплены друг к другу с помощью любых известных средств крепления. Элемент визуального наблюдения 104 может включать одно или несколько окон визуального наблюдения 105 для визуального осмотра контейнера 200. Окно визуального наблюдения 105 может включать оптический фильтр, линзы или зеркала (не показано) для контроля длины волны и/или интенсивности видимой люминесценции от отслеживаемого агента.

Угловой элемент 102 также прикреплен к основанию или опорному элементу 106. Опорный элемент 106 может быть расположен в конце углового элемента 102 на противоположной стороне от элемента визуального наблюдения 104. Опорный элемент 106 включает углубление 108, в котором расположен угловой элемент 102. Углубление 108 сконструировано таким образом, что угловой элемент 102 и, следовательно, контейнер 200 зафиксированы под углом относительно вертикали. Более подробное описание угла будет представлено ниже со ссылкой на фиг. 3а и 3б.

Обращаясь снова к фиг. 1 можно видеть, что контрольно-измерительное устройство 100 также включает держатель источника света 110, прикрепленный к элементу визуального наблюдения 104. Держатель источника света 110 расположен, по существу, горизонтально и под углом относительно элемента визуального наблюдения 104. Элемент визуального наблюдения 104 может быть прикреплен к держателю источника света 110 с помощью крепежной детали, такой как, например, винты. Однако следует понимать, что элемент визуального наблюдения 104 и держатель источника света 110 могут быть прикреплены друг к другу с помощью любых известных средств крепления.

Опорная стойка 112 прикреплена к держателю источника света 110. Опорная стойка 112 проходит в направлении вниз и, по существу, вертикально от держателя источника света 110 для стабилизации контрольно-измерительного устройства.

Как лучше видно на фиг. 2, один или несколько источников света 114 прикреплены к держателю источника света 110. В одном варианте осуществления держатель источника света 110 включает множество отверстий 113, через которые вставлены источники света 114. Источники света 114 могут быть прикреплены к отверстиям 113 в держателе источника света 110 с помощью крепежной детали, такой как, например, винты. Однако следует понимать, что источники света 114 могут быть прикреплены к держателю источника света 110 с помощью любых известных средств крепления. Каждый из источников света 114 может иметь первый конец 115 и второй конец 117. Первый конец 115 проходит в направлении от держателя источника света 110, а второй конец 117 проходит внутри держателя источника света. Свет распространяется от второго конца 117 в направлении элемента визуального наблюдения 104, как указано стрелкой на фиг. 4.

Источники света 114 могут представлять собой, например, светодиоды (LED). Светодиоды (LED) имеют узкий диапазон длин волн для увеличения поглощения и уменьшения помех от других длин волн. В одном варианте осуществления свет от источников света 114 представляет собой синий свет. Другие типы света также могут быть использованы в зависимости от применения и типа используемого при тестировании красителя.

Как показано на фиг. 3а и 3б, опора 106 включает углубление 108. Углубление 108 удерживает угловой элемент под углом α относительно вертикали. Предпочтительно угол α составляет 45° с направлением падающего пучка света таким образом, что пучок проходит через окно в образце, но не соответствует полю зрения наблюдателя. Это способствует видимости флуоресценции красителя в контейнере 200 и снижает помехи от источника света 114. Однако возможны также другие углы в зависимости от применения и используемого способа.

На фиг. 4 показан вид в поперечном разрезе контрольно-измерительного устройства 100. Фокусирующие линзы 116 и фильтр 118 могут быть расположены на втором конце 117 источника света 114. Фокусирующие линзы 116 фокусируют пучок света на представляющую интерес область контейнера, например окно автоматического медицинского шприца. Фокусирующие линзы 116 уменьшают интерференцию света, отражающегося от корпуса контейнера. Фильтр 118 может представлять собой полосовой фильтр, который пропускает только свет с длиной волны около 470 нм (целевая длина волны от источника света), но отражает свет при других длинах волн в спектре. Фильтр 118 также уменьшает помехи от других длин волн.

Как указано выше, окно визуального наблюдения 105 может также включать фильтр 120. Фильтр 120 может представлять собой оптический полосовой фильтр, который пропускает только свет при ~ 515 нм (длина волны флуоресцентного свечения от красителя) и отражает все другие длины волн. Фильтр 120 блокирует помехи от других длин волн для улучшения визуальной чувствительности флуоресценции

красителя.

Как указано выше, некоторое количество различных контейнеров может быть подвергнуто анализу с использованием контрольно-измерительного устройства 100. Например, автоматические медицинские шприцы, шприцы, пробирки, мешочки, кассеты для лекарственных средств и "патч-помпы" могут быть подвергнуты анализу с использованием контрольно-измерительного устройства 100. Угловой элемент 102 и элемент визуального наблюдения 104 могут быть модифицированы таким образом, чтобы вмещать различные контейнеры.

В другом варианте осуществления угловой элемент 102 и элемент визуального наблюдения 104 могут быть также приспособлены для использования адаптера для размещения различных контейнеров. Один из примеров такого адаптера 300 показан на фиг. 5. Адаптер 300 установлен под углом внутри углового элемента 102 и элемента визуального наблюдения 104. Контейнер 200, такой как шприц, может быть вставлен в адаптер 300 для размещения надлежащим образом в контрольно-измерительном устройстве 100. Затем контейнер 200 можно визуально осматривать с использованием окна визуального наблюдения 105.

Во время функционирования контрольно-измерительное устройство 100 используют в сочетании со способом тестирования герметизации контейнера на целостность. При обращении к фиг. 6 способ включает погружение контейнера, содержащего тестируемый образец, такого как контейнер 200, в ванну или чан с красителем. В одном варианте осуществления используют флуоресцентный краситель. Флуоресцентный краситель позволяет осуществить простую визуальную детекцию, которая является достаточно чувствительной для обнаружения незначительных повреждений с размером, например, 5 мкм. Флуоресцентные свойства молекулы обеспечивают зеленое свечение при воздействии синего света. Однако также могут быть использованы другие типы красителей или комбинации красителей и света.

Краситель должен покрывать образец полностью. Затем чан помещают в камеру давления, в которой применяют вакуум. В одном варианте осуществления вакуум достигает давления около 11,8 PSIA, и вакуум применяют в течение как минимум около 30 мин. Затем систему возвращают к атмосферному давлению в течение периода времени, составляющего как минимум около 30 мин, для приведения контейнеров в равновесное состояние. Следует понимать, что конкретное давление и время могут различаться в зависимости от типа используемого контейнера и красителя.

Затем давление применяют в течение как минимум около 15 мин. В одном варианте осуществления давление достигает около 29,7 PSIA. Затем систему возвращают к атмосферному давлению в течение периода времени, составляющего около 30 мин, для приведения контейнеров в равновесное состояние. Еще раз следует понимать, что конкретное давление и время могут различаться в зависимости от типа используемого контейнера и красителя.

Затем контейнер 200 удаляют из камеры давления, промывают чистой водой и анализируют. Контейнер 200 может быть подвергнут визуальной проверке при комнатном освещении, чтобы убедиться в полном удалении флуоресцентного красителя и отсутствии визуальных дефектов в контейнере.

Затем контейнер 200 помещают в угловую часть 102 контрольно-измерительного устройства 100. Как указано выше, положительный и отрицательный контрольные образцы помещают с двух сторон от контейнера 200 в качестве образцов сравнения (сравнительное испытание) в отношении флуоресценции. Пользователь или наблюдатель затем осматривает контейнер 200 через окно визуального наблюдения 105. Если образец испускает зеленое свечение, то подтверждается пропускание флуоресцентного красителя и, следовательно, контейнер 200 был поврежден и не является стерильным. Если образец не испускает зеленого свечения, а скорее имеет темно-черный вид (или отсутствие зеленого свечения), то контейнер 200 не был поврежден. Если анализ является неясным, то может быть применен спектрофотометрический анализ.

В одном варианте осуществления источники света 114 включают свет длиной волны 470 нм, который оптимизирован к длине волны пика поглощения флуоресцентного красителя, используемого в качестве отслеживающего агента. Более высокое поглощение света приводит к более высокой флуоресценции красителя.

Контрольно-измерительное устройство 100 может быть изготовлено из полимера, такого как, например, сополимер полиоксиметилена Delrin. В другом варианте осуществления контрольно-измерительное устройство 100 может быть изготовлено из других подходящих материалов.

Повышенная чувствительность теста согласно настоящей заявке улучшает обнаружение потенциальных разрушений, что повышает качество продукта и устойчивость процесса. Контрольно-измерительное устройство является универсальным и может работать с различными устройствами, и оптимизирует разработку способа, экономя время (месяцы) и требуемые тестируемые образцы (20-315 пробирок или шприцев).

Несмотря на то, что ряд иллюстративных аспектов и вариантов осуществления описано выше, специалисты в данной области признают, что возможны еще другие их модификации, перестановки, добавления и подкомбинации признаков раскрытых вариантов осуществления. Таким образом, предполагается, что следующие прилагаемые пункты формулы изобретения и пункты формулы изобретения, далее внесенные на рассмотрение, толкуются включающими все подобные модификации, перестановки, до-

бавления и подкомбинации как находящиеся в пределах их истинной сущности и объема.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Контрольно-измерительное устройство для тестирования целостности заполненного лекарственным средством контейнера, при этом контрольно-измерительное устройство содержит угловой элемент;

элемент визуального наблюдения, прикрепленный к угловому элементу, при этом угловой элемент и элемент визуального наблюдения выполнены с возможностью удерживания контейнера, подлежащего анализу, причем контейнер герметизирован и заполнен лекарственным средством;

опору, прикрепленную к угловому элементу, при этом опора включает углубление, выполненное с возможностью удерживания углового элемента под углом относительно вертикали;

держатель источника света, прикрепленный к элементу визуального наблюдения;

опорную стойку, примыкающую к держателю источника света;

по меньшей мере один источник света, проходящий через держатель источника света, при этом источник света имеет первый конец, проходящий в направлении от держателя источника света, и второй конец, проходящий внутри элемента источника света, от которого распространяется свет, при этом свет от источника света распространяется в направлении элемента визуального наблюдения;

по меньшей мере одно окно визуального наблюдения, расположенное на элементе визуального наблюдения;

линзы, расположенные между вторым концом источника света и элементом визуального наблюдения; и

фильтр, расположенный между линзами и элементом визуального наблюдения.

2. Контрольно-измерительное устройство по п.1, отличающееся тем, что источник света представляет собой синий свет.

3. Контрольно-измерительное устройство по п.1, отличающееся тем, что угол относительно вертикали составляет 45° .

4. Контрольно-измерительное устройство по п.1, отличающееся тем, что окно визуального наблюдения включает оптический фильтр, линзы или зеркала.

5. Контрольно-измерительное устройство по п.1, отличающееся тем, что контейнер, подлежащий анализу, представляет собой автоматический медицинский шприц, шприц, пробирку, мешочек, кассету для лекарственных средств или патч-помпу.

6. Контрольно-измерительное устройство по п.1, кроме того, содержащее адаптер, выполненный с возможностью прикрепления к контрольно-измерительному устройству для размещения различных контейнеров.

7. Способ тестирования герметизации контейнера на целостность с использованием контрольно-измерительного устройства по любому из пп.1-6, включающий

погружение контейнера в чан с флуоресцентным красителем;

помещение чана с красителем в камеру для подвергания воздействию цикла давление-вакуум;

споласкивание исследуемого контейнера;

помещение исследуемого контейнера в угловой элемент контрольно-измерительного устройства по любому из пп.1-6;

распространение света от источника света в направлении элемента визуального наблюдения и

осмотр исследуемого контейнера через окно визуального наблюдения;

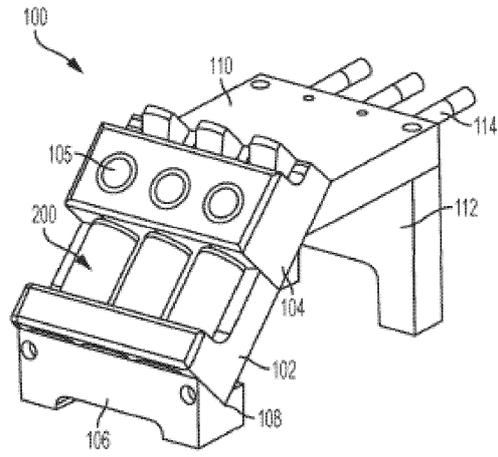
при этом при осмотре исследуемого контейнера через окно визуального наблюдения визуальную проверку исследуемого контейнера осуществляют без необходимости использования аналитических инструментов.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что при осмотре контейнера через окно визуального наблюдения испускается зеленое свечение в случае присутствия красителя в контейнере и темно-черное свечение в случае отсутствия красителя в контейнере.

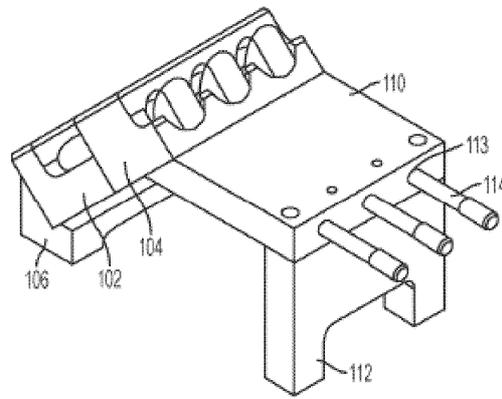
9. Способ по п.7, кроме того, включающий помещение положительного контрольного контейнера и отрицательного контрольного контейнера в контрольно-измерительное устройство в непосредственной близости с исследуемым контейнером.

10. Способ по п.7, отличающийся тем, что источник света представляет собой синий свет.

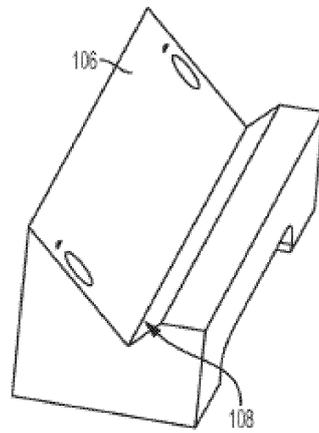
11. Способ по п.7, отличающийся тем, что контейнер представляет собой автоматический медицинский шприц, шприц, пробирку, мешочек, кассету для лекарственных средств или патч-помпу.



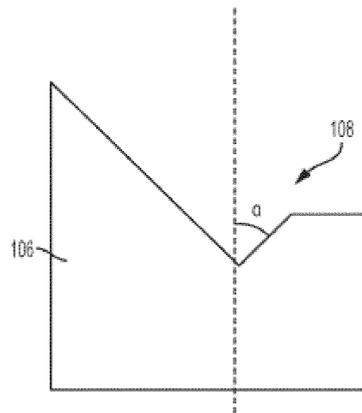
Фиг. 1



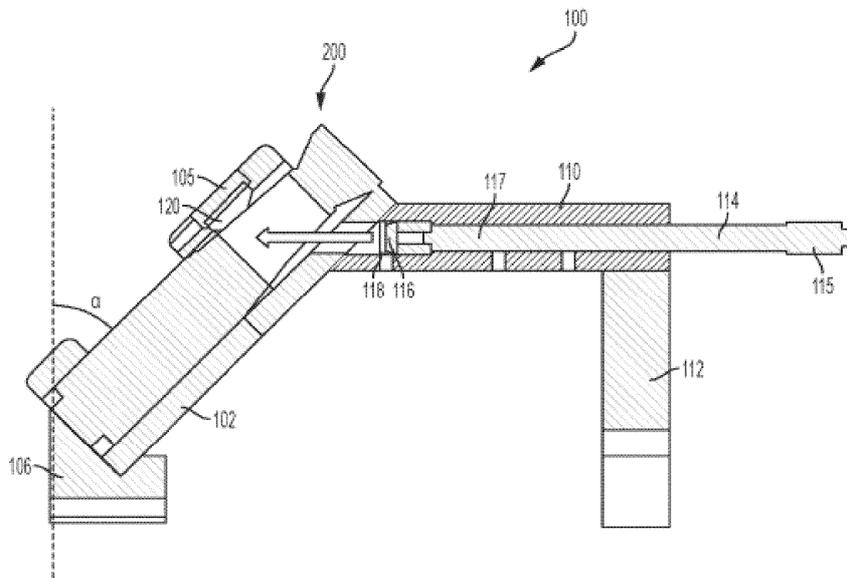
Фиг. 2



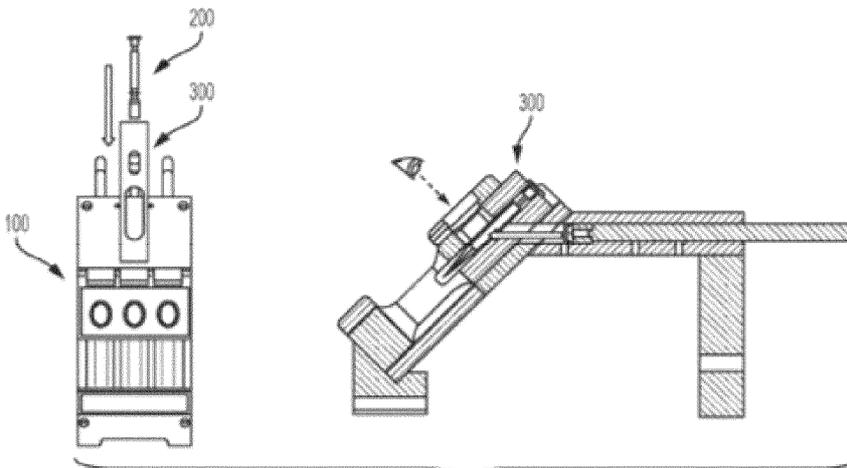
Фиг. 3А



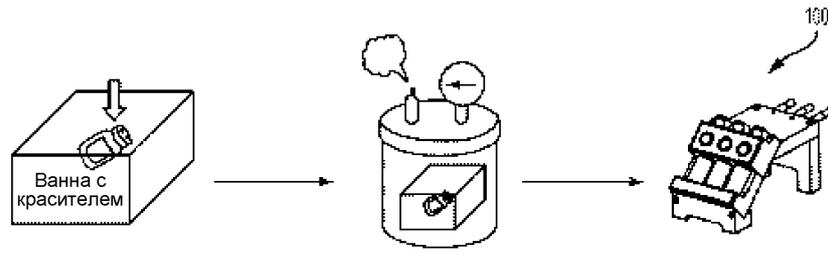
Фиг. 3В



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6