



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61L 27/24 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016105242, 07.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.07.2014

Дата регистрации:
29.11.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.07.2013 TR 2013/09048

(43) Дата публикации заявки: 30.08.2017 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 29.11.2018 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.02.2016

(86) Заявка РСТ:
TR 2014/000251 (07.07.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/012775 (29.01.2015)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ОЗЕР Кевсер Озген (TR),
ГОКДЖЕ Эврен Хоман (TR),
ЭРОГЛУ Ипек (TR),
ТАНРЫВЕРДЫ Сакыне Тунджай (TR)

(73) Патентообладатель(и):

ДЕРМИС ФАРМА САГЛИК ВЭ
КОЗМЕТИК УРУНЛЕРИ САНАЙИ ВЭ
ТИДЖАРЕТ АНОНИМ ШИРКЕТИ (TR)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: СА 2613026 А1, 15.07.2009. US
2013137178 А1, 30.05.2013. KR 100271732 В1,
15.11.2000. РАХМАТУЛЛИН Р.Р.
Биопластический материал на основе
гиалуроновой кислоты: биофизические
аспекты фармакологических свойств.
Фармация N4, 2011, стр. 36-40.

(54) ДЕРМАЛЬНАЯ МАТРИЦА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МАТРИЦЫ, КОТОРАЯ ИМЕЕТ
СИНЕРГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЧАСТИЦ, КОТОРЫЕ ОБЕСПЕЧИВАЮТ
ЗАЖИВЛЕНИЕ ТКАНИ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к дермальным матрицам, имеющим в своей структуре нагруженные ресвератролом микрочастицы. Также раскрыт способ получения указанных матриц, включающий стадии получения системы дермальной матрицы, формирования

микрочастиц, объединения микрочастиц с системой дермальной матрицы. Группа изобретений обеспечивает расширение арсенала терапевтических средств, способствует ускорению заживления хронических ран. 2 н. и 10 з.п. ф-лы, 1 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61L 27/24 (2006.01)

(21)(22) Application: **2016105242, 07.07.2014**

(24) Effective date for property rights:
07.07.2014

Registration date:
29.11.2018

Priority:

(30) Convention priority:
25.07.2013 TR 2013/09048

(43) Application published: **30.08.2017 Bull. № 25**

(45) Date of publication: **29.11.2018 Bull. № 34**

(85) Commencement of national phase: **25.02.2016**

(86) PCT application:
TR 2014/000251 (07.07.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/012775 (29.01.2015)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**OZER Kevser Ozgen (TR),
GOKDZHE Evren Khoman (TR),
EROGLU Ipek (TR),
TANRYVERDY Sakyne Tundzhaj (TR)**

(73) Proprietor(s):

**DERMIS FARMA SAGLIK VE KOZMETIK
URUNLERI SANAJI VE TIDZHARET
ANONIM SHIRKETI (TR)**

(54) **DERMAL MATRIX AND METHOD OF PRODUCING MATRIX HAVING SYNERGISTIC EFFECTS,
COMPRISING MICROPARTICLES WHICH PROVIDES TISSUE REPAIR**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to dermal matrices having within their structure microparticles loaded with resveratrol. Also disclosed is a method of obtaining said matrices, including steps of obtaining a dermal matrix system, forming microparticles,

combining the microparticles with the dermal matrix system.

EFFECT: group of inventions widens the range of therapeutic agents, helps accelerate the healing of chronic wounds.

12 cl, 1 dwg

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Это изобретение относится к дермальным матрицам и способу ее получения, которые используют при лечении хронических ран, которые делают возможным быстрое заживление кожной ткани и которые содержат в своей структуре микрочастицы, имеющие антиоксидантные средства с синергическими эффектами.

ИЗВЕСТНЫЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В наше время при лечении хронических ран используют стандартные продукты, такие как кремы, гели, лосьоны и мази. Для того чтобы указанные продукты были эффективны при лечении, их нужно часто наносить. Кроме того, также следует стандартизировать наносимую дозу.

Однако существуют современные мази, которые могут устранять эти проблемы, которые являются частью стандартного подхода. В таких лечебных применениях способы переноса ксенотрансплантата и трансплантата используют для того, чтобы замещать новыми тканями области большой потери тканей. Эти способы болезненны и одновременно могут иметь недостатки, связанные с донорством.

На последнем этапе известного наиболее современного лечения хронических ран используют инновационные составы. Системы микрочастиц и системы матриц обеспечивают благоприятные способы лечения по сравнению со способами известного уровня техники. В результате проведенного исследования литературы обнаружено, что разработаны матрицы, содержащие средства, которые помогают лечить определенную область и которые обеспечивают необходимую механическую опору, посредством окклюзионного эффекта компенсируя утрату тканевой области в результате различных повреждений. Получены дермальные матрицы, в частности, содержащие композиции коллагена-хитозана, коллагена-желатина, коллагена-гликозаминогликанов и коллагена-гиалуроновой кислоты, и посредством инкубации фибробластов на них наблюдали заживление раневой ткани.

Дермальные матрицы представляют собой системы, полученные с использованием естественных или синтетических полимеров для того, чтобы эффективно поддерживать клеточный рост, и их разработка и использование при лечении ран открывает новые горизонты. Основная задача этих структур состоит в том, чтобы восстанавливать ткань, которая повреждена, и нести различные биоматериалы и биоактивные молекулы в этот участок.

Имеются современные коммерческие продукты, заживляющие эпителий, которые обладают различными характеристиками. В указанных продуктах используют раневые пластыри, полученные с использованием хитозана, который является природным полимером, или используют такие полимеры, как синтетические полиуретаны и PLGA, и предоставляют среду, в которой кератиноциты образуют небольшие колонии в эпидермисе, и, тем самым, достигают более быстрого формирования эпителия. В указанных продуктах, где заменяют эпителий, предусмотрена двухмерная структура. Однако такие размеры, предпочтительные при формировании эпителия, не достаточны при заместительном лечении, для которого необходимы трехмерные структуры.

Раневая область открыта для инфицирования и схожих осложнений, и наиболее эффективный подход для предотвращения инфекций состоит в обеспечении эффективного лечения как можно скорее. Первые шесть часов являются более важным временным интервалом в отношении формирования бактериальной колонизации после ранения. Наиболее эффективный способ предотвращения инфекции состоит в том, чтобы закрывать рану с использованием стерильных пластырей поверх ран и очищать рану в асептических условиях перед ее закрыванием стерильным пластырем, эти условия

даже более эффективны, чем лечение антибиотиками. По этой причине незамедлительное покрытие раны, усиление самостоятельного заживления кожного слоя и развитие ткани, полностью разделенной на слои, которая должна заменять тканевую область, представляют собой некоторые из ключевых вопросов, на которые следует обратить

внимание в текущих исследованиях.

Стандартные подходы (мази, кремы, гели, лосьоны), используемые при лечении ран, не способны решить основные проблемы, такие как инфекции ран, дегидратация, потери тепла, незащищенность живой ткани, белковые, эритроцитарные, лейкоцитарные, иммунные средства и потери олигоэлементов.

Одним из наиболее важных недостатков стандартных составов является то, что наносимое количество может меняться или варьировать, и в результате нанесенную дозу нельзя стандартизировать, а нанесение нужно осуществлять часто. Каждый раз, когда осуществляют нанесение, пациент ощущает боль и это делает процедуру лечения более сложной. Кроме того, поверхностно-активные средства или компоненты, такие как консерванты и отдушки, используемые в этих составах, могут вызывать аллергические реакции. Помимо стандартной терапии, перенос трансплантата, который представляет собой другое лечение, осуществляемое в случае большой потери ткани, также имеет много недостатков. Эти недостатки могут представлять собой заболевания, которые передаются от донора, или образование раны в донорной области, из которой берут трансплантат. Несмотря на то, что ауто трансплантаты представляют собой материалы, которые являются предпочтительными, в некоторых случаях они не могут являться любой подходящей кожной тканью, которую можно переносить у пациентов. В дополнение к этому, новая рана присутствует в области, откуда берут ткань трансплантата. Другой недостаток состоит в том, что эти процедуры могут требовать хирургического вмешательства. Полагают, что необходимы инновационные подходы для сокращения времени лечения, чтобы предотвращать осложнения, такие как инфекции, и чтобы преодолевать указанные недостатки.

Составы, полученные для того, чтобы достигать этих целей, которые содержат коллаген, хитозан и желатин, представляют собой двухмерные системы, и указанные двухмерные системы не достаточны для того, чтобы обеспечивать физическую поддержку. Для того чтобы преодолеть эту проблему использовали способы для того, чтобы гарантировать, что дермальные матрицы, полученные с использованием коллагена, являются трехмерными и содержат химические материалы, нарушающие условия, которые должны присутствовать для клеточного роста. В данном способе продукты, разработанные для достижения указанных целей, не содержат микрочастиц, и они действуют как раневой пластырь, где клетки могут расти немного быстрее.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предоставить дермальную матрицу, которая увеличивает эффективность лечения хронических ран и уменьшает время заживления и гарантирует заживление ткани.

Другая цель изобретения состоит в том, чтобы предоставить дермальную матрицу, которая не только содержит коллаген и ламинин, но также содержит микрочастицы, которые несут антиоксидантные средства, которые помогают увеличивать скорость заживления ткани, демонстрируя синергические эффекты.

Другая цель изобретения состоит в том, чтобы создать способ получения дермальной матрицы, которая делает возможным заживление ткани, где используют средства, сформированные из белков, расположенных внутри природной структуры дермы, и других компонентов.

Другая цель изобретения состоит в том, чтобы предоставить способ получения дермальной матрицы, которая поддерживает клеточный рост и заживление ткани, используя способ сшивки, который не является химическим способом.

Другая цель изобретения состоит в том, чтобы предоставить способ получения дермальной матрицы, которая делает возможным заживление ткани и препятствует разрушению теплочувствительных биоматериалов посредством применения процедуры лиофилизации.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

На приложенной фигуре представлен способ получения дермальной матрицы, обеспечивающей заживление ткани, которую получают для того, чтобы достигать цели данного изобретения, причем указанная фигура иллюстрирует следующее:

На фиг. 1 представлена блок-схема рассматриваемого способа по изобретению.

Способ (10) получения дермальной матрицы, имеющей синергические эффекты и обеспечивающей заживление ткани, характеризуется тем, что он содержит стадии:

- получение системы (11) дермальной матрицы,
- получение системы (111) раствора коллагена,
- добавление ламинина в раствор коллагена и смешивание (112),
- заморозка и хранение смеси (113),
- лиофилизация хранящейся смеси (114),
- сшивка лиофилизата (115),
- формирование микрочастиц (12),
- получение водного раствора полимера (121),
- получение смеси фосфолипида, антиоксидантного средства и спирта (122),
- добавление водного раствора в спиртовую смесь и смешивание (123),
- распылительная сушка всей полученной смеси (124),
- объединение микрочастиц с системой (13) дермальной матрицы.

Рассматриваемый способ (10) по изобретению принципиально основан на получении системы дермальной матрицы и системы микрочастицы отдельно с последующим распылением микрочастиц на дермальную матрицу, таким образом объединяя эти две системы физически.

В соответствии с рассматриваемым способом (10) по изобретению прежде всего раствор коллагена получают (111) посредством добавления коллагена в раствор кислой кислоты для того, чтобы получать систему (11) дермальной матрицы. В предпочтительном применении по изобретению, бычий коллаген добавляют (111) при концентрации раствора кислой кислоты от 0,1% до 0,1 М.

После этого ламинин добавляют в раствор коллагена (112). В предпочтительном варианте осуществления изобретения берут 2,5 мл раствора коллагена, который был получен, и добавляют 20 мкл ламинина и все это смешивают на ледяной бане (112). При использовании ледяной бани стремятся предотвращать нарушение структуры белков, которые присутствуют внутри смеси. В предпочтительном варианте осуществления изобретения смешивание осуществляют на скорости 3000 циклов/минута, в течение 1 минуты, используя зонд 10-G.

Смесь, содержащую коллаген и ламинин, оставляют в покое на 12 часов при температуре $-20 \pm 1^\circ\text{C}$ и замораживают (113). После этого, указанную смесь, которая была заморожена, подвергают лиофилизации в течение 24 часов (114). Тем самым обеспечивают предотвращение разрушения теплочувствительных биоматериалов внутри указанной смеси.

Структуру лиофилизата, содержащую коллаген и ламинин, которая была получена,

сшивают (115) при длине волны 254 нм, используя ультрафиолетовое сшивающее устройство (УФ-линкер). В другом месте получают водный раствор полимера (121) для того, чтобы обеспечивать формирование микрочастиц (12). Для того чтобы гарантировать это, используют 0,2 г натриевой соли гиалуроновой кислоты (НА), и ее растворяют в 150 мл чистой воды. В то же время дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) и ресвератрол смешивают в спирте и растворяют (122). В предпочтительном варианте осуществления изобретения 0,7-0,75 г DPPC и 0,05-0,1 г ресвератрола 350 мл добавляют в этанол и смешивают (122). Использование ресвератрола (антиоксиданта) демонстрирует синергические эффекты с коллагеном и ламинином, который формирует белковую структуру, и как результат эффективность конечного продукта в отношении увеличения заживления ткани. Помимо этого, обеспечивают, что целостность матрицы конечного продукта сохраняется в течение длительного времени.

Раствор НА (121), который получен, добавляют в раствор (122) DPPC и ресвератрола в спирте и смешивают при $40 \pm 1^\circ\text{C}$ (123). Всю смесь, которая была получена, помещают внутрь распылительной сушилки и получают микрочастицы посредством распыления (124). В предпочтительном варианте осуществления изобретения распылительную сушилку настраивают так, что начальная температура составляет 180°C , а скорость распыления составляет 400 л/ч.

Микрочастицы НА, нагруженные ресвератролом и полученные с использованием распылительной сушилки, распыляют на предварительно полученную дермальную матрицу (11) в виде сухого порошка и указанные две системы объединяют (13). В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения, распыляемые микрочастицы содержат 50 мкМ ресвератрола. Эти матрицы, которые были получены, в частности, используют при лечении хронических ран, и они значительно увеличивают скорость заживления раны.

Для того чтобы определить диаметр и толщину дермальных матриц, полученных с использованием рассматриваемого способа по изобретению, использовали автоматический измеритель и оценивали диаметр и толщины матриц. В результате проведенного анализа средний диаметр полученной дермальной матрицы составляет $2,24 \pm 0,05$ см и их толщины составляют $0,23 \pm 0,04$ см.

Установлено, что размеры пор дермальных матриц, которые получены с использованием сканирующего электронного микроскопа и конфокального микроскопа для того, чтобы определять морфологию поверхности, составляли приблизительно самое большее 100 мкм. В дополнение к этому, согласно наблюдениям, присутствовали трехмерные коллагеновые волокна, а микрочастицы были сшиты.

Матрицы, которые получали со способностью удерживания воды, оставляли в воде при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 20 секунд, после чего определяли их массы. Посредством вычисления процентной доли от начальной массы и ее сравнения с массой, измеренной после выполнения теста, определяли, что способность удерживания воды составляла $84 \pm 1,5\%$.

Устройство для анализа текстуры TA-XТ Plus использовали для того, чтобы определять механические характеристики дермальных матриц. В результате анализа были вычислены значения твердости 26-21 Н, сжатия 23-18 Н/мм, когезии 0,93-1 и эластичности 0,8-1 посредством нагрузки, временных кривых, которые относятся к матрице. В результате определения содержания влажности вычислено количество влажности в дермальной матрице по изобретению 0,2%. Вычисленные размеры микрочастиц, расположенных внутри дермальной матрицы составляли 15-30 мкм, при использовании способа лазерной дифракции.

Как можно видеть на изображениях, полученных с помощью сканирующего электронного микроскопа, составы являются сферическими и имеют гладкие поверхности. Размеры частиц, как их наблюдали в сканирующем электронном микроскопе, сравнивали с результатами предварительно выполненного способа

5 распределения лазерной дифракции, и обнаружено, что размеры согласовались.

Вычисленная способность микрочастиц к нагрузке лекарственным средством, которые были получены, составляла 0,5-1 мг, а вычисленная эффективность инкапсуляции составляла 97-98,7%.

Для того чтобы определять количество ресвератрола, высвобождаемое из

10 микрочастиц, проводили исследования высвобождения активного средства из составов микрочастиц, полученных с использованием различных концентраций ресвератрола. Результаты анализа показали, что высвобожденное количество ресвератрола из составов в течение 24 часов составляло 73-85%.

Исследовали эффект ферментов гиалуронидазы, коллагеназы, липазы и фосфолипазы

15 в отношении высвобождения ресвератрола из микрочастиц. Отдельные исследования ферментативного разрушения проводили с использованием ферментов гиалуронидазы и коллагеназы для того, чтобы исследовать эффекты ферментов, оказываемые на дермальную матрицу. Ферментативное разрушение дермальной матрицы, которая не содержит микрочастицы, с использованием коллагеназы занимало 30 минут, тогда как

20 разрушение дермальной матрицы, содержащей нагруженные ресвератролом микрочастицы, занимало в два раза больше времени. Ресвератрол благоприятен не только тем, что он поддерживает заживление ран, но также он благоприятен, поскольку он защищает целостность матрицы от коллагеназы в течение более длительного времени.

Трехмерную программу программного обеспечения конфокального микроскопа

25 использовали для того, чтобы определить гомогенное распределение микрочастиц в дермальной матрице и их локализацию. Конфокальное исследование обновляли и данные оценивали в этой программе. Выполненные морфологические исследования показывали, что микрочастицы распределялись значительно более гомогенно на верхней поверхности дермальной матрицы и что указанные микрочастицы находились в полном

30 контакте с матрицей.

Фибробластные клетки кожи человека (Invitrogen C-013-5C) культивировали во влажных условиях при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и 5% CO_2 в соответствии с инструкциями производителя. Раствор ресвератрола инкубировали с составами, которые не содержат ресвератрол, и составы микрочастиц, которые содержат ресвератрол, в течение 24 часов и исследовали

35 эффекты всех образцов в отношении жизнеспособности клеток. В отношении раствора ресвератрола или составов, которые пусты или не содержат активных средств, наблюдали что они не имеют цитотоксического потенциала, и они демонстрировали эффекты увеличения клеточной пролиферации в концентрациях, которые соответствуют содержанию ресвератрола 50 мкМ. Внутри клеток, которые анализировали, исследовали

40 параметры окислительного стресса, такие как общий глутатион, малондиальдегид и супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза. Результаты, которые получали, представляли собой указание на то, что тип дозы, разработанный для ресвератрола, имел окислительную активность на молекулярном уровне.

В заключение, исследования, которые проводились в последние годы, показывают,

45 что заживление ран зависит от компонентов, выбранных внутри состава, и что инновационные составы, содержащие белки, которые формируют природную структуру дермы, обеспечивали эффективное лечение и можно укорачивать время лечения. Очевидно, что необходимо получать новые системы, несущие лекарственные средства,

для долгосрочного лечения ран. Не существует составов нового поколения, которые содержат выбранную комбинацию. В этом изобретении синергический эффект дермальных матриц с ресвератролом в отношении заживления ткани оценивали впервые.

(57) Формула изобретения

1. Способ (10) получения дермальной матрицы, который характеризуется тем, что включает стадии:

- получение системы (11) дермальной матрицы,
- получение системы (111) раствора коллагена,
- добавление ламинина в раствор коллагена и смешивание (112),
- заморозка и хранение смеси (113),
- лиофилизация хранящейся смеси (114),
- сшивка лиофилизата (115),
- формирование микрочастиц (12),

- получение водного раствора полимера (121), при этом гиалуроновую кислоту (НА) растворяют в чистой воде,

- получение смеси фосфолипида, антиоксидантного средства и спирта (122), при этом дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) и ресвератрол смешивают в спирте, и они растворяются,

- добавление водного раствора в спиртовую смесь и смешивание (123),

- распылительная сушка всей полученной смеси (124),

- объединение микрочастиц с системой (13) дермальной матрицы, причем нагруженные ресвератролом микрочастицы гиалуроновой кислоты (НА)-дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) распыляют посредством распыления сухого порошка на дермальную матрицу (11).

2. Способ (10) получения дермальной матрицы по п. 1, который отличается тем, что содержит стадию получения смеси фосфолипида, антиоксидантного средства и спирта (122), при этом 0,7-0,75 г дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) и 0,05-0,1 г ресвератрола смешивают в 350 мл спирта, и их растворяют.

3. Способ (10) получения дермальной матрицы по п. 1, который отличается тем, что указанный водный раствор добавляют в спиртовую смесь и смешивают (123) при $40 \pm 1^\circ\text{C}$.

4. Способ (10) получения дермальной матрицы по п. 1, который отличается тем, что содержит стадию получения раствора коллагена (111) посредством добавления бычьего коллагена в концентрации 0,1% к 0,1 М раствору уксусной кислоты.

5. Способ (10) получения дермальной матрицы по п. 1, который отличается тем, что содержит стадию добавления ламинина в раствор коллагена (112) посредством взятия 2,5 мл раствора коллагена, который был получен, добавления в него 20 мкл ламинина и смешивания их на ледяной бане.

6. Способ (10) получения дермальной матрицы по п. 1, который отличается тем, что содержит стадию заморозки и хранения смеси (113), при этом смесь коллагена и ламинина оставляют в покое в течение 12 часов ночью при температуре $-20 \pm 1^\circ\text{C}$.

7. Способ (10) получения дермальной матрицы по п. 1, который отличается тем, что он включает стадию лиофилизации смеси (114), которую хранят, при этом смесь, которую заморозили и оставили в покое, подвергают лиофилизации в течение 24 часов и в результате предотвращают разрушение биоматериалов, чувствительных к теплу, присутствующих внутри указанной смеси.

8. Способ (10) получения дермальной матрицы по п. 1, который отличается тем, что содержит стадию сшивки лиофилизата (115), при этом структуру лиофилизата

подвергают сшивке при длине волны 254 нм с использованием ультрафиолетового сшивающего устройства (УФ-линкера).

9. Способ (10) получения дермальной матрицы по п. 1, который отличается тем, что содержит стадию получения водного раствора полимера (121), при этом 0,2 г гиалуроновой кислоты (НА) растворяют в 150 мл чистой воды.

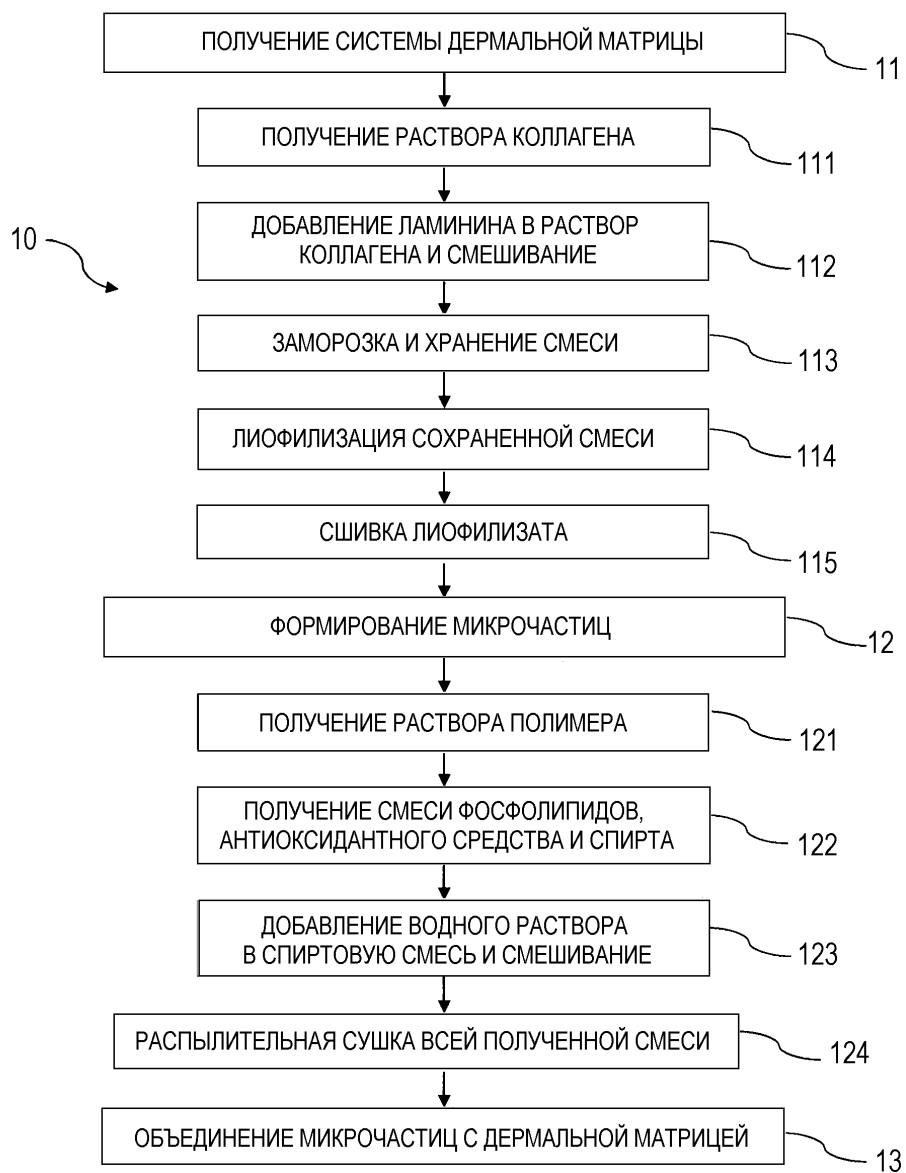
10. Состав дермальной матрицы, полученный с использованием способа по п. 1, который отличается тем, что он содержит нагруженные ресвератролом микрочастицы гиалуроновой кислоты (НА)-дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) в коллаген-ламининовом каркасе.

11. Состав дермальной матрицы по п. 10, причем состав является биоразрушаемым.

12. Состав дермальной матрицы по п. 10, для использования при лечении хронических ран.

531871

1/1



ФИГ.1